

(Ats der II. Chirurgischen Klinik der Pázmány Péter Universität Budapest
[Vorstand: *L. v. Bakay*, o. ö. Prof.].)

Über die Regeneration der Langerhansschen Inseln.

Von

L. v. Bakay jr.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. November 1942.)

Seitdem *Laguesse* seine „Balancement-Theorie“ veröffentlicht hatte, nach welcher die Acini der Bauchspeicheldrüse sich in *Langerhansschen Inseln* verwandeln können und umgekehrt, befaßten sich zahlreiche Verfasser mit der Entwicklung der Inseln unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Gegenstand dieser Untersuchungen war das embryonale oder vollentwickelte, aber unter irgendeiner Einwirkung zu erneuter Inselbildung veranlaßte Pankreas. Regeneration und Hypertrophie (der Unterschied zwischen ihnen ist lediglich quantitativ) können endogen oder exogen bedingt sein. Beim endogenen Prozeß dient ein Teil der Inseln zum Ersatz von zugrunde gegangenen oder entfernten, beim exogenen hat der innersekretorische Bestand der Drüse ein durch äußere Ursachen bedingtes Arbeitsplus zu überwältigen. Das schönste Beispiel hierfür ist die korrelativ-hormonale Hyperfunktion bei dem Fetus einer an Diabetes leidenden Mutter. Die wesentliche Voraussetzung für die Regeneration und Hypertrophie ist eine hinreichende lange Zeit, d. h. der Untergang der Inseln bzw. die Entstehung des erhöhten Hormonbedarfes langsam vonstatten gehe. Nur auf diese Weise kann für die regenerierenden Gewebe die nötige Energie — und vielleicht auch der entsprechende Reiz — gesichert werden, wodurch sie sich den veränderten Verhältnissen anpassen und die tiefgreifenden Gewebsumwandlungen vollziehen können.

Die ersten Spuren der *Langerhansschen Inseln* wurden bei dem 39 mm langen menschlichen Embryo gefunden (*Hammar*), ihr genauer Entwicklungsgang aber ist auch heute noch vielfach umstritten. Während nach der Vorstellung von *Laguesse* zwischen der exkretorischen und der inkretorischen Pankreassubstanz eine stete Umwandlung vor sich geht, spricht *Diamare* diesen zweierlei Gewebsgattungen jede wechselseitige Beziehung ab. Nach der allgemeinen Auffassung, die auf den Ergebnissen von *Bensley*, *Neubert* und *Clara* fußt, wuchern die Inseln aus der Wand der Pankreasausführungsgänge hervor, zum Teil aber sind sie Umwandlungsprodukte der Acini; nach Abschnürung erlangen sie eine vollständige funktionelle Selbständigkeit. Ihre Rückbildung zu Acini soll nicht vorkommen.

Rolle der inkretorischen Drüsen in der Inselregeneration.

Der physiologischen Entwicklung steht die durch verschiedene Hormone geförderte Inselneubildung am nächsten, da diese Einflüsse angenommenweise auch unter normalen Verhältnissen eine Rolle spielen dürften. Die auf das Inselsystem ausgeübte Wirkung der einzelnen Inkretdrüsen aber ist bei weitem nicht bekannt, die Daten sind zumeist widersprechend.

Hypophyse. Der Begriff des pankreotropen Hypophysenhormons ist 1933 durch die Arbeiten von *Anselmino*, *Herold* und *Hoffmann* eingeführt worden. Nach ihren Versuchen soll der wässrige Auszug der mit Aceton getrockneten Rinderhypophyse bei verschiedenen Tieren zur Vergrößerung und Vermehrung der Inseln Anlaß geben. Ähnliche Ergebnisse wurden von mehreren Untersuchern mitgeteilt. Neulich berichteten einige Verfasser über entgegengesetzte Resultate. *Krichesky*, sowie *Adams* und *Ward* beobachteten Inselvermehrung bei hypophysektomierten Ratten bzw. Salamandern. *Richardson* und *Young*, *Campbell* und *Best*, *Dohan* und *Lukens* konnten durch Vorderlappeninjektionen bei Hunden gerade Diabetes hervorrufen. Sie beobachteten in den Inseln charakteristische Entartungsprozesse, hydropische Degeneration, Hyalinablagerung, Blutungen. Meine eigenen an den Bauchspeicheldrüsen hypophysektomierter Hunde vorgenommenen Untersuchungen¹ sprechen gleichfalls für die kontrainsuläre Tätigkeit des Gehirnanhanges. $2\frac{1}{2}$ –6 Monate nach Hypophyseentfernung hat sich die Zahl der *Langerhansschen* Inseln um 12–120% vermehrt. Die neuen Inseln entstehen aus dem Epithel der Ausführungsgänge, zu einem geringeren Teil durch Umwandlung der Acini. Einige angewachsene Inseln zerfallen in mehrere Stücke. Das hyperplastische Inselsystem besteht vorwiegend aus β -Zellen, diese sind insulinerzeugend. Es zeigte sich in meinen kernvariationsstatistischen Untersuchungen, daß nach Hypophysektomie neben dem normalen auch ein neuer Kerntyp entstand, dessen Volumen das zweifache des normalen beträgt. Auch diese Erscheinung spricht für eine gesteigerte Zelltätigkeit. Wenn wir nun zugeben, daß dem Gehirnanhang außer dieser nachgewiesenen kontrainsulären Tätigkeit auch eine insulotrope (pankreotrope) Wirkung zukommt, ist es wenigstens zweifelhaft, daß diese Wirkung in der Inselregeneration eine bedeutsame Rolle spielt.

Schilddrüse. Obwohl die Literaturangaben auch in dieser Beziehung einander widersprechen, hat es den Anschein, daß Schilddrüse und Inselsystem sich antagonistisch verhalten. Schilddrüsinfütterung bewirkt bei den verschiedenen Tierarten Inselatrophie und -entartung (*Kojima*, *Herring*, *Habán* und *Angyal*). Die Wirkung der Thyroxinfütterung läßt sich nicht klar beobachten. Bei Kaninchen führt die

¹ *Bakay jr., L. v.: Pflügers Arch. 243 (1940).*

Schilddrüsenentfernung zu Inselhypertrophie und -hyperplasie (*Ohmori, Ljvraga*). Nach *Lorand*, ferner *Falta* und *Bertorelli* geht die Hyperthyreose oft mit der Vermehrung und Hypertrophie der Inseln einher. Namhafte Endokrinologen, wie z. B. *Cameron*, vertreten den entgegengesetzten Standpunkt.

Geschlechtsdrüsen. Die Wirkung der Kastration auf die Langerhansschen Inseln ist nicht einwandfrei festgestellt (*Lentati* und *Anglesio*). Gegen Schwangerschaftsende läßt sich die erhöhte Inselproduktion fast bei jeder Tierart nachweisen (*Cramer, Akehi, Florentin, Picard* und *Weiss*), die Erscheinung hängt aber wahrscheinlich mit der Änderung des Blutzuckergehaltes zusammen.

Zirbel. Wie von *Szentágothai* und mir festgestellt, findet bei jungen Hunden nach Zirbelentfernung keine Änderung in den Inseln statt.

Thymusdrüse. Angeblich führt die Thymusentfernung zu Inselvermehrung (*Matti*).

Nebennieren. Der Einfluß der Nebennieren ist ebenfalls recht unklar; die Wirkung der Auszüge ist zum großen Teil der Änderung des Blutzuckergehaltes zuzuschreiben.

Inselhypertrophie bei der Frucht der zuckerkranken Mutter.

Carlson und *Ginsburg* haben beobachtet, daß beim trächtigen Hund selbst eine vollkommene Entfernung des Pankreas nicht zu Diabetes führt. Hyperglykämie und Glykosurie treten erst auf, wenn die Verbindung zwischen fetalem und mütterlichem Kreislauf unterbrochen wird. *Pitamada*, ferner *Markowitz* und *Soskin* legten dieser Tatsache die kompensatorische Hypertrophie des embryonalen Pankreas zugrunde, dessen massenhafte Insulinproduktion auch für das Insulindefizit des mütterlichen Organismus aufkommen kann.

Die erste diesbezügliche Beobachtung beim Menschen stammt von *Dubreuil* und *Anderodias*, die bei der Frucht einer Diabetikerin riesengroße Inseln geschen haben. Bald folgten darauf ähnliche Beobachtungen von *Wiener* sowie *Gray* und *Feemster*. Im Falle von *Holzbach* ging der Neugeborene kurz nach der Geburt unter hypoglykämischen Krämpfen zugrunde. *Schretter* und *Nevinny* haben diese Art Inselhypertrophie eingehend studiert. Wie sie beschreiben, haben die Inseln in diesen Fällen eine ausgesprochene Membranhülle, während in der Verlängerung der Inseln Ausführungsgänge zu sehen sind (Entwicklungsstadium). Innerhalb der Inseln seien zahlreiche, manchmal polymorphe Riesenkerne vorhanden. Aus einzelnen regressiven Veränderungen der Zellen ließe sich darauf schließen, daß das hypertrophische System nach der Geburt dieses Tempo nicht länger zu halten vermöchte, weshalb sie diesen Zustand „Überarbeitungsdiabetes“ genannt haben. Im Falle von *Nothmann* und *Hermstein* bzw. *Heiberg* waren die Inseln stark vergrößert, ihre Zahl, auf die Flächeneinheit bezogen, blieb aber unverändert. Dennoch ist der Begriff „Vermehrung“ berechtigt, da die Drüse 3mal so groß als unter normalen Verhältnissen war. *Okkels* und *Brandstrup* untersuchten in 4 Fällen auch die anderen endokrinen Organe der Feten und fanden den Vorderlappen der Hypophyse und auch die Schilddrüse hypertrophisch. Sie sind der Ansicht, die

fetale Hyperglykämie ihre Wirkung auf die anderen Blutdrüsen über das Zentralnervensystem entfalte. *Bayer*, ferner *Rössle* konnten diese Beobachtungen in ihren drei Fällen nicht bestätigen. Hinsichtlich der Rolle des fetalen Insulins teilen *Révész* und *Turolt* interessante Daten mit. Sie fanden bei gesunden Kreißenden während der Geburt, daß der Blutzuckerspiegel der Nabelarterie ausnahmslos niedriger war, als in der Nabelvene, somit übe das fetale Insulin auch unter normalen Verhältnissen eine starke Wirkung aus. Ansonsten gelangten *Nothmann* und *Hermstein* zu selben Schluß. Das Kind einer diabetischen Mutter kann nach der Geburt infolge seines Hyperinsulinismus durch die Katastrophe eines hypoglykämischen Schocks gefährdet sein (*Rössle*).

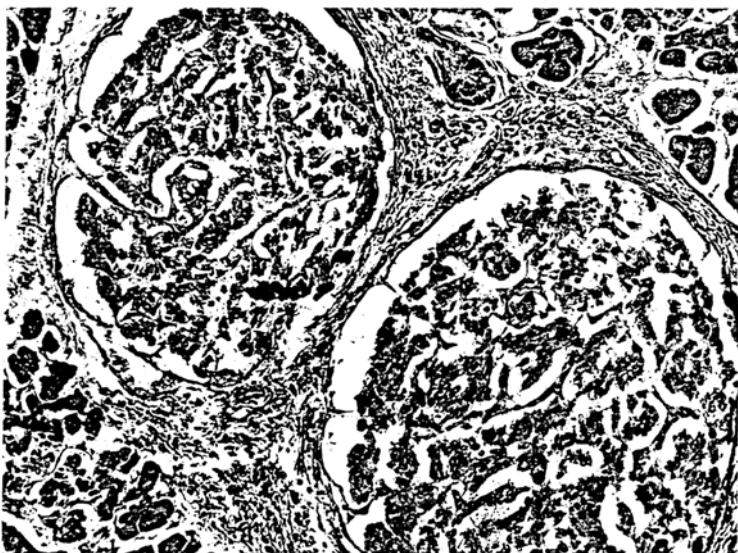


Abb. 1. Stark vergrößerte Inseln eines Fetus von zuckerkranker Mutter. Vergr. 130mal.

Vor Jahren bot sich mir die Gelegenheit, das ausgetragene, intra partum gestorbene Kind einer Diabetikerin zu untersuchen. Der Diabetes der Mutter war ursprünglich mittelschwer, doch war sie in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ohne Insulin zuckerfrei und in gutem Zustand. Nach der Geburt verschlimmerte sich ihr Zustand wieder bis zu dem vor der Schwangerschaft bestandenen Niveau. In den Schnitten des Pankreas von Neugeborenen fällt die enorme Menge und Größe der Inseln auf. Einen stärker ausgeprägten Fall konnte ich in dem ganzen Schrifttum nicht vorfinden. Während an den Abbildungen der anderen Verfasser die hypertrophen Inseln in einer mehr oder weniger ausgedehnten exkretorischen Drüsensubstanz gelegen sind, spielen die Acini in meinem Fall im Vergleich mit den Inseln eine verschwindend kleine Rolle. Die Inseln sind rund, gut abgegrenzt, die meisten besitzen eine vielfache Größe der normalen Neugeborenen

beträgt die Inselgröße (zwei Hauptdurchmesser) 120:120, 180:180, evtl. 220:220 μ (Abb. 2). Es kamen Inseln von ähnlichem Durchmesser im gegenwärtigen Falle kaum vor, die Mehrheit war 300—400 μ , aber auch die Schnittgrößen von 800:500, 700:700 und 500:800 μ waren nicht selten. Letztere übersteigen auch jene Größe, die von den vorsichtigsten Verfassern als Maximum der Normalgröße angegeben wird. Im Falle *Angyals* maß die größte Insel 562:265 μ , während der größte von *Heiberg* beobachtete Durchmesser 375 μ betrug. Neuerdings berichtet *Bayer* in seinem Falle von einem Durchmesser 704:458 μ . Die Inseln unseres Falles sind von einer starken bindegewebigen Kapsel umgeben. Im allgemeinen ist die Menge der bindegewebigen Bündel und Septa in der ganzen Drüse vermehrt, obwohl dies bei normalen Neugeborenen kaum vorkommt. Interessanterweise sind die kleineren bzw. normalen Inseln von einem nur aus einigen Fasern bestehenden Elasticaring umgeben, eine stärkere (aus 10—20 konzentrischen Fasern bestehende) fibröse Kapsel fand sich an den vergrößerten Inseln vor. Diese ansehnliche Kapselbildung ist immer periinsulär, innerhalb der Inseln lassen sich höchstens längs der Gefäße einige argyrophile Fasern impregnen.

Die mächtige Erweiterung der in den Inseln gelegenen Netzcapillaren ist eine weitere auffallende Erscheinung. Infolge der Hyperfunktion kam es zu einer Erweiterung bis zu 15—20 μ der normalerweise höchstens 5 μ breiten Capillaren. In den Inseln bilden sie einen echten Glomus, der zu einer wesentlichen Abweichung des Bildes von dem normalerweise gesehenen Zellsyncytium Anlaß gibt. Der sich an die Hypertrophie anschließende hochgradige Kernpolymorphismus ist nicht weniger auffallend (Abb. 3). Der Kernpolymorphismus äußert sich in dem Auftreten einer großen Anzahl von Riesenkernen. *Schretter* und *Nevinny*, *Angyal*, ferner *Bayer* berichten über ähnliche Befunde. Auch die Kernvariationsmessungen habe ich ausgeführt; hierüber wurde an einer anderen Stelle berichtet¹. Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß es sich um eine regelrechte Riesenkernbildung handelt, der eine mächtige Gewebsregenerationskraft zugrunde liegen dürfte. Einer solch hochgradigen Hypertrophie ist sicher nur der fetale Organismus fähig.

Was die Art der Inselentstehung und Inselhypertrophie betrifft, wurde kein einziges der Entwicklungsunterbrechung entsprechendes

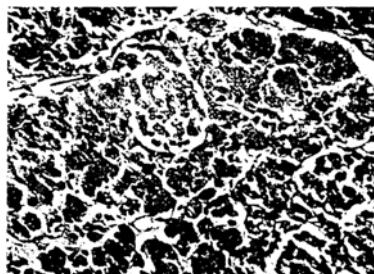


Abb. 2. Inseln eines gesunden Neugeborenen. Vergr. 130mal.

¹ *Bakay jr., L.v.*: Arb. ung. Path. Ges. 1939; Abh. ung. Wiss. Akad. 1942.

Stadium beobachtet. Die Hypertrophie ist bei der Geburt schon beendet. In der Tat, man findet in der Nähe der großen Inseln, manchmal dicht neben ihnen, Ausführungsgänge, denen somit in der Entwicklung eine Rolle zukommen dürfte. Sicher kommt es stellenweise zu einer Umwandlung der exokrinen Pankreassubstanz in endokrines Gewebe, wie es von *Meneghini*, ferner *Bayer* behauptet wird. In meinem Fall habe ich in dieser Beziehung kein beweiskräftiges Bild gesehen.

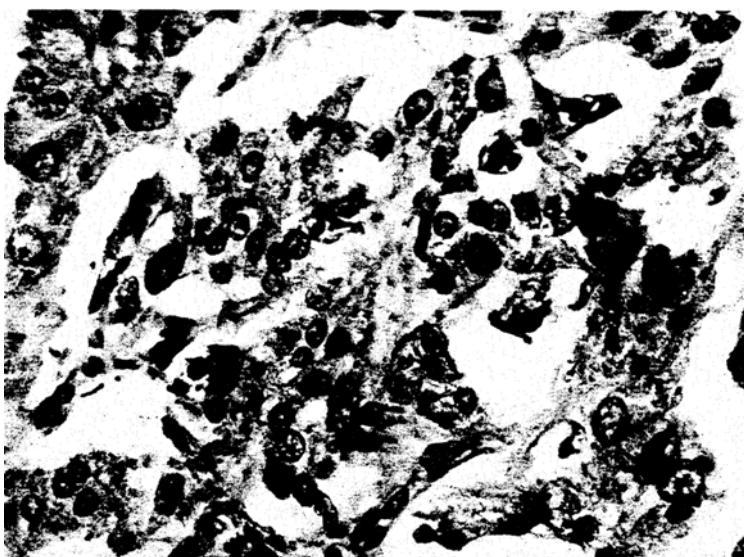


Abb. 3. Hochgradiger Kernpolymorphismus in der Insel eines von zuckerkranker Mutter stammenden Neugeborenen. Vergr. 600mal.

Möglichkeiten einer postnatalen Inselbildung.

Weichselbaum und seine Mitarbeiter, sowie *Ferner* haben festgestellt, daß die Inselproduktion unter normalen Verhältnissen mit der Geburt nicht beendet ist. *Nakamura* glaubt, die Entwicklung komme im vierten Lebensjahr zum Abschluß. Bei gesunden Erwachsenen lassen sich intermediäre Entwicklungsstadien regelmäßig finden. Nach *Neubert* seien diese Formen die erstarrten Bilder des kindlichen Entwicklungsprozesses, während *Clara* ihnen die Ausgleichungsprozesse von postembryonalen Pankreasverletzungen zugrunde legt.

1. Inselregeneration bei einer das ganze Pankreas befallenden Schädigung.

Als eine solche Schädigung ist der echte Diabetes zu betrachten, ferner die Diabetesform, der eine durch den darniederliegenden Kreislauf bedingte Funktionsabnahme zugrunde liegt (Arteriosklerose der Bauch-

speicheldrüse), außerdem die chronische Pankreatitis, schließlich die Pankreascirrhose auf alkoholischer oder syphilitischer Grundlage.

Nach *Opie* lassen sich im Diabetikerpankreas oft kleine Acinusgruppen finden, die von den normalen abweichen, indem ihre Zellen ein homogenes eosinophiles Protoplasma und einen zentral gelegenen Kern besitzen. Er ist der Ansicht, diese Formen seien die Zeichen der Inselneubildung. *Cecil* fand bei 48% der Diabetiker Inselvergrößerung. *Weichselbaum* beziffert die Regeneration mit 30%, die Hypertrophie mit 8%. *MacCallum* berichtet über ähnliche Ergebnisse, gleichfalls *Halasz*. *Fischer* beobachtete im Pankreas eines jugendlichen Diabetikers lebhafte Inselproliferation. Ein Teil der Inseln ist zu Riesengröße gewachsen, sie waren adenomartig hypertrophisch, andere wiesen regressive Veränderungen, sogar Verkalkung auf. Nach *Kraus* bilden sich bei Diabetes auffallend kleine Inseln, sie erscheinen in Ermangelung von Gefäßen rudimentär. *Terbrüggen* widerspricht den Beobachtungen *Weichselbaums*, er habe in 26 Diabetesfällen kaum eine Regeneration gesehen. Ein lehrreicher Fall wird von *Boyd* und *Robinson* besprochen. Es gelang ihnen, einen Jungen mit Insulin nicht nur symptomfrei zu machen, sondern auch zu heilen. Jahrelang brauchte der Kranke kein Insulin. Infolge eines Unfalls ist er plötzlich gestorben und wurde seziert. Bei der Sektion fand man im Pankreas zweierlei Inseln. Zentral waren sie größer als normal, das Zellverhältnis $\alpha : \beta$ war vollkommen normal; diese waren alte, ein wenig degenerierte Inseln. Die an der Peripherie liegenden neuen Inseln waren klein, enthielten je 6—8 große β -, dagegen fast keine α -Zellen. Wahrscheinlich sind die letzteren Inseln durch Regeneration entstanden. In ihrer Entwicklung dürfte das Insulin eine bedeutsame Rolle gespielt haben, wodurch es in diesem Ausnahmefall zur restlosen Heilung kam.

Auch die Kompensationshypertrophie, die bei nichtdiabetischer allgemein wirkender Inselschädigung zustande kommt, ist funktionell bedingt. *Wright* bespricht 5 Fälle mit hyalinen oder sklerotischen Veränderungen von ungefähr einem Drittel der Inseln, ohne Diabetessymptome (Toxikose, Prädiabetes?). In 3 Fällen waren die Inseln mäßig vergrößert, in den 2 anderen konnte sowohl in dem intakten als auch dem degenerierten Inselsystem Zellregeneration beobachtet werden. *Jorns* äußert nach der gründlichen Untersuchung von zahlreichen Fällen die Ansicht, daß bei jeder chronischen Pankreasschädigung (chronische Entzündung, Nekrose) eine Inselregeneration zu finden sei, die in eine Hyperplasie oder Hypertrophie übergehe.

Bei der ausführlichen Untersuchung von 30 menschlichen, zum Teil intakten, zum Teil diabetischen Bauchspeicheldrüsen¹ konnte ich zahlreiche Regenerationserscheinungen beobachten. Die Zeichen der Inselneubildung lassen sich — in beschränktem Ausmaß — auch in intakten Drüsen auffinden. Die zahlreichen verschiedenen Phasen der Neubildung wurden in folgendem Fall beobachtet:

P. F., 71jähriger Kranke, starb unter den Erscheinungen der allgemeinen Kachexie, mit der Diagnose Dermatitis ulcero-pyogenetica. Er war klinisch diabetesfrei, der Urin immer zuckerfrei gewesen. Das Pankreas des 163 cm langen und 41 kg schweren Kranken wog bloß 63 g. Die Drüse war schmäler als normal, konsistent, gelblichbraun. Sektionsdiagnose (abgesehen von den Hautveränderungen): Tbc. pulm. cav. Atherosclerosis art. periph. mai. gr. Care. bronch. pulm. sin. Die Gefäßverkalkung war in der Pankreasgegend am meisten aus-

¹ Diese Untersuchungen wurden überwiegend unter Mitarbeit von Dr. *Fr. Balogh* im Universitätsinstitut für Path. Anat. und Exper. Krebsforschung ausgeführt.

geprägt. In den histologischen Schnitten fällt zunächst die vermehrte Zahl der Inseln auf. Regressive Veränderungen konnten nicht mit voller Sicherheit nachgewiesen werden, dennoch war eine gewisse Abweichung von der Norm vorhanden. Ein Teil der Inseln war von der gewöhnlichen Größe, bestand aus normalen, hellen Zellen. Außer diesen aber wurden zahlreiche Inseln mit kleinen, runden Zellen von dichterer Struktur und dunklem Protoplasma gefunden. Beinahe alle Gefäße der Drüse wiesen hochgradige Verkalkung auf. Auffallenderweise waren neben den meisten Inseln ein oder mehrere, der exokrinen Drüse angehörende, mit kubischem oder Zylinderepithel ausgekleidete Ausführungsgänge gelegen. Sie lagen immer neben den Inseln, in verschiedener Entfernung von ihnen. Des öfteren liegen sie

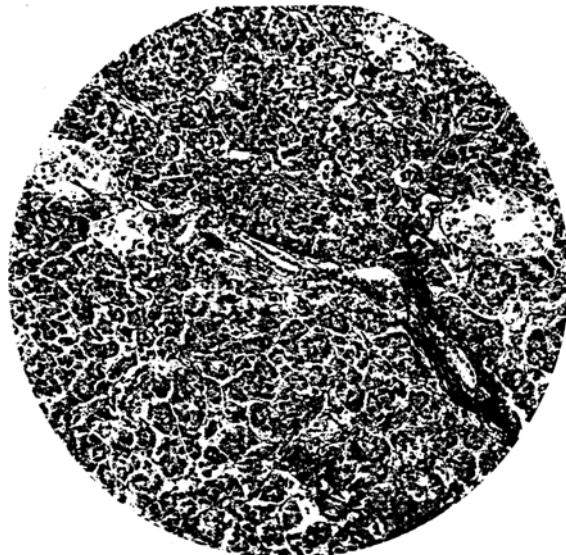


Abb. 4. Aus dem Ausführungsgangepithel sich abschnürende Inseln im Pankreas eines älteren Individuums.

den endokrinen Zellen dicht an, in anderen Fällen zieht der Ductus zwischen zwei neben einanderliegenden Inseln dahin. Stellenweise bildet die Insel die direkte Fortsetzung des längsgeschnittenen Ausführungsganges, wodurch dem an einem Aste hängenden Obst ähnliche Gebilde entstehen (Abb. 4).

Somit steht fest, daß die Mehrzahl dieser Inseln sich aus dem Epithel der Ausführungsgänge entwickelt hat. Es gibt aber auch andere Wege zur Inselregeneration. An zwei Stellen konnte beobachtet werden, daß an dem einen Pol der in Entwicklung befindlichen Insel anstatt der hellen Zellen charakteristische Acinuszellen mit dunklem Protoplasma zu finden waren, deren organischer Zusammenhang mit der Insel außer Zweifel zu stehen schien (Abb. 5). Sie waren durch die die ganze Insel umgebende Basalmembran von den Nachbaracini vollständig getrennt, während sie gegen das Inselzentrum allmählich in helle endokrine Zellen übergingen. Offensichtlich verwandeln sich unter gewissen Umständen auch die Acini in *Langerhanssche* Inseln. Allerdings steht diese Fest-

stellung mit der Ansicht von *Homans* bzw. *Terbrüggen* in Widerspruch, da diese Verfasser die Acini zur Inselbildung für ungeeignet halten. Als dritte Regenerationsform soll die Erscheinung erwähnt werden, daß neue Inseln sich von den alten abschnüren. Auch diese Form konnte ich des öfteren beobachten.

Obige Erfahrungen zusammenfassend läßt sich der Regenerationsvorgang der Inseln im folgenden darstellen. Infolge der Gefäßverkalkung kann das Pankreas seine Funktion, die Erzeugung des Insulin und seine



Abb. 5. Das Bild einer wahrscheinlich aus Acinus entstandenen Insel. Bei \uparrow allmählicher Übergang zwischen den hellen endokrinen und den dunklen Acinuszellen.

Überführung in die Blutbahn, nicht einwandfrei ausüben, wodurch es zu einem prädiabetischen Zustand kommt. Dennoch kommt es nicht zu den klinischen Symptomen der Zuckerkrankheit, da als Ausgleichungsprozeß eine intensive Regeneration der Langerhansschen Inseln in Gang gesetzt wird. Die Vergrößerung des Inselsystems kommt vorwiegend durch Epithelwucherung in den Ausführungsgängen, überdies durch die Umwandlung der Acini, schließlich durch Teilung alter Inseln zustande.

Wenigstens Spuren einer Regeneration konnten beinahe in allen Fällen unserer Diabetesfälle gefunden werden. Stellenweise fand ich neben den wuchernden Ausführungsgängen 3—4 neue Inseln. In einem Fall war ein Teil der Ausführungsgänge infolge Stauung mit dem Sekret bis zur Spannung gefüllt, sie waren stark erweitert, ihr hohes Epithel war ganz abgeplattet. Drei Inseln fand ich, in ihrem Zentrum durchbohrt von diesen erweiterten und daher leicht erkennbaren Gängen.

So mit dürften diese Inseln mit Recht als die Abkömmlinge der betreffenden Gänge angesprochen werden. Auf die Regenerationsbereitschaft weist der Umstand hin, daß neben den großen, hydropisch degenerierten Inseln auch aus kleinen, dichten, dunkel gefärbten Zellen bestehende Inseln zum Vorschein kommen. Mittels Silberimpregnation kann nachgewiesen werden, daß sie von einem dickeren Bindegewebsring als normalerweise umgeben sind. Gefäße sind in ihnen kaum zu finden. Nach ihrem Aussehen entsprechen sie den von *Kraus* beschriebenen frisch regenerierten Rudimentärinseln. Die merkbar rudimentäre Ausgestaltung läßt begreifen, daß in diesen Fällen die klinische Besserung trotz der histologisch nachgewiesenen Regeneration nicht eintrat.

2. Inselregeneration bei partieller Pankreasschädigung.

Experimentelle Veränderungen. Die experimentelle Entfernung eines Teils der Bauchspeicheldrüse gibt nach einer gewissen Zeit zu kennzeichnenden Veränderungen des beibehaltenen Stückes Anlaß.

Homans führte beim Hund durch partielle Pankreasresektion Diabetes herbei und fand in dem restlichen Teil Inselhypertrophie. Die Versuche von *Allen* haben diese Angaben bestätigt, allerdings mit der Bemerkung, daß nach der Entfernung eines zu großen Pankreasstückes die belassenen Drüsenteile einer Regeneration nicht mehr fähig sind. Es ist längst bekannt, daß nach Abbindung des Hauptausführungsganges oder eines Drüsenteils in dem abgebundenen Teil gleichzeitig mit der Entartung der Acini eine starke Proliferation des Inselsystems einsetzt, sofern die Blutversorgung ungestört ist. Nach *Ssobolew* enthielt das Pankreas Gewebsreserven von einwandfreier embryonaler Potenz, die in solchen Fällen einer intensiven Regeneration fähig seien. Nach einer angefochtenen Beobachtung von *Gontier de la Roche* komme es im abgebundenen Teil zur Entwicklung von Pseudoacini und später zur Umwandlung dieser in Inseln. *Bensley* hat den Ductus pancreaticus bei Meerschweinchen unterbunden und beobachtete in einem Monat das Auswachsen von neuen Inseln aus dem Ausführungssystem. Nach *Mansfeld* komme es in diesen Fällen beim Hund zur Verzweigungsfachung der Inselzahl. Ähnlich berichten *Ukai*, *Herzheimer* und *Carpentier*, *Grauer*, ferner *Jorns*. *Shaw* und *Latimer* transplantierten einen an Ausführungsgängen reichen Pankreasteil in die Darmwand. Auch dort entwickelten sich aus den Gängen Acini und Inseln.

Meine eigenen Hundevereuche haben gezeigt, daß mehrere Monate nach der partiellen Pankreasentfernung die Inselzellen des Restes an der Kernvariationskurve hypertrophische Veränderungen aufweisen¹. Die übereinstimmenden Ergebnisse der Tierversuche haben zahlreiche Chirurgen veranlaßt, bei Zuckerkranken die Inselneubildung durch Pankreasresektion zu fördern, aber die Versuche verliefen ohne Erfolg. Der Versuch stellt einen klaren Beweis dafür dar, welch tiefgreifende Unterschiede zwischen dem experimentellen und dem menschlichen Diabetes bestehen und läßt unbekannte Faktoren vermuten, die beim Diabetes eine Rolle spielen dürften.

Pankreaslipomatose. Wenn ein Teil der Bauchspeicheldrüse infolge einer Entwicklungsanomalie fehlt, kommt es in dem vorhandenen Teil

¹ *Bakay jr., L. v.: Arb. ung. Path. Ges. 1939.*

zu starker Vermehrung und Hypertrophie der Inseln (Priesel, Christlieb). Ähnliche Folgen hat der teilweise Verlust der Pankreassubstanz im Erwachsenenalter. Nachstehender Fall gehört in diese Gruppe.

B. J., 65jährige Kranke, wurde auf unsere Klinik mit der Diagnose chronischer Ileus aufgenommen. Vor 12 Jahren wurde ihre Gallenblase wegen Cholecystitis calculosa entfernt. Im Urin war kein Zucker nachweisbar. Bei der Sektion wurde

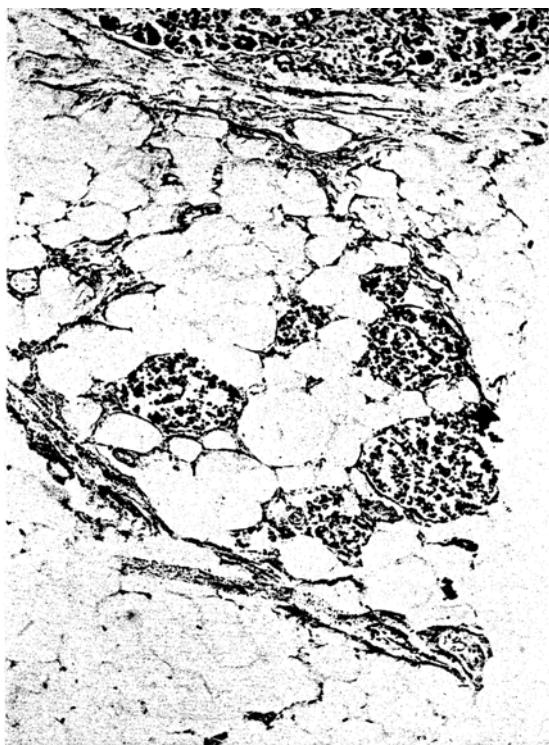


Abb. 6. Unverschleierte Langerhanssche Inseln in der Mitte des Fettgewebes in dem stelleuweise fettig entarteten Pankreas eines Diabetikers. Vergr. 80mal.

außer einer allgemeinen Arteriosklerose keine wesentliche Veränderung gefunden. Die Bauchspeicheldrüse der 150 cm langen und 40 kg schweren Leiche wog 120 g, sie war makroskopisch verändert, indem der Körper- und der Schwanzteil vollkommen in Fettgewebe verwandelt waren. Der Ductus Wirsungianus ließ sich an den Schnittflächen auch in dem verfetteten Teil erkennen. Der Kopf war von drüsiger Konsistenz. Der Anfangsteil des Ductus Wirsungianus war frei, von der Papilla Vateri über eine 7 cm lange Strecke für die Sonde vollkommen durchgängig; dann kommt ein verschlossener Teil, weshalb die Sonde gegen den im verfetteten Drüsengewebe verlaufenden Ductusteil nicht vorgeschoben werden kann. Die ganze Länge der Drüse beträgt 24 cm.

Bei der histologischen Untersuchung fanden wir in dem intakt gebliebenen Kopf auffallend viele Inseln. Sie sind verschieden groß,

beinahe neben allen ist der endokrine Ausführungsgang zu sehen. Stellenweise lassen sich die Ductus unmittelbar in die Inseln verfolgen. Von einem einzigen Gang haben sich manchmal 2—3 Inseln abgeschnürt. Mikroskopisch sieht man in einem normalen Pankreas nur einige Inseln je Gesichtsfeld (schwache Vergrößerung), hier hatten wir mit einem echten Archipelage zu tun. In dem fettig umgewandelten Teil fanden wir keine Inseln. Bekanntlich ist das abgebundene verfettete Pankreas ein günstiges Medium für die Inseln, auch bei Pankreasverfettung bleiben sie eine Zeitlang unversehrt (Abb. 6). In diesem Fall verhielt es sich anders. Wahrscheinlich lag dem Untergang des Kopfes und des Schwanzteils ein anlässlich der vor 12 Jahren bestandenen Gallensteinkrankheit in den Ductus Wirsungianus eingekelter Stein zugrunde. Die seitdem verlaufene Zeit reichte aus, um auch die geringsten Reste des eventuell übriggebliebenen Inselsystems zum Verschwinden zu bringen. Zur Ersetzung des Mangels haben sich die Inseln der Restdrüse vermehrt und vergrößert. Es handelte sich in diesem Falle nicht um eine junge Person, somit nimmt die Regenerationsfähigkeit der Inseln mit dem Alter nicht ab.

Zusammenfassung.

Die an menschlichem Material durchgeföhrten Untersuchungen zeigten, daß die Regeneration der *Langerhansschen* Inseln unter pathologischen Bedingungen auf verschiedenen Wegen vor sich geht. Am häufigsten entwickeln sich die neuen Inseln durch die Proliferation des Epithels der exokrinen Ausführungsgänge. Spuren einer Umwandlung der Acini in Inselgewebe sind auch beobachtet worden. Die Regenerationsfähigkeit der Inseln ist in der fetalen Zeit die stärkste, bleibt aber auch im vorgeschrittenen Alter auffallend ausgeprägt.

Schrifttum.

- Adams and Ward: *Endocrinology* **20** (1936). — Akehi: *Jap. J. Obstetr.* **3** (1930). — Allen: *J. metabol. Res.* **1** (1922). — Angyal: *Zbl. Path.* **66** (1936). — Anselmino, Herold u. Hoffmann: *Z. exper. Med.* **97** (1935). — v. Bakay jr.: *M. Path. Társ. munk.* **1939**. — Pflügers Arch. **243** (1940). — M. Tud. Akad. ért. **1942**. — Bayer: *Virchows Arch.* **308** (1942). — Bargmann: *Langerhanssche Inseln*. In v. Möllendorffs Handbuch mikroskopischer Anatomie des Menschen, Bd. VI 2. Berlin: Springer 1939. — Bensley: *Amer. J. Anat.* **12** (1911). — Boyd and Robinson: *Amer. J. Path.* **1** (1926). — Campbell and Best: *Lancet* **1938 II**. — Carlson and Ginsburg: *Amer. J. Physiol.* **36** (1915). — Cecil: *J. of exper. Med.* **11** (1909). — Christlieb: *Virchows Arch.* **289** (1933). — Clara: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **1** (1924). — Cramer: *Quart. J. exper. Physiol.* **23** (1933). — Diamare: *Anat. Anz.* **16** (1899). — Dohan and Lukens: *Amer. J. Physiol.* **125** (1939). — Dubreuil et Anderodias: *C. r. Soc. Biol. Paris* **83** (1920). — Falta u. Berterelli: *Wien. klin. Wschr.* **1909 II**. — Ferner: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **44** (1938). — Fischer: *Frankf. Z. Path.* **17** (1915). — Florentin, Picard et Weiss: *C. r. Soc. Biol.*

Paris 117 (1934). — *Gontier de la Roche*: Bibliogr. Anat. 11 (1902). — *Grauer*: Amer. J. Anat. 38 (1926). — *Gray and Feemster*: Arch. of Path. 1 (1926). — *Habán u. Angyal*: Beitr. path. Anat. 101 (1938). — *Halász*: Orv. Hetil. (ung.) 52 (1908). — *Hammar*: Zit. nach *Bargmann*. — *Heiberg*: Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden 1914. — *Virchows Arch.* 287 (1933). — *Herring*: Zit. nach *Bargmann*. — *Herzheimer u. Carpentier*: Beitr. path. Anat. 76 (1927). — *Holzbach*: Zbl. Gynäk. 53 (1929). — *Homans*: J. med. Res. 30 (1914); 33 (1915). — *Jorns*: Beitr. klin. Chir. 146 (1929). — *Kojima*: Zit. nach *Bargmann*. — *Kraus*: Die pathologisch-anatomische Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. In *Henke-Lubarsch* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2. Berlin: Springer 1929. — *Krichesky*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 34 (1936). — *Lagueesse*: J. Anat. a. Physiol. 21 (1895). — *Lentati e Anglesio*: Monit. zool. ital. 41 (1930). — *Ljvraga*: Z. Zellforsch. 22 (1935). — *Lorand*: C. r. Soc. Biol. Paris 56 (1904). — *MacCallum*: Amer. J. med. Sci. 133 (1907). — *Mansfeld*: Orv. Hetil. (ung.) 70 (1926). — *Markowitz and Soskin*: Amer. J. Physiol. 79 (1927). — *Matti*: Erg. inn. Med. 10 (1913). — *Meneghini*: Boll. Soc. Biol. sper. 14 (1939). — *Nakamura*: Virchows Arch. 253 (1924). — *Neubert*: Arch. Entw.mechan. 3 (1927). — *Nothnani u. Hermstein*: Arch. Gynäk. 150 (1932). — *Ohmori*: Zit. nach *Bargmann*. — *Okkels u. Brandstrup*: Acta path. scand. (Stockh.) 15 (1938). — *Opie*: J. of exper. Med. 5 (1901). — *Pitamada*: Fol. med. Napoli 9 (1923). — *Priesel*: Wien. klin. Wschr. 1923. — *Revész u. Turolt*: Zbl. Gynäk. 50 (1926). — *Richardson and Young*: Lancet 1938 I. — *Rössle*: Virchows Arch. 308 (1942). — *Schretter u. Nevinny*: Arch. Gynäk. 143 (1930). — *Shaw and Latimer*: Amer. J. Physiol. 76 (1926). — *Ssobolew*: Virchows Arch. 168 (1902). — *Terbrüggen*: Beitr. path. Anat. 88 (1932). — Münch. med. Wschr. 1932. — *Ukai*: Mitt. Path. (Sendai) 3 (1926). — *Weichselbaum u. Stangl*: Wien. klin. Wschr. 1901; 1902. — *Wiener*: Amer. J. Obstetr. 7 (1924). — *Wright*: Amer. J. Path. 3 (1927).