

Aus dem Pathologischen Institut der früheren Medizinischen Akademie Danzig.

## Untersuchungen über Inselapparat und Inseladenome des Pankreas, insbesondere über die Zelltypen bei Diabetes mellitus und Spontanhypoglykämie.

Von

Prof. Dr. A. TERBRÜGGEN, Ladbergen i. W.

Mit 19 zum Teil doppelten Textabbildungen.

(Eingegangen am 4. Dezember 1944.)

In neuerer Zeit ist das Interesse an morphologischen Untersuchungen des Inselapparates durch die relativ häufige Beobachtung von insulinbildenden Tumoren einerseits und durch die Möglichkeit, auch im menschlichen Pankreas verschiedene Zelltypen des Inselapparates zu unterscheiden, wieder gestiegen. Trotzdem an der Bedeutung des Inselapparates für die Entstehung der Kohlehydratstoffwechselstörungen nicht gezweifelt werden kann, ist der morphologische Pankreasbefund bei Anwendung der gewöhnlichen Untersuchungsmethoden häufig unbefriedigend. Vielfach ist auch die selbständige Bedeutung des Inselapparates für die Kohlehydratstoffwechselstörungen in Zweifel gezogen, seitdem es gelang, durch Hypophysenexstirpation beim pankreasdiabetischen Hund die Zuckerkrankheit zum Schwinden zu bringen, oder durch große Dosen von Hypophysenvorderlappen- (HVL.) Extrakt beim gesunden Tier eine Hyperglykämie und Glykosurie zu erzeugen (HOUSSAY, JOUNG, s. auch ANSELMINO und HOFFMANN). Diese verschiedenen Beobachtungen und Versuche erwecken die Hoffnung, durch die Bestimmung der verschiedenen Zelltypen im Inselapparat zu einer weiteren Klärung der primären Bedeutung der Inseln zu kommen. Dazu regen ganz besonders die Untersuchungen von FERNER an, der beim Diabetes mellitus innerhalb des Inselapparates eine relative Vermehrung der A-Zellen und Verminderung der B-Zellen nachweisen zu können glaubt.

Bevor ich auf die Zelltypen des Inselapparates eingehe, seien kurz einige Befunde genannt, die für die ursächliche Bedeutung des Pankreas und Inselapparates für Störungen des Kohlehydratstoffwechsels sprechen. Ohne im einzelnen auf das ältere Schrifttum einzugehen, beziehe ich mich auf die Angaben von SAUERBECK (1902), HEIBERG und WEICHSELBAUM (1910), den Handbuchartikel von E. KRAUS (1929) und die Monographie von SHIELDS WARREN (1938). Vor allem kann ich mich auf mein eigenes, seit 1931 gesammeltes Material berufen, das zum Teil schon in früheren Arbeiten verwertet worden ist (1933, 1937, 1939). Bei der Zuckerkrankheit möchte ich einen Unterschied zwischen jugendlichem und Altersdiabetes machen, wobei ich zur jugendlichen Form das Lebensalter von 16—40 Jahren, und zur Altersform das über 40 Jahre rechne; der kindliche Diabetes bleibt in meinen

Untersuchungen unberücksichtigt, da mir für die Typendifferenzierung kein einschlägiges Material zur Verfügung stand. Das dieser Arbeit zugrunde liegende Untersuchungsgut, in dem eine Differenzierung der Zelltypen mit Erfolg durchgeführt werden konnte, beläuft sich auf 26 Fälle von Diabetes, 2 neue Fälle von Inseladenom mit Spontanhypoglykämie, 2 Fälle von Pankreasgangverschluß mit Inselhyperplasie sowie 64 Vergleichsfälle aller Altersstufen.

Einer der Hauptbefunde, gerade des jugendlichen Diabetes ist die Kleinheit des gesamten Pankreas, die schon frühzeitig den Verdacht auf ursächliche Beziehungen zwischen Bauchspeicheldrüse und Zuckerkrankheit gelenkt hat. In meinem Material schwankt das Pankreasgewicht der jugendlichen Diabetiker meist zwischen 17 und 40 g und beträgt nur selten 50 g, während es beim Altersdiabetes häufig schwerer ist. Ein Pankreasgewicht unter 50 g ist beim Erwachsenen sonst selten und kommt nur gelegentlich bei hochgradiger Kachexie vor. Die Unterwertigkeit des Pankreas ist sicherlich in den meisten Fällen nicht auf eine Erkrankung und sekundäre Atrophie des exkretorischen Gewebes zurückzuführen und kann auch wahrscheinlich nicht nur als Folge der Kohlehydratstoffwechselstörung betrachtet werden. Niedrige Gewichte von 20, 30 oder 40 g deuten auf eine Gesamthypoplasie des Pankreas hin. Das Gewicht des Inselapparats dürfte insgesamt nach den Berechnungen von HEIBERG etwa 3 g, nach denen von OGILVIE nur etwa 1,07 g betragen. Wenn man auch beim Diabetes eine Verkleinerung und numerische Verringerung der Inseln findet, so erklärt das doch nicht die Verkleinerung der ganzen Bauchspeicheldrüse. Im übrigen sind die Angaben über eine numerische Verringerung und Verkleinerung der Inseln nur schwer zu verwerten, da Zahl und Größe schon physiologischerweise außerordentlich schwanken. CLARK, der die sämtlichen Inseln der Bauchspeicheldrüse sehr vollständig durch Supravitalfärbung mit Neutralrot und Janusgrün sichtbar machte, fand bei verschiedenen Erwachsenen Zahlen, die zwischen 208000 und 1760000 lagen. Nach OGILVIE, der sehr ausgedehnte Zählungen und Messungen durchführte, steht die Zahl der Inseln normalerweise (aber nicht beim Diabetes!) in einem umgekehrten Verhältnis zur Größe derselben; sind also zahlreiche Inseln vorhanden, so sind sie meist klein; sind die Inseln spärlicher, so erscheinen sie größer. Trotz dieser variablen Ergebnisse scheint mir der Eindruck einer zahlenmäßigen Verringerung und häufigen Verkleinerung der Inseln beim Diabetes nicht falsch zu sein. Ich glaube nicht, daß die vor allem von HEIBERG betonte numerische und qualitative Hypoplasie des Inselapparates beim jugendlichen Diabetiker fehlt; sie ist jedoch nur unter großen Schwierigkeiten zu beweisen. Sonst findet man beim jugendlichen Diabetes außer einer gelegentlichen hydropischen Degeneration bei der gewöhnlichen Untersuchung keine Besonderheiten. Dagegen ist bei den älteren Diabetikern sehr häufig eine Hyalinose oder Sklerose zahlreicher Inseln nachweisbar. Unter 200 Fällen mit hyalinisierten Inseln waren in dem Material von WARREN 97 % über 40 Jahre, in 45 % hatte der Diabetes über 10 Jahre bestanden; demgemäß handelte es sich auch meist um leichte Formen derselben. Die sowohl beim Jugendlichen — als auch beim Altersdiabetes gefundene hydropische Degeneration von Inselepithelien wird heute im allgemeinen nicht mehr als Ursache, sondern als Folge der Kohlehydratstoffwechselstörung betrachtet (WARREN). So konnte ALLEN nachweisen, daß die hydropische Degeneration in den Inseln des Hundepankreas nach Exstirpation des größten Teils der Bauchspeicheldrüse auftritt; sie wird deswegen als Folge einer übermäßigen akuten Beanspruchung des Inselapparates gedeutet. Kurz erwähnen möchte ich noch, daß beim Diabetes Inselregenerationen und auch adenomähnliche Hyperplasien der Inseln vorkommen, die zum Teil sogar den Diabetes beeinflussen; in manchen Fällen erklärt sich das Vorübergehen einer Hyperglykämie mit solchen Inselregenerationen (TERBRÜGGEN 1932; WARREN und Root).

Obwohl sich also meist quantitative und qualitative Inselveränderungen beim Diabetes nachweisen lassen, so kann man doch die jeweilige Abweichung von der Norm nicht als pathognomonisch bezeichnen. Der Beweis dafür, daß es die Inseln sind, die die Ursache der Kohlehydratstoffwechselstörungen darstellen, wurde erst durch die Versuche von MERING und MINKOWSKI, sowie durch die Ergebnisse der Gangunterbindung und den Nachweis eines Hyperinsulinismus bei bestimmten Inselgeschwülsten erbracht. Nach Unterbindung des Ausführungsganges kommt es bekanntlich zur Atrophie des exkretorischen Gewebes, während das inkretorische erhalten bleibt und sogar hypertrophiert (s. HERXHEIMER, MANSFIELD u. a.). Diese Tatsache machten sich bekanntlich BANTING und BEST zunutze, als sie daran gingen, ein stabiles Insulin aus der Bauchspeicheldrüse herzustellen, was vorher ZÜLZER u. a. nicht gelungen war, weil sie das gesamte Organ benutzten und der Extrakt des exkretorischen Gewebes das gewonnene Inkret zerstörte. Auch durch Röntgenbestrahlung des Kaninchenpankreas ist eine Schädigung des exkretorischen Gewebes zu erzielen, während die Funktion des Inselapparates erhalten bleibt und sogar zur Spontanhypoglykämie führen kann (TERBRÜGGEN und HEINLEIN). Auch beim Menschen sind Spontanhypoglykämien infolge Verschlusses des Ausführungsganges und sekundärer Inselhyperplasie beobachtet worden (BRINK und SPONHOLZ, BENOIT u. a.). Leider fehlen bisher Untersuchungen über die Zelltypen dieser Inseln. Ganz geschlossen wurde die Beweiskette dafür, daß die Inselzellen die Insulinproduzenten sind, durch den Nachweis von insulinbildenden Adenomen und Carcinomen, die eine Spontanhypoglykämie hervorrufen.

Diese Inseltumoren, Nesidioblastome nach LAIDLAW, brauchen nicht sehr groß zu sein; meist handelt es sich um Adenome, seltener um Carcinome. Das Gewicht dieser zur Spontanhypoglykämie führenden Adenome beträgt häufig nicht einmal 1 g; wenn die Geschwülste größer sind, zeigen sie meist regressive Veränderungen. Wenn wir daran denken, daß das Gewicht des gesamten Inselapparates normalerweise nicht viel mehr als 1 g betragen soll (OGILVIE), wäre das Inselgewebe durch das Adenom etwa verdoppelt; auch funktionell ist die Insulinleistung dadurch erhöht. WILDER, ALLAN, POWER und ROBERTSON<sup>1</sup> fanden in den Metastassen eines Inselcarcinoms 40 E Insulin je Gramm Carcinom; CAMPBELL, GRAHAM und ROBINSON<sup>60</sup> konnten in 1 g Adenomgewebe sogar 80 E Insulin nachweisen. LIN, LOUCKS, CHON und CHEN<sup>36</sup>, sowie WINDFIELD<sup>73</sup>, LUPS<sup>81</sup> u. a. isolierten allerdings nur 9,3—15 E Insulin aus 1 g Tumorgewebe. Daß die Tumoren verschieden reich an Insulin sind, geht auch aus weiteren Bestimmungen von CAMPBELL<sup>60</sup> hervor, der in einem seiner Fälle 40 mal, im anderen aber nur 8 mal soviel Insulin nachweisen konnte, wie im normalen Pankreasgewebe. Vergleicht man den Insulingehalt der Inselgeschwülste mit dem des normalen Pankreas, so kann man die Angabe von BEST zugrunde legen, daß 1 g Rinderpankreas etwa 3 E Insulin enthält, während ALLAN für das menschliche Pankreas etwa 2 E je Gramm Organgewicht annimmt. Es würde also ein Pankreas von 70—100 g etwa 140—200 E Insulin enthalten. Da die kleinen, nicht regressiv veränderten Adenome wahrscheinlich mehr Insulin enthalten als die großen, kann man vermuten, daß durch ein kleines Adenom mit etwa

40—80 E Insulin die Gesamtinsulinproduktion des Pankreas um 30—50 % erhöht wird; vielleicht genügt aber schon eine geringere Steigerung der Insulinproduktion, um eine Spontanhypoglykämie hervorzurufen.

Ich habe in dem mir zugänglichen Schrifttum 96 Fälle von Spontanhypoglykämie gefunden, in denen ein oder mehrere Inseladenome oder Carcinome anatomisch oder biotisch-histologisch nachgewiesen sind, während ich alle nicht anatomisch kontrollierten Fälle unberücksichtigt lasse. Unter diesen 96 Fällen waren 7mal ein Inselcarcinom, 79mal ein solitäres Inseladenom, 7mal 2 und 3mal mehrere Adenome vorhanden. Unter 58 lokalisatorisch bekannten Fällen fanden sich die Tumoren 12mal im kranialen, 22mal im mittleren und 24mal im caudalen Drittel des Pankreas. Was die Altersverteilung angeht, so kamen im ersten Lebensdezennium 1 Fall, im zweiten 8, im dritten 10, im vierten 11, im fünften 31, im sechsten 11 und im siebenten 5 Fälle von Inseltumoren mit Spontanhypoglykämie vor. Insulinbildende Inselgeschwülste sind bei beiden Geschlechtern gleich häufig. Unter 84 Fällen, in denen eine Geschlechtsangabe vorhanden war, fanden sich 42 Männer und 42 Frauen. Eine erfolgreiche operative Exstirpation der Inseltumoren mit Heilung der Spontanhypoglykämie wurde nach meiner Zusammenstellung 52mal durchgeführt. Dabei mußte manchmal mehrmals operiert werden, um das Adenom zu finden; gelegentlich trat nach Exstirpation eines Adenoms keine Heilung ein, weil ein zweites zurückgeblieben war. In anderen Fällen wurde bei der Operation das Adenom nicht gefunden und erst bei der Leichenöffnung entdeckt. Wenn die Exstirpation des Adenoms gelungen ist, folgt auf die Operation meist eine 3—11 Tage dauernde Hyperglykämie und eventuell auch eine Glykosurie, die sich aber dann der Dauerzustand eines normalen Blutzuckerspiegels und Kohlehydratstoffwechsels anschließt. Die mir zugänglich gewesenen Fälle von Inseltumoren mit Spontanhypoglykämie werden zwecks Raumersparnis nur im Literaturverzeichnis Teil B chronologisch geordnet angeführt.

### Die Darstellung der A- und B-Zellen des Inselapparates.

Für die Frage der funktionellen Leistung des Inselapparates ist nicht nur die Zahl und Größe der LANGERHANSSchen Inseln, sondern wahrscheinlich auch die Zusammensetzung aus den verschiedenen Zelltypen wesentlich. Schon W. SCHULTZE unterschied 1900 zwei Zellarten nach der Größe und Form des Zellkerns; jedoch hat sich gezeigt, daß die Zellkerne der Inseln so polymorph sind, daß sie zur Charakterisierung verschiedener Zelltypen nicht brauchbar erscheinen; es ist geradezu ein Charakteristikum der Inseln gegenüber dem exkretorischen Gewebe, daß die Zellkerne sehr verschieden groß sind, und daß auch Riesenkerne vorkommen. Dagegen hat sich eine Differenzierung verschiedener Inselzelltypen nach der Art der im Plasma enthaltenen Granula, wie sie LANE 1907, BENSLEY u. a. durchgeführt haben, bewährt. Im menschlichen Pankreas kann man 3 Typen unterscheiden, die als A-, B- und D-Zellen bezeichnet werden (BLOOM). Bei verschiedenen Tierarten werden daneben noch C- und E-Zellen unterschieden. Physiologischerweise enthalten die Inseln mehr B- als A-Zellen; die D-Zellen sind verschwindend selten und lassen sich nicht einmal in jeder Insel nachweisen. Ich vernachlässige deswegen die D-Zellen und erwähne nur, daß sie vielfach als erschöpfte Zellen aufgefaßt werden. Dagegen ist das Verhalten der A- und B-Zellen von be-

sonderem Interesse, zumal vieles dafür spricht, daß nur die B-Zellen Insulin produzieren, und daß die A-Zellen vielleicht eine andere Funktion haben. Am menschlichen Sektionsmaterial ist durch FERNER nachgewiesen, daß sich in den A-Zellen nach der Methode von GROS-SCHULTZE Silbergranula am Gefrier- und Celloidinschnitt des üblichen Formalin-

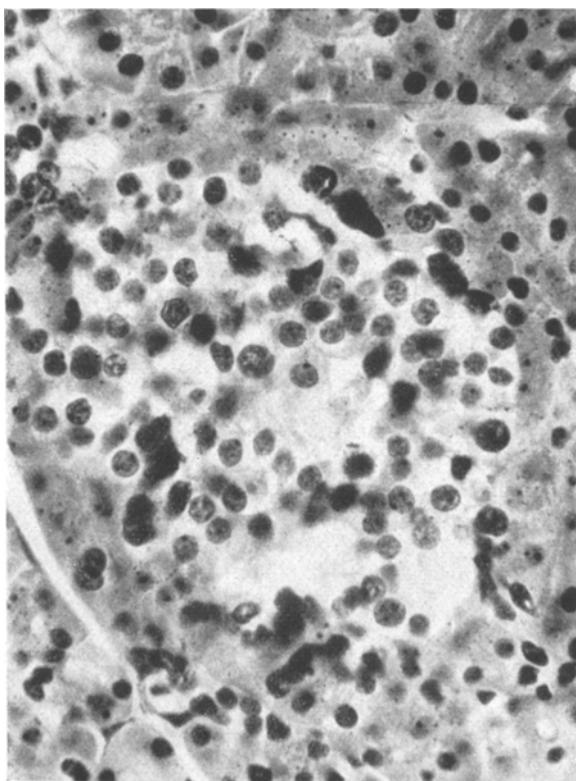


Abb. 1. S. 323/44. 23jähriger gesunder junger Mann mit normalem Pankreas. Fixation mit Formalin 8 Stunden nach dem Tode. Das Bild zeigt eine mittelgroße Insel, in der die A-Zellen durch Versilberung nach GROS-SCHULTZE schwarze Granula enthalten. Man erkennt, daß die A-Zellen vorwiegend in der Peripherie der Inseln und an den Capillaren des Inselknäuels gelegen sind. Gefrierschnitt; etwa 200fache Vergrößerung.

materials nachweisen lassen (Abb. 1). Dagegen ist eine färberische Unterscheidung der Zelltypen an unserem üblichen Sektionsmaterial bisher kaum versucht worden.

Bezüglich des Verhaltens der Zelltypen gegenüber verschiedenen Farbstoffen verweise ich auf die Zusammenstellung in dem Handbuchartikel von BARGMANN. Zur Fixation der Granula werden im allgemeinen chromhaltige Flüssigkeiten benutzt, da die Granula nach der Chromierung die Farbstoffe besser annehmen, obwohl sie selbst nicht chromaffin sind. Während für die färberische Darstellung bisher nur frisches Material von Hingerichteten oder Operierten benutzt wurde,

habe ich selbst gefunden, daß sich eine färberische Unterscheidung der Zelltypen auch noch am menschlichen Sektionsmaterial bis 24 Stunden nach dem Tode und länger durchführen läßt. Man geht am besten so vor, daß man kleine Stückchen der Bauchspeicheldrüse in HELLYScher Flüssigkeit fixiert oder das gewöhnliche Formalinmaterial in dünnen Scheiben eine Woche lang in 3%iger Kaliumbichromatlösung nachbehandelt. Unter den verschiedenen Färbungen, die ich versucht habe, hat sich am besten die von R. R. BENSLEY und LAIDLLOW benutzte Säurefuchsin-Methylgrünfärbung bewährt. Die färberischen Resultate entsprechen ungefähr denen, wie sie nach einem BENSLEYSchen Meerschweinchenpräparat im

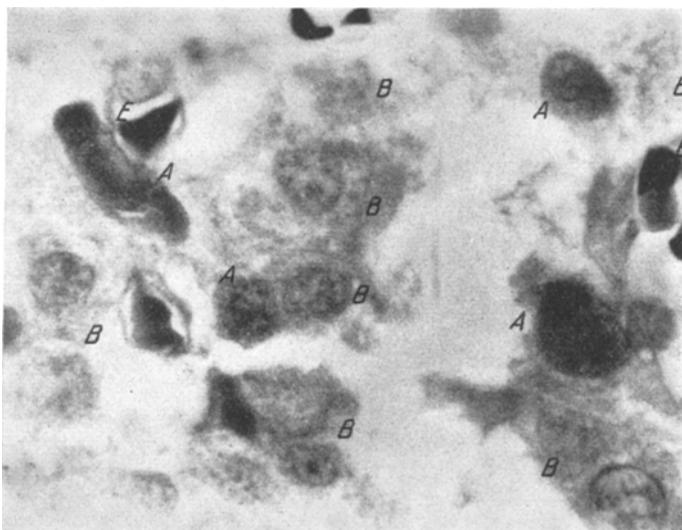


Abb. 2. Derselbe Fall wie in Abb. 1. Fixation in Formalin und Nachchromierung in 3%igem Kaliumbichromat. Einbettung nach PETERFI; Färbung mit Säurefuchsin-Methylgrün. Vergrößerung etwa 1400fach. Die A-Zellen enthalten rot gefärbte Granula und sind im Bild dunkler; die B-Zellen enthalten blaßviolette Granula und sind im Bild heller gefärbt. Mit E sind die Erythrocyten in Capillaren gekennzeichnet.

Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen VI, 2 auf S. 237 abgebildet sind. Man färbt dünne Paraffinschnitte 2 Stunden lang mit einer 10%igen Verdünnung der gesättigten Säurefuchsinlösung und differenziert dann für  $\frac{1}{2}$ —1 Min. mit 2%iger Methylgrünlösung. Während zunächst A- und B-Zellen rot gefärbt sind, stellen sich nach der Differenzierung nur noch die Granula der A-Zellen leuchtend rot dar (Abb. 2). Man kann also sagen, daß die Granula der A-Zellen das Säurefuchsin festhalten, während die B-Zellen dasselbe abgeben und eine feingranuläre blaßviolette Färbung zeigen. Am Leichenmaterial sind die Granula allerdings vielfach zusammengeflossen, so daß man oft den Eindruck einer diffusen Plasmafärbung bekommt. Neben dieser Säurefuchsin-Methylgrünfärbung eignet sich auch die Trichromfärbung sowohl am formalinfixierten als auch am chromierten Material, während die Azanfärbung nur an ganz frisch fixiertem Gewebe zuverlässige Resultate ergibt. Bei der Trichromfärbung sind die Granula der A-Zellen orange gefärbt, während das Plasma der B-Zellen granulär-grau-bläulich erscheint. Daneben finden sich gelegentlich auch Zellen mit hellblauem Plasma ohne Granula, die gewöhnlich als D-Zellen angesprochen werden (vgl. BARGMANN). Im ganzen ist die Färbung mit Säurefuchsin-Methylgrün und Trichrom nicht sehr exakt und hängt

vielfach von der Güte der Fixation ab; so geben nicht alle Inseln eines Gewebsstückchens gleich gute färberische Resultate, wahrscheinlich weil die Fixation in ein und demselben Gewebsstück ungleichmäßige Wirkung hat. Erwähnen darf ich noch, daß sich die Granula der A-Zellen auch bei einer guten Eosin- oder Erythrosinfärbung etwas roter färben als die B-Zellen und ganz allgemein als oxyphil bezeichnet werden können. Als genaueste Methode hat sich mir die Säurefuchsins-Methylgrünfärbung bewährt.

FERNER wies nach, daß die von ESPARMER, CAMPENHOUT u. a. benutzte Versilberung nach GROS-SCHULTZE geeignet hat, die Granula der A-Zellen zu imprägnieren. Die Methode hat gegenüber den Färbemethoden den großen Vorteil, daß sie am gewöhnlichen Formalinmaterial und Gefrierschnitt leicht anzustellen ist und prägnante Bilder liefert. Während die Zelltypen bei der Anwendung von Färbemethoden mit starken Vergrößerungen differenziert werden müssen, ergibt die Silbermethode schon bei mittlerer Vergrößerung sehr deutliche Bilder. Ich selbst kann bestätigen, daß die nach GROS-SCHULTZE dargestellten Silberzellen nach Form und Lage den A-Zellen entsprechen (vgl. Abb. 1 und 2). Auch diese Methode ist, wie alle Silbermethoden, etwas launisch, so daß nicht immer alle Inseln eines Schnittes gleichmäßig versilbert sind; bei systematischer Anwendung und Kenntnis der Methode ist jedoch ein gutes Urteil über die Zahl und die Verteilung der A-Zellen zu bekommen. Ich kann im allgemeinen die Angabe von FERNER bestätigen, daß die Zahl der imprägnierten Zellen nicht von der Dauer der durchgeführten Versilberung abhängt; bei zu langer Versilberung oder bei faulem Material färben sich auch die exkretorischen Zellen und Zellkerne und das Bindegewebe schwarz; solche Präparate sind nicht brauchbar. In den LANGERHANSSchen Inseln kann man die nichtversilberten Epithelien als B-Zellen ansprechen und das Verhältnis von A- zu B-Zellen numerisch festlegen, da die D-Zellen so verschwindend selten sind, daß man sie nicht besonders berücksichtigen braucht (FERNER). Zum Unterschied von anderen Versilberungsmethoden beruht der positive Ausfall der GROS-SCHULTZESchen Reaktion nach FERNER nicht auf einer Reduktion des Silbers aus der ammoniakalischen Silbernitratlösung durch die Zellgranula, sondern wird erst durch die Vorbehandlung mit Formol ermöglicht.

Die A-Zellen liegen innerhalb der Inseln des Erwachsenen vorwiegend am Rand der Inseln oder breitbasisig an den Capillaren, während sie bei Feten und Neugeborenen auch im Zentrum der Inseln reichlicher vorhanden sind. Nach FERNER treten Unterschiede zwischen den hellen und trüben „granulierten“ Zellen, den A- und B-Zellen, frühestens beim Keimling von 25—30 cm Länge auf. Alle in früheren Entwicklungsstadien vorhandenen Inseln und Inselknospen sollen nur Vorstufen der späteren Inselzellen enthalten. Die Silberzellen, die mit den A-Zellen identisch sind, kommen nach FERNER beim normalen Erwachsenen in einem ungefähren Verhältnis von 1:5 zu den B-Zellen vor. Wir selber fanden beim Normalen eine Verhältniszahl von etwa 1:4,2. Außer in den Inseln kommen aber Silberzellen auch gelegentlich im Epithel der Ausführungsgänge und außerhalb der eigentlichen Inseln als Einzelzellen oder kleine Zellhaufen im interacinarischen Gewebe vor. Diese Silberzellen geben sicher, wenigstens zu einem großen Teil, eine positive Säurefuchsins- oder Trichromfärbung; sie enthalten also Granula, die sich färberisch von denen der A-Zellen nicht unterscheiden. Als weiteres Charakteristikum der A-Zellen führe ich an, daß ihr Plasma bei der Vitamin-C-Darstellung nach TONUTTI zahlreiche feinste Silbergranula enthält (FERNER, SCHAFFENROTH und WALLRAFF). Im Meerschweinchenpankreas lassen sich solche Vitamin-C-Granula nach Anreicherung mit Vitamin C auch in den B-Zellen nachweisen, während die Zahl der mit der GROS-SCHULTZESchen Methode dargestellten Silberzellen nicht vermehrt ist (FERNER). Das deutet darauf hin, daß

die mit beiden Silbermethoden dargestellten Granula verschiedener Natur sind; jedenfalls hängt die Versilberung der A-Zellen nicht von dem Vitamin-C-Gehalt des Plasmas ab.

*Untersuchungen zur FEYRTERSchen Vorstellung  
von einem 1. und 2. Inselorgan.*

Im Laufe seiner Arbeiten über die diffusen endokrinen Organe hat FEYRTER die Anschauung entwickelt, daß im Pankreas mehrere Organe vorhanden seien, nämlich

1. das insuläre Gangorgan und
2. das Inselorgan der eigentlichen Drüse, in dem er
  - a) die Gesamtheit der LANGERHANSSchen Inseln von
  - b) dem Verband der insulären Korbzellen mit den intertubulären kugeligen Zellhaufen unterscheidet.

Die FEYRTERSchen Vorstellungen vom 1. insulären Gangorgan gehen davon aus, daß man im Gangepithel des Pankreas nach der Basis zu gelegene Zellen beobachten kann, die er zunächst als „helle Zellen“ bezeichnet, obwohl sie nicht alle ein helles Plasma besitzen und zum Teil ein oxyphiles, zum Teil ein chromophobes Verhalten zeigen. Diese Zellen sind nach MASSON nicht versilberbar; dagegen zeigte FERNER, daß sich ein Teil dieser Zellen mit der GROS-SCHULTZESchen Methode versilbern läßt. Diese versilberbaren Zellen entsprechen auch nach FEYRTER den oxyphilen, die nichtversilberbaren Zellen dagegen den chromophoben Zellen. Beide Zellarten kommen einzeln oder in Form kleiner Bänder und Haufen vor und werden von FEYRTER als „insuläres Gangorgan“ zusammengefaßt; FEYRTER glaubt, daß diese Zellen endokrin tätig sind, ohne daß er jedoch den Schluß zieht, daß das „insuläre Gangorgan“ eine den LANGERHANSSchen Inseln gleiche Funktion habe.

In meinem eigenen Material, das nur menschliche Bauchspeicheldrüsen enthält, während FEYRTER sich vielfach auf tierisches Untersuchungsgut stützt, kann ich bestätigen, daß solche endophytischen Zellen und Gangknospen auch beim Kleinkind und Erwachsenen vorkommen. Ich verzichte hier auf eigene Abbildungen der oxyphilen und chromophoben Gangzellen und verweise auf die Abbildungen bei FEYRTER, sowie Abb. 21 bei FERNER und Abb. 11 bei STOSIEK. Die oxyphilen Zellen sind auch in meinem Material versilberbar und enthalten bei der Säurefuchsinfärbung rote Granula; jedoch erkennt man diese Zellen bei den Färbemethoden schlechter als bei der Versilberung, weswegen sie bei der letzten reichlicher vorhanden zu sein scheinen als bei den Färbungen. Morphologisch gesehen kann man also diese versilberbaren oxyphilen Gangzellen den A-Zellen der Inseln gleichsetzen. Ganz anders ist das aber mit den chromophoben, nach GROS-SCHULTZE nichtversilberbaren Zellen! Diese Zellen sind von BAUMANN und FEYRTER besonders am Pankreas des

*Pferdes* untersucht worden und geben hier zum Teil eine blaugraue, zum Teil eine zarte blaßblaue Färbung mit Trichrom, und würden hierdurch also gewissen Ähnlichkeiten mit den B- und D-Zellen der LANGERHANS-schen Inseln haben. Ich selbst habe diese Färbung am *menschlichen* Pankreas nicht erzielen können. Sicher geben diese Zellen jedenfalls keine Färbung mit Säurefuchsin-Methylgrün; vielmehr erscheint das Plasma durchsichtig, praktisch ungefärbt, chromophob. Nach STOSIEK sind diese Zellen auch tannophob, während die A-Zellen der Inseln stark, die B-Zellen wenigstens leicht tannophil sind. Meines Erachtens gleichen die chromophoben Gangzellen eher den zentroacinarischen Zellen und den hellen Zellen der Schaltstücke als irgendwelchen Inselepithelien. Nur bezüglich der oxyphilen und nach GROS-SCHULTZE versilberbaren Gangzellen stimme ich FEYRTER bei und möchte sie zum Inselapparat im engeren Sinn rechnen. Diese Zellknospen sind aber seit langem bekannt (NEUBERT, s. auch BARGMANN!). Ob sie beim Erwachsenen noch als insel-potente Zellen (FERNER) bezeichnet werden dürfen, bleibe dahingestellt; jedenfalls dürften aus ihnen wohl keine Inseln mehr hervorgehen. Die Bezeichnung der Gesamtheit der oxyphilen und chromophoben Zellen des Gangsystems als besonders insuläres Gangorgan möchte ich mit BARGMANN, FERNER u. a. ablehnen.

Wenn man annehmen will, daß die oxyphilen versilberbaren Zellen der Gänge mit der Neubildung oder Funktion der LANGERHANSS-schen Inseln im Zusammenhang stehen, dann dürfte man vielleicht bei Diabetes mellitus oder Spontanhypoglykämie eine Änderung der Zahl oder Form erwarten. FEYRTER glaubt bei Vorliegen eines Inseladenoms eine derartige Hyperplasie seines insulären Gangorgans gesehen zu haben, während er beim Diabetes mellitus keine Abweichungen von der Norm beobachten konnte. Dagegen glaubt FERNER wieder, beim diabetischen Kind eine Vermehrung der Silberzellen des Gangsystems nachgewiesen zu haben. Ich habe deswegen meine ganzen Fälle von Zuckerkrankheit, 2 Fälle von Pankreasgangverschluß mit Inselhyperplasie und einen Fall von Spontanhypoglykämie infolge eines Inseladenoms daraufhin untersucht. Während bei Kindern und vor allem bei Neugeborenen wohl reichlichere Silberzellen und Gangknospen nachweisbar sind als beim Erwachsenen, habe ich weder beim Diabetes noch bei der Inselhyperplasie, noch bei der Spontanhypoglykämie Anhaltspunkte für eine Vermehrung oder Verminderung der versilberbaren Gangzellen nachweisen können. Vielmehr schwankt die Zahl derselben auch im laufenden Sektionsmaterial nach der Größe der Gänge und scheint individuell verschieden groß zu sein; es lassen sich deswegen meines Erachtens keine Schlüsse auf die Funktion dieser Zellen ziehen.

Beim 2. Inselorgan nennt FEYRTER außer den LANGERHANSS-schen Inseln noch einen Verband von insulären Korbzellen und intertubuläre

kugelige Zellhaufen. Ich möchte mich zunächst den letzten zuwenden, da diese aus versilberbaren Zellen bestehen, die sich in meinem Material auch mit Säurefuchsin-Methylgrün mehr oder weniger deutlich rot und mit Trichrom orange färben (s. Abb. 9). FEYRTER selbst spricht davon,



Abb. 3. Gefäßinjektion eines normalen Pankreas mit CEELEN-KEYSERLING'scher Farblösung. 200  $\mu$  dicker Gefrierschnitt. Man erkennt sehr schön die isoliert injizierten Inseln mit ihrem Vas afferens, dem Gefäßknäuel und den multiplen Vasa efferentia sowie dem umgebenden periinsulären Capillarnetz.

daß diese intertubulären Zellhaufen, deren Zellen sich nach GROS-SCHULTZE versilbern lassen, aus Inselgewebe bestehen. Er meint jedoch, daß sie mehr den endophytischen Zellhaufen des insulären Gangorgans als der alltäglichen Erscheinungsform des Gewebes der LANGERHANSSEN Inseln entsprechen. Da die Zellen dieser intertubulären Zellhaufen auch färberisch den A-Zellen entsprechen, sehe ich keinen Grund, sie nicht als Inselzellen anzusehen. Die intertubulären Zellhaufen sind bei Neugeborenen und kleinen Kindern häufiger als bei Erwachsenen; auch sind

sie in den Bauchspeicheldrüsen häufiger, die mehr kleine und weniger große Inseln enthalten.

Die von FEYRTER weiterhin erwähnten Verbände der „Korbzellen“ sind nach seinen Angaben nicht einheitlicher Natur. Ein Teil derselben läßt sich nach GROS-SCHULTZE versilbern, wie schon CAMPENHOUT u. a. nachgewiesen haben; der größte Teil läßt sich jedoch nicht versilbern und ist nach BAUMANN und FEYRTER innerhalb des acinären Gewebes gelegen und zeichnet sich durch eine besondere Rotfärbung mit Carbol-fuchsin-Methylenblau aus. FEYRTER rechnet auch diese beiden Zellarten zum Inselorgan. Für die versilbbaren Zellen ist es meines Erachtens ziemlich sicher, daß sie verstreuten A-Zellen entsprechen, was auch FERNER annimmt. Ich wende mich zunächst diesen verstreuten Silber- oder A-Zellen zu, wie sie in meiner Abb. 8 und 9 dargestellt sind. Nach WALLRAFF und SCHAFFENROTH zeigen diese Zellen eine positive Vitamin-C-Reaktion und hängen noch vielfach mit den LANGERHANSSchen Inseln zusammen, wie sie in Serienschnitten nachweisen konnten. Ich selbst kann bestätigen, daß sie vorwiegend in der Nähe von LANGERHANSSchen Inseln und besonders häufig in der Nähe „diffuser“, wenig scharf begrenzter Inseln vorkommen. Wie schon erwähnt, ist die sog. Kapsel der LANGERHANSSchen Inseln bei verschiedenen Individuen verschieden deutlich ausgeprägt und sicher nicht als eine geschlossene Hülle anzusehen. Vielmehr ist diese Kapsel vielfach von Gefäßen durchbrochen. Wir haben zusammen mit BRANDES eine größere Reihe von Bauchspeicheldrüsen von der A. lienalis her mit der KAYSERLING-CEELENSchen Farblösung injiziert und dabei sehr schöne Bilder erhalten (Abb. 3 und 4). Je nach angewandtem Druck oder Blutgehalt der Gefäße wird einmal das exkretorische, das andere Mal das Inselgewebe besser dargestellt. Die Inseln erhalten aus der interlobulären Arterie des Pankreas einen eigenen Arterienast, aus dem ein Gefäßknäuel hervorgeht; das Blut dieses Gefäßknäuels fließt aber nicht, wie bei der Niere, in *einem* Vas afferens ab, sondern in mehreren Vasa efferentia, die sich dann erst in Capillaren auflösen, welche die Acini umspinnen. Daneben gibt es selbstverständlich Arterienäste, die nicht zum Inselgewebe,



Abb. 4. Ein Gefäßknäuel einer LANGERHANSSchen Insel bei stärkerer Vergrößerung. Das kräftige Vas afferens und die kleineren Vasa efferentia sind sehr deutlich erkennbar.

sondern nur zum acinären Gewebe führen und deren Capillaren zum Teil mit denen der Vasa efferentia der Inseln anastomosieren (BETZ, WHARTON). Man kann nun nachweisen, daß die verstreuten A-Zellen in der Nähe der Inselkapsel gelegen sind, und den Vasa efferentia bzw. den periinsulären Capillaren anliegen. Daneben findet man verstreute Inselzellen gelegentlich auch in Begleitung von kleinsten Ausführungsgängen oder Schaltstücken; jedoch weiß man in solchen Fällen nicht, ob nicht in der Nähe doch eine Insel gelegen ist, wenn man keine Serienschnitte angefertigt hat. In der Annahme, daß die verstreuten A-Zellen in Abhängigkeit von den LANGERHANSSchen Inseln stehen, habe ich die besonders gut versilberten Schnitte daraufhin untersucht, ob diese verstreuten Silberzellen in den insellosen Pankreasläppchen seltener sind als in inselreichen Läppchen, und das kann ich eindeutig bestätigen. Inselfreie Schnitte, vor allem des Kopfes, enthalten nur selten intertubuläre Silberzellhaufen und verstreute Silberzellen. Das trifft sowohl für das gesunde als auch für das diabetische Pankreas zu. In den beiden später näher zu beschreibenden Fällen mit Pankreasgangverschluß und Atrophie des exkretorischen Gewebes bleiben die intertubulären Zellhaufen und verstreuten Silberzellen in der Nähe der Inseln erhalten. Ich glaube also nachgewiesen zu haben, daß diese verstreuten Silberzellen als A-Zellen der LANGERHANSSchen Inseln angesprochen werden können.

Die anderen, von FEYRTER als „Korbzellen“ (s. Abb. 14 und 15 bei FEYRTER!), aufgeführten nichtversilberbaren und mit Carbolfuchsin darstellbaren Zellen färben sich im Gegensatz zu den A-Zellen nicht mit Säurefuchsin. Ich habe die Carbolfuchsinfärbung in zahlreichen Fällen durchgeführt und möchte besonders darauf hinweisen, daß sich innerhalb der LANGERHANSSchen Inseln weder die A- noch die B- oder D-Zellen damit färben lassen. Ich bin vielmehr der Ansicht, daß es sich bei den von BAUMANN und FEYRTER zum inkretorischen System gerechneten Carbolfuchsinzellen um exkretorische Zellen mit besonders dichtem Plasma bzw. besonders dichten Sekretgranula handelt, zumal auch die Kerne vielfach pyknotisch sind. Das beweist vor allem folgende Beobachtung: In den beiden oben erwähnten Fällen von Pankreasgangverschluß und dadurch bedingter völliger Atrophie des exkretorischen Gewebes sind nämlich diese Korbzellen auch ganz verschwunden, obwohl LANGERHANSSche Inseln und verstreute Silberzellen erhalten sind (s. S. 429 und Abb. 5). STOSIEK, der sich mittels der Tannineisen-Azocarmin-Toluidinblaufärbung besonders mit dem exkretorischen Gewebe beschäftigt hat, weist nach, daß es sich um stark tannophile Zellen des Pankreas handelt; er glaubt, daß hier die von HELMKE als „kollabierte“ Zellen der Bauchspeicheldrüse bezeichneten Elemente vorliegen. Zum Schluß darf ich erwähnen, daß diese Carbolfuchsinzellen in den beiden Inseladenomen, die weiter unten beschrieben werden, fehlen, obwohl

sie im angrenzenden acinären Gewebe sehr deutlich dargestellt sind. Auf Grund dieser verschiedenen Beobachtungen glaube ich mit Sicherheit annehmen zu können, daß diese Carbolfuchsinzellen zum acinären, exkretorischen und nicht zum inkretorischen System des Pankreas gehören.

Ich fasse die Ergebnisse dahin zusammen, daß der Inselapparat sich zusammensetzt aus den LANGERHANSSchen Inseln, den intertubulären Zellhaufen und den versilberbaren, verstreut liegenden Inselzellen. Die intertubulären Zellhaufen werden als kleinste Inseln aufgefaßt und bestehen meist nur aus A-Zellen. Dieser Befund stellt eine Brücke zu der Beobachtung dar, daß die kleinsten Inseln von 5—10 Zellen ebenfalls in der Hauptsache aus A-Zellen bestehen und nur wenige B-Zellen enthalten, während die größeren Inseln reicher an B-Zellen werden. Die verstreuten Silberzellen stehen oft in einem nachbarlichen Verhältnis zu den größeren Inseln selbst und werden im wesentlichen als Ausläufer „diffuser“ Inseln, deren Kapsel weniger deutlich ist als gewöhnlich, angesprochen. Die lockere Streuung dieser A-Zellen erklärt sich aus dem Fehlen einer zusammenhängenden Kapsel der LANGERHANSSchen Inseln und der Entsendung mehrerer Vasa efferentia aus dem Gefäßknäuel der Insel.

Ob die versilberbaren oxyphilen Zellen des Gangbaums den A-Zellen funktionell gleichzusetzen sind, ist nicht zu entscheiden. Entwicklungsgeschichtlich dürfen sie wahrscheinlich zum Inselapparat zu rechnen sein. Die Frage, um die sich die Untersuchungen drehen müssen, ist, ob die A-Zellen eine Vorstufe oder Ruhestadium der B-Zellen sind oder ob man vielleicht ein versilberbares und Vitamin-C-reiches A-Zellsystem mit eigener inkretorischer Leistung von einem insulinproduzierenden B-Zellsystem des Inselapparates trennen kann.

Über die D-Zellen, die in dieser Arbeit sonst unberücksichtigt bleiben, möchte ich nur bemerken, daß ich sie in den meisten Inseln meiner Fälle nur selten mit Sicherheit differenzieren konnte. Bei der Trichrom- oder Azanfärbung färbt sich das Plasma zart blau; die Zellkerne sind jedoch nicht immer, wie sonst für D-Zellen angegeben, pyknotisch, sondern oft mittelgroß, wenn auch meist besonders chromatinreich. Der Zelleib ist manchmal kleiner, manchmal größer, die Zellform jedenfalls nicht immer besonders schmal. Während man diese D-Zellen sonst nur gelegentlich innerhalb der Inseln antrifft, habe ich sie in den beiden Präparaten von Inselhyperplasie nach Gangverschluß öfter gesehen. Vor allem sah ich sie in gewisser Häufung (2—3 blau gefärbte Zellen in einer Insel) in einem Präparat von Inselhyperplasie bei Phaeochromocytom der Nebenniere (Adrenalinämie!), das mir ZICNK von seinem in den Verh. dtsch. path. Ges. 1937, S. 479 veröffentlichten Fall zur Verfügung gestellt hat. Ohne Vermutungen über die Rolle dieser blau gefärbten, wahrscheinlich als D-Zellen anzusprechenden Elemente aussprechen zu wollen, möchte ich doch auf die etwas ungewöhnliche Häufung derselben bei Inselhyperplasien hinweisen. Ich kann noch hinzufügen, daß ich sie in Inseladenomen nicht gefunden habe.

*Neuere Anschauungen über die funktionelle Bedeutung der A- und B-Zellen.*

Es herrscht heute ziemliche Einigkeit darüber, daß die B-Zellen sowohl im menschlichen als auch im tierischen Pankreas die hauptsächlichsten Insulinbildner sind. In der menschlichen Pathologie gibt es dafür Hinweise in den Inseltumoren, deren Epithelien mehr oder weniger weitgehend den Charakter der B-Zellen nachahmen. Das geht auch aus Untersuchungen über den experimentellen Pankreas-Diabetes des Hundes hervor, bei dem nach Exstirpation des größten Teils der Bauchspeicheldrüse eine hydropische Degeneration der B-Zellen auftritt (ALLEN, HOMANS). Gleichartige hydropische Degeneration der B-Zellen erfolgt auch nach größerer intravenöser Dextrosezufuhr (HOMANS 1915, ALLEN 1922, TH. THOMAS 1937). Diese Befunde werden im Sinn einer akuten, übermäßig starken Beanspruchung der insulinbildenden Zellen gedeutet. WOERNER gibt an, daß nach Dauerinfusion von Dextroselösung nicht nur die B-Zellen, sondern später auch die A-Zellen hydropisch degenerieren; daraus würde eventuell der Schluß zu ziehen sein, daß auch die Tätigkeit der A-Zellen bis zu einem gewissen Grade in Abhängigkeit vom Kohlehydratgehalt des Blutes steht. Über die Bedeutung der A-Zellen herrscht jedoch keine Einmütigkeit der Ansichten. Einige betrachten sie als Vorstufen oder ruhende Stadien der B-Zellen, während andere den A-Zellen die Bildung eines besonderen Inkretes zusprechen.

Ohne alle, sich zum Teil widersprechenden Arbeiten zu zitieren, will ich einige Versuche erwähnen, die vielleicht Rückschlüsse auf die Bedeutung der A-Zellen zulassen. HINTEREGGER fand beim Meerschweinchen während der Schwangerschaft eine relative Vermehrung der A- und Verminderung der B-Zellen, während bei Skorbut ein umgekehrtes Verhalten auftreten soll. Er hält die A-Zelle für die ruhende und die B-Zelle für die insulinproduzierende; im selben Sinn spricht sich auch OHINUE aus; der das quantitative Verhalten der A-, B- und D-Zellen des Meerschweinchenpankreas in Abhängigkeit von Blutzucker bringt. Im 3- bis 8-tägigen Hungerversuch des Meerschweinchens fanden SENDRAIL, BAZEX und CAHNZAE eine Vermehrung der A-Zellen und beträchtliche Verminderung der B-Zellen, eine Beobachtung, die FERNER auch für den Hungerzustand des Menschen bestätigen zu können glaubt.

Die Deutung, daß die A-Zellen Vorstufen oder ruhende Stadien der B-Zellen seien, und daß diese sich eventuell wieder zu A-Zellen zurückwandeln können, wird neuerdings vor allem von FERNER für das menschliche Pankreas vertreten. Er gründet diese Ansicht auf die Beobachtung, daß im Hunger und beim Diabetes mellitus die A-Zellen des menschlichen Inselapparates vermehrt und die B-Zellen verminderst seien; auch Entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen machen es ihm wahrscheinlich, daß die B-Zellen aus den A-Zellen entstehen. Er sucht die Vorstellung, daß die A-Zellen Ruhestadien der B-Zellen sein können, dadurch zu beweisen, daß ihr Verhalten am Meerschweinchenpankreas nach Insulinbehandlung untersucht; er kommt dabei zu ähnlichen Ergebnissen wie schon HINTEREGGER. Nach länger dauernder Insulinzufuhr soll eine Vermehrung der A-Zellen und eine Verminderung der B-Zellen innerhalb der LANGERHANSSCHEN Inseln nachweisbar sein, während einmalige oder kurzfristige Insulinbehandlung keine Änderung in der Zusammensetzung der Zelltypen hervorbringt. Dieses Verhalten, daß nämlich die

Verschiebung des Zellbildes nur *langsam* vor sich geht, steht in sehr guter Übereinstimmung mit Untersuchungen über den Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse nach Änderung der Ernährung. BEST, HAIST und RIDOUT haben nachgewiesen, daß nach längerem Hungern oder nach sehr fettricher Ernährung eine Abnahme des Insulingehaltes der Bauchspeicheldrüse erfolgt; nach Übergang zur normalen Ernährung verstreichen 6 Tage, bis die normale Menge Insulin wieder im Pankreas nachweisbar ist. Daraus kann man schließen, daß die Inselzellen auf kurz dauernde Änderungen des Blutzuckergehaltes relativ wenig reagieren, sondern zur Änderung ihrer Leistung einen längeren Reiz und Zeitraum benötigen. Die Angaben der verschiedenen Untersucher bezüglich der Insulinwirkung auf die Zusammensetzung der Zelltypen stimmen jedoch nicht alle überein, so will MYAIRI in seinen Meerschweinchenversuchen durch Insulin eine Verminderung der A-Zellen und später auch der B-Zellen geschen haben. Bei all diesen Untersuchungen ist zu bedenken, daß die färberischen Resultate in keinem Fall sehr exakt sind und nicht immer eine sichere Klassifizierung zulassen. FERNER meint, daß die Versilberung nach GROS-SCHULTZE eindeutigere Resultate als die Färbung ergibt. Ich selbst habe am menschlichen Material sowohl durch Versilberung als durch Färbung bei einer Spontanhypoglykämie durch Hyperinsulinismus eine geringe, aber wahrscheinlich eindeutige Vermehrung der A-Zellen und relative Verminderung der B-Zellen gefunden, worüber weiter unten berichtet wird.

Besonders interessant wäre es, wenn sich zeigen ließe, daß Eingriffe an der Hypophyse oder eine Behandlung mit HVL.-Extrakt morphologische Veränderungen am Inselapparat hervorrufen könnten. ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN gaben 1933 bekanntlich an, daß eine tägliche Behandlung der Versuchstiere mit einem wäßrigen HVL.-Extrakt (pankreatropes Hormon) nach einiger Zeit zur Hypertrophie der LANGERHANSschen Inseln führt. Diese Ergebnisse wurden von JOUNG und RICHARDSON bestätigt; auch konnten MARKS und JOUNG in derartigen Bauchspeicheldrüsen eine Vermehrung des Insulingehaltes nachweisen. Dagegen fanden SANTO sowie GÜTHERT keine meßbare Vergrößerung der Inseln. GÜTHERT wies jedoch nach, daß nach HVL.-Behandlung eine Größenzunahme der Zellkerne und reichliche Mitosen auftreten; daneben kommt es zu einer Vermehrung kleiner Inseln. MARKS und JOUNG konnten in entsprechenden Bauchspeicheldrüsen vermehrtes Insulin nachweisen und sehen in diesem Verhalten eine Erklärungsmöglichkeit für das zunächst nachweisbare Refraktärstadium gegenüber dem diabetogenen Prinzip des HVL. Untersuchungen über die Zelltypen der Inseln nach Injektion der eine vorübergehende Blutzuckersenkung bewirkenden Fraktion des HVL.-Extraktes liegen bisher nicht vor; eine derartige Untersuchung wäre aber wünschenswert, da die Blutzuckersenkung über das Pankreas bewirkt wird, wie aus Versuchen an pankreaslosen Hunden hervorgeht (ANSELMINO und HOFFMANN). Dagegen liegen seit 1938 Untersuchungen über die Wirkung des diabetogenen HVL.-Extraktes auf die Zelltypen des Inselapparates von RICHARDSON und JOUNG vor. JOUNG hatte ebenso wie HOUSSAY, EVANS u. a. gezeigt, daß tägliche Injektionen, allerdings riesiger Mengen, von rohem HVL.-Extrakt beim Hund zu den Erscheinungen eines voll ausgebildeten Diabetes mellitus führen, der jedoch nach 7—10 Tagen verschwindet, aber bei systematischer Weiterbehandlung wiederkehrt und nach 11—25 Tagen permanent wird. JOUNG zeigte, daß dieser Diabetes dann auch nach Absetzen der HVL.-Injektion bestehen bleibt. Dieser Dauerdiabetes des Hundes unterscheidet sich von dem experimentellen Diabetes nach Pankreasextirpation jedoch dadurch, daß die Tiere trotz reichlicher Ketonkörperausscheidung anscheinend unbegrenzt ohne Insulintherapie weiter leben können, während sie andererseits zur Behebung der Glykosurie eine 2—3fache Insulinmenge brauchen

wie ein durch Pankreassexstirpation diabetisch gemachter Hund. RICHARDSON und JOUNG fanden nun bei den Hunden, die noch während der ersten Periode der HVL.-Injektionen nach Auftreten des vorübergehenden Diabetes untersucht wurden, vermehrte Mitosen in den B-Zellen, die eine gesteigerte Proliferation andeuten; dabei war ein Teil der B-Zellen hydropisch verändert, während die A-Zellen normal geblieben waren. Bei einem anderen Tier, dem 8 Monate nach Beginn der HVL.-Injektionen ein Stück des Pankreaschwanzes exstirpiert wurde, fand sich trotz des permanent gebliebenen Diabetes ein häufiger Verlust der Granula der B-Zellen, jedoch keine hydropische Degeneration. Die A-Zellen werden in diesem Fall leider nicht besonders beschrieben, scheinen aber auf Grund der beigefügten Abbildung und der Tatsache, daß sie nicht besonders erwähnt werden, obwohl sie deutlich dargestellt sind, unverändert zu sein. Ob sie vermehrt sind, läßt sich aus der einen Abbildung nicht erkennen. Bei einem weiteren Tier, das einen Monat nach Absetzen der HVL.-Injektionen getötet wurde, hatte sich ausnahmsweise kein Dauerdiabetes gebildet; das Pankreas sei in diesem Fall auch histologisch normal gewesen. Ein letztes Versuchstier, das 44 Wochen nach Beginn des Versuches und 6 Tage nach Schluß einer vorübergehenden Insulinbehandlung im Koma starb, zeigte ein ganz anderes Bild als die Untersucher sonst gewöhnt waren; fast alle Inseln waren völlig hyalin entartet, so daß A- und B-Zellen gar nicht mehr zu entdecken waren; da es sich um einen einzigen derartigen Fall handelt, lassen sich naturgemäß keine wesentlichen Schlüsse daraus ziehen.

Ausführliche Untersuchungen über die Wirkung des HVL.-Extraktes liegen auch von HAM und HAIST vor, deren Arbeit mir allerdings nur im Referat zugängig war. Danach kommt es nach Injektion des Extraktes zunächst zu reichlichen Kernteilungen in den B-Zellen, ein Befund, der mit denen von GÜTHERT u. a. übereinstimmt. Gleichzeitig kommt es zu einer Insulinvermehrung im Pankreas, wodurch die Befunde von ANSELMINO und HOFFMANN bestätigt sind. Bald aber schließt sich an dieses Stadium das der verminderten Insulinbildung an, das zum Diabetes führt; in diesem Zeitpunkt verlieren die B-Zellen ihre Granula, um schließlich hydropisch zu degenerieren und unterzugehen. Im Referat habe ich leider keine Einzelheiten über das Verhalten der A-Zellen gefunden, die in weiteren Arbeiten sowohl eine zahlenmäßige als auch eine qualitative Beachtung finden müßten.

Es seien hier noch einige Zahlen über den Insulingehalt der Hundebauchspeicheldrüse bei experimentellem Pankreasdiabetes und der durch HVL.-Extraktinjektion erzeugten Zuckerkrankheit angeführt. BELL, BEST und HAIST fanden im Schwanzteil des normalen Hundepankreas 4,2 E Insulin je Gramm Gewebe, im Körper 3,1 und im Duodenalanteil 2,2 E; nach partieller Pankreatektomie, die zur Erzeugung eines Diabetes genügte, sinkt der Insulingehalt des restierenden Stückes auf weniger als 0,16 E je Gramm. Wenn dagegen nach der Exstirpation so viel Pankreas zurückbleibt, daß kein Diabetes entsteht, fand sich im Kopfteil sogar eine leichte Vermehrung des Insulingehaltes auf 2,6 E je Gramm Gewebe; das stimmt übrigens ausgezeichnet mit den bekannten FAHRSchen Untersuchungen überein, daß nämlich nach partieller Resektion in dem restierenden Pankreasstück eine Hypertrophie und Hyperplasie der Inseln auftreten kann. Während bei nicht zu exzessiver Entfernung des Pankreas eine funktionelle Anpassung erfolgt, tritt bei zu weitgehender, zum Diabetes führender Exstirpation eine Überbelastung des Reststückes auf, die den Insulingehalt auf sehr geringe Werte herabsetzt. Im Vergleich zu diesen Ergebnissen interessieren die Insulink Mengen des Pankreas nach Hypophysenexstirpation oder nach Injektion eines HVL.-Extraktes. Bei hypophysektomierten Ratten ist nach HAIST der Insulingehalt ebenso hoch wie bei calorisch gleichwertig ernährten Tieren; das gleiche hatten auch schon CHAMBERS,

SWEET und CHANDLER bei hypophysektomierten Hunden gefunden; das bedeutet also, daß das Pankreas die Insulinbildung und Ausschüttung entsprechend den gestellten Anforderungen auch *ohne* Anwesenheit der Hypophyse regulieren kann; trotz der *möglichen* Beeinflussung der Inseln durch HVL.-Extrakte braucht aber keine physiologische Abhängigkeit der Inselfunktion von der Hypophyse angenommen zu werden; allerdings sind hypophysenlose Tiere besonders empfindlich gegen Insulininjektionen und regieren schon auf kleine Dosen mit hypoglykämischen Krämpfen (HUSSAY und MAGENTA). BEST, CAMPBELL, HAIST und HAM zeigten, daß im Pankreas von Hunden die 7—11 Tage mit HVL.-Extrakt behandelt und zuckerkrank geworden waren, eine Verminderung des Insulins auf 0,55 E je Gramm erfolgt, die von Granulaschrumpfung und hydropischer Degeneration der B-Zellen begleitet ist. Die gleichzeitige Injektion von Protamin-Zink-Insulin verhinderte jedoch ein so tiefes Absinken des Insulingehaltes und die hydropische Degeneration. Die hydropische Degeneration wird also auch nach diesen Versuchen auf eine Überanstrengung der insulinbildenden Zellen zurückgeführt werden können.

Es ist kein Zweifel, daß ein HVL.-Extrakt bei Versuchstieren eine der menschlichen Zuckerkrankheit sehr ähnliche Stoffwechselstörung hervorrufen kann, obwohl die Insulinbildung nicht von einer etwaigen Abwesenheit der Hypophyse beeinflußt wird. Es ist jedoch erforderlich, darauf hinzuweisen, daß es sich bei den Versuchen, durch HVL.-Extrakte einen Diabetes zu erzeugen, nicht um ein Hormon handelt, sondern daß sowohl nach der Ansicht von ANSELMINO und HOFFMANN als auch nach der von COLLIP, JOUNG u. a. mehrere Faktoren zusammenwirken. Ein einheitliches diabetogenes Hormon konnte bisher nicht isoliert werden, und man muß sich immer klar machen, daß zur Erzeugung des Diabetes bei einem Hund große Mengen von Ochsenhypophysen benötigt werden, daß also vollkommen unphysiologische Versuchsbedingungen vorliegen.

Alle bisherigen experimentellen Untersuchungen widersprechen sich zwar in vielem, erlauben aber doch den Schluß, daß die B-Zellen das Insulin bilden. Dagegen läßt sich über die Funktion der A-Zellen aus den bisherigen experimentellen Untersuchungen keine Klarheit gewinnen. Die Ansicht, daß die A-Zellen Vorstufen oder Ruhestadien der B-Zellen seien, wird nicht allgemein geteilt. Vor allem möchte ich die abweichende Meinung von S. H. BENSLEY und WOERNER (1938) anführen, die von den verschiedenen Lösungsbedingungen der Alpha- und Betagranula ausgingen. S. H. BENSLEY ging auf die Beobachtung zurück, die früher schon LANE gemacht hatte, daß nämlich die Alphagranula in destilliertem Wasser und Kochsalz sowie in Dextrose löslich sind, während die Beta- und Zymogengranula sich darin nicht lösen. Diese letzten lösen sich jedoch in 70%igem Alkohol, die Alphagranula dagegen nicht. Die intravenöse Injektion eines in bestimmter Weise behandelten wäßrigen Extraktes, in dem vor allem die Granula der A-Zellen vorhanden sein sollen, ruft keine Senkung des Blutzuckers hervor; der Extrakt ist also insulinfrei. Bei Dauerinfusion nach der Methode von WOERNER soll dieser A-Zellenextrakt zur Verfettung und zum Glykogenverlust der Leber einerseits, sowie der Anreicherung der Granula in den A-Zellen andererseits führen. Sie nehmen also an, daß die A-Zellen ein für den Fettstoffwechsel wichtiges Inkret produzieren, das eventuell dem von DRAGSTEDT, PROHASKA und HARM angenommenen Fettstoffwechselhormon entsprechen könnte. Die Infusion des Extraktes soll eine Hemmung der Sekretion der A-Zellen herbeiführen, die sich in der Vergrößerung der Alphagranula dokumentiert, ein Resultat, das vergleichsweise vielleicht auch durch Hunger erzielt werden kann. Wenn weitere Untersuchungen die Angaben bestätigen, daß die A-Zellen ein besonderes Inkret produzieren, müßte man im Inselapparat ein System der B-Zellen und ein System der A-Zellen unterscheiden, wobei das letzte auch die verstreuten Silberzellen, die intertubulären Zellhaufen und die Silberzellen des Gangsystems umfassen würde.

An Hand der folgenden Untersuchungen, die lediglich menschliche Bauchspeicheldrüsen betreffen, wollen wir versuchen, die Frage nach der Bedeutung der A- und B-Zellen für das menschliche Pankreas weiter zu klären. Wie schon erwähnt, haben wir uns dazu der Versilberung nach GROS-SCHULTZE, wie auch der Färbung mit Säurefuchsin-Methylgrün und Trichrom bedient. Wir haben versucht, entsprechend dem FERNERSchen Vorgehen, die zahlenmäßigen Verhältnisse der A- und B-Zellen innerhalb der LANGERHANSschen Inseln nachzuprüfen, sowie die Zelltypen in hypertrofischen Inseln und Inseladenomen zu differenzieren.

#### Das Zahlverhältnis der A- und B-Zellen in den Inseln des laufenden Sektionsmaterials.

FERNER gibt an, daß in den Inseln des normalen Pankreas eines Hingerichteten auf eine A-Zelle 5 B-Zellen kommen. Er glaubt auch Anhaltspunkte dafür zu haben, daß sich die Zahl der B-Zellen unter verschiedener Beanspruchung ändert und z. B. im Hungerzustand zugunsten der Zahl der A-Zellen abnimmt; er führt als Beispiel das Pankreas einer 28jährigen, 18 Monate in Haft befindlichen Frau an, bei der er nur ein Verhältnis der A- zu B-Zellen von 1:2 fand.

Wir selbst haben zunächst versucht, die Inselzelltypen am laufenden Sektionsmaterial auszuzählen und in dieser oder jener Richtung zu analysieren. Unter 80 nicht besonders ausgewählten Fällen des laufenden Sektionsmaterials, in denen wir eine Imprägnation und Färbung der Inseln vornahmen, mußten wir nur 16 wegen zu starker Fäulnis des Organs oder wegen völligen Mißlingens der Versilberung ausscheiden. Bei den bleibenden 64 Fällen von Nichtdiabetikern war die Versilberung und Färbung mit Säurefuchsin-Methylgrün oder Trichrom gut brauchbar. Von 32 Diabetesfällen waren 6 nicht zu verwenden. Die Auszählung der Zelltypen erfolgte am Silberpräparat mit Hilfe eines in das Okular eingesetzten Zählquadrates. Die Auszählung der Zellen wurde von Fräulein cand. med. ELISABETH FUCHS vorgenommen, die darüber in einer Dissertation ausführlich berichten wird. Im allgemeinen wurden 20—40 Inseln eines jeden Pankreas durchgezählt und von mir nachkontrolliert. Unabhängig davon wurde das Verhältnis der A- zu B-Zellen am Silberpräparat und am gefärbten Schnitt geschätzt, so daß eine doppelte Kontrolle vorhanden war. Diese Schätzung steht im allgemeinen in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Auszählung; jedoch darf man die Zahlenwerte nicht als ganz exakte Werte betrachten, da sie bei wiederholten Durchzählungen verschiedener Präparate desselben Falles leichte Schwankungen zeigen. Trotzdem sind die gewonnenen Zahlenwerte aber bis zu einem gewissen Grade kennzeichnend für das Verhältnis der A- und B-Zellen zueinander.

Als Normalfall sei das Präparat eines 23jährigen, gesunden, kräftigen Mannes angeführt, der infolge eines nächtlichen Unglücksfalles ertrank, aber sehr bald aus dem Wasser gezogen werden konnte. Der Durch-

schnittswert des Verhältnisses von A- zu B-Zellen der LANGERHANSschen Inseln beträgt in diesem Fall 1:4,2, wobei Abweichungen von dieser Verhältniszahl weder in den kleinen noch in den größeren Inseln erheblich sind. Die Abb. 1 und 2 zeigen nebeneinander ein versilbertes Präparat und einen Ausschnitt einer Insel mit Säurefuchsinfärbung. Die Lokalisation, Form der Zellen und die Beziehungen der A- und B-Zellen zueinander stimmen bei der Untersuchung mit beiden Methoden überein.

Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über das Zahlenverhältnis der A- und B-Zellen in den Inseln von Erwachsenen über 18 Jahre. In 58% aller nicht diabetischen Sektionsfälle schwankt das Zahlenverhältnis zwischen 1:3 und 1:5; in 23% sind die B-Zellen gegenüber dem Mittelwert vermindert, in 19% vermehrt. Als „Normalwert“ kann man also etwa unseren Mittelwert von 1:4 bis zu dem von FERNER gefundenen von 1:5 betrachten. Niemals fand sich bei Nichtdiabetikern ein Zahlenverhältnis der A- und B-Zellen von 1:2 oder noch weniger, wie man es beim Diabetes häufig sieht. Das Verhältnis der A:B-Zellen hängt, außer in den ersten Lebensmonaten und Jahren, nicht vom Lebensalter ab. Wir haben auch versucht, ein Urteil darüber zu gewinnen, ob das Verhältnis der A- und B-Zellen zueinander in verschiedenen großen Inseln verschieden ist und haben deswegen die Inseln bei der Auszählung der Zellen in 3 Gruppen geteilt, von denen die erste 10—25, die zweite 26—150 und die dritte über 150 Zellen im Schnitt einer Insel enthielt. Im allgemeinen kann man sagen, daß sich das Verhältnis zwischen A- und B-Zellen nicht nach der Größe der Inseln richtet, wenn man die ganz kleinen Inseln unter 20 Zellen ausnimmt; in diesen

Tabelle 1.

Verhältnis der A:B-Zellen in den Inseln	Nichtdiabetiker über 18 Jahre (48 Fälle)	Diabetiker über 18 Jahre (26 Fälle)
1:1—2	etwa 0 %	etwa 38 %
1:2—3	„ 23 %	„ 42 %
1:3—4	„ 29 %	„ 12 %
1:4—5	„ 29 %	„ 8 %
1:5—6	„ 15 %	„ 0 %
1:6—7	„ 4 %	„ 0 %
Sa. 1:1—7	100 %	100 %

In der Tabelle sind die Verhältniszahlen der A:B-Zellen in den LANGERHANSschen Inseln am laufenden Sektionsmaterial (Nichtdiabetiker) und bei Diabetikern zusammengestellt. Die Prozentzahlen sind abgerundet. Es ergibt sich, daß das Verhältnis zwischen A- und B-Zellen im laufenden Material immer über 1:2 und nur in 23% der Fälle zwischen 1:2,1 und 1:3 liegt, während beim Diabetes mellitus 80% aller Fälle eine Verhältniszahl haben, die unter 1:3 beträgt. Als „normaler“ Mittelwert wird die Verhältniszahl 1:3 bis 1:5 betrachtet. Alle Zahlen, die darunter liegen, zeigen eine sichere Verminderung, alle Zahlen, die darüber liegen, eine Vermehrung der B-Zellen an.

kleinsten Inseln sind die A-Zellen etwas häufiger als in den mittelgroßen; in den größten Inseln über 150 oder 250 Zellen ist das Verhältnis der Zellen dagegen oft zugunsten der B-Zellen geändert. Im großen ganzen ist die Verteilung der A- und B-Zellen in den meisten Inseln ein und desselben Pankreas so weitgehend gleich, daß man aus der Untersuchung von 20 Inseln zu brauchbaren Durchschnittswerten kommen kann. In einigen Fällen wurde die Frage geprüft, ob die Inseln des Kopf-, Körper- und Schwanzanteils verschieden reich an A- oder B-Zellen sind; es hat sich jedoch kein Unterschied zwischen den Inseln der verschiedenen Anteile der Bauchspeicheldrüse gezeigt. Man kann also die von uns gefundenen Zahlenwerte untereinander vergleichen, darf aber kleinere Abweichungen von dem Mittelwert, der mit 1:4 angenommen wird, nicht überschätzen. Von einer deutlichen Vermehrung der B-Zellen im Verhältnis zu den A-Zellen sprechen wir nur, wenn das Verhältnis der beiden Zellarten höher als 1:5 liegt, während wir von einer deutlichen Verminderung der B-Zellen zugunsten der A-Zellen nur sprechen, wenn die Verhältniszahl unter 1:3 liegt. Ich stelle deswegen im folgenden zunächst die nichtdiabetischen Sektionsfälle von Erwachsenen über 18 Jahre nach der Zahl der in den Inseln vorhandenen A- und B-Zellen zusammen.

Ein Verhältnis der A- und B-Zellen unter 1:2 fand sich in diesem pankreas-normalem Material nicht. Dagegen ist ein Verhältnis über 1:2 bis zu 1:3 in 23% aller Fälle vorhanden. Bei diesen Fällen mit relativ verminderten B- und vermehrten A-Zellen handelt es sich um folgende Grundleiden: 1. Bronchiektasen mit chronischer Pneumonie, Hirnabscess, 2. katatoner Erregungs- und Erschöpfungszustand (Hunger ?), 3. Hypertonie infolge pyelonephritischer Schrumpfnieren mit Massenblutungen im Gehirn, 4. Polyneuritis mit zentralem Tod, 5. Mesaortitis syphilitica mit Hypertonie und Meningealvenenblutung, 6. Hypertonie infolge pyelonephritischer Schrumpfnieren, 7. gummoser Hirnsyphilis mit zentralem Tod, 8. Lungen- und Genitaltuberkulose, 9. Rectumcarcinom und Kachexie, 10. dekompensiertes chronisches Lungenemphysem, 11. Portiocarcinom mit Hydro-nephrose und Urämie. In dieser Gruppe finden sich also eine Reihe von Erkrankungen, die länger bestanden haben und zu Erschöpfungszuständen, zu Urämie oder Hypertonie geführt haben.

Ein Verhältnis der A- und B-Zellen von 1:3,1 bis 1:4,0 fand sich in 29% der Fälle: 1. Kavernöse Lungentuberkulose, 2. toxische Diphtherie und Myokarditis, 3. Basedowtod während der Operation, 4. Lues III mit Salvarsanschaden und Agranulocytose, 5. chronische Bronchiektasen und Pneumonie, 6. chronische Enteritis mit symptomatischer Sprue, 7. pyogene Allgemeininfektion mit Agranulocytose, 8. Verblutung aus einem chronischen Magenulcus, 9. dekompensierte Mitralklappenstenoze, 10. dekompensierte Hypertonie, 11. akute eitrige Peritonitis, 12. rote Hirnerweichung, 13. Allgemeininfektion nach Ulcus cruris, 14. plötzlicher Tod bei Exstirpation eines Ganglion Gasseri. In dieser Gruppe, die schon zu den Mittelwerten rechnen, findet sich eine größere Anzahl von akuten Erkrankungen mit plötzlichem erfolgtem Tod. So kann der Fall 13 als „Normalfall“ gedeutet werden; er betraf einen 70jährigen Mann mit einem Verhältnis der A- und B-Zellen von 1:4; auch die übrigen akut verstorbenen Fälle liegen mehr bei 1:4 als bei 1:3. Die Zellzusammensetzung in den Inseln des Erwachsenen scheint unabhängig davon zu sein, ob es sich um jüngere oder ältere Menschen handelt.

In einer 3. Gruppe, die ebenfalls 29 % der Fälle umfaßt, schwankt das Verhältnis der A- und B-Zellen zwischen 1:4,1 und 1:5; auch diese Zahlen rechne ich noch zu den Mittelwerten. Es handelt sich um folgende Grundleiden: 1. Ertrinkungstod eines gesunden 23jährigen Mannes, 2. Peritonitis tuberculosa, 3. akute Meningitis nach Kieferhöhlenempyem, 4. akute eitrige Meningitis, 5. Carcinom im kleinen Becken und Bronchopneumonie, 6. Brustwandphlegmone, akuter Kollaps, 7. ulceröse Lungentuberkulose mit Kachexie, 8. Streptokokkenperitonitis, 9. Lungentuberkulose und Kachexie, 10. Meningitis tuberculosa, 11. Adhäsionsileus mit Kachexie, 12. Alterspsychose mit Pneumonie, 13. Urämie nach ascendierender Nephritis, 14. Emphysem und Hypertonie. In dieser Gruppe finden sich außer einem Gesunden mehrere Fälle mit ziemlich kurz verlaufender Erkrankung. Daneben finden sich aber auch eine Kachexie, eine Urämie sowie andere länger bestehende Erkrankungen.

In einer 4. Gruppe finden sich 7 Fälle mit einem Verhältnis der A- und B-Zellen von 1:5,1—1:6. 1. Mitralvitium und Pankartitis, 2. Verblutung nach der Geburt infolge Atonie des Uterus, 3. kavernöse Lungentuberkulose, 4. Dreiklappenvitium, 5. Hirnkompression infolge Pachymeningitis haemorrhagica nach Magenulcusresektion, 6. Typhus abdominalis 3. Woche, 7. chronisches Lungenemphysem mit Kranzarterienthrombose. In dieser Gruppe fallen neben dem Tod nach der Geburt ein Typhus und eine Lungentuberkulose, vor allem die Fälle mit Herzfehler und chronischer Stauung auf. Ich betrachte die Verhältniszahl in diesen Fällen gegenüber dem Mittel- oder Normalwert als leicht erhöht, ohne im einzelnen sagen zu können, warum eine relative B-Zellvermehrung eingetreten ist. Zum Schluß seien noch 2 Fälle erwähnt, in denen das Verhältnis der A- zu B-Zellen sogar 1:6,2 und 1:6,7 beträgt. Es handelt sich um eine tonsillogene Sepsis und eine Lungentuberkulose bei 29jährigen Frauen. In beiden Fällen sind die Inseln etwas verschieden stark versilbert, so daß ich nicht ganz sicher bin, ob nicht eine etwas mangelhafte Versilberung vorliegt.

Wenn man versucht, das Verhältnis der A- und B-Zellen zueinander in Abhängigkeit vom Grundleiden zu bringen, so sieht man aus den dargelegten Fällen, daß sich zum mindesten für den Einzelfall keine klaren Erkenntnisse ergeben. Es wird an größerem Material nachzuprüfen sein, ob etwa bei der Hypertonie meistens eine Verminderung der B-Zellen und entsprechende Vermehrung der A-Zellen vorhanden ist, ob bei chronischen Stauungserscheinungen vielleicht das umgekehrte Verhalten vorliegt usw.

Für die Beobachtung, daß die Inseln bei kardialer Stauung gut erhalten und groß sind und relativ reichliche B-Zellen enthalten, ist eventuell eine Arbeit von GLAHN und CHOBOT von Bedeutung, in der nachgewiesen wurde, daß bei kardialer Stauung das exkretorische Gewebe atrophiert, während die LANGERHANSSchen Inseln weder eine Stauung der Gefäße noch Fibrose oder Degeneration zeigten (vgl. Bemerkungen zur Gefäßversorgung der Inseln auf S. 417 und 431).

Für die Lungentuberkulose kann man wohl jetzt schon sagen, schwanken die Werte der Zelltypen erheblich; daß die Zahlen bei der Tuberkulose und Kachexie nicht den Verhältnissen entsprechen, wie sie FERNER u. a. im Hungerzustand gefunden haben, braucht nicht zu überraschen, da der Stoffwechsel eines Menschen mit Fieber, Eiweißzerfall usw. sicher ganz anders ist als der des einfachen Hungerzustandes.

### Der Inselapparat des kindlichen Pankreas.

Während wir für die Inseln des gesunden Erwachsenen ein Verhältnis der A- und B-Zellen um 1:4—1:5 als die Regel ansehen können, hat schon FERNER darauf hingewiesen, daß die Inseln bei Neugeborenen und kleinen Kindern mehr A-Zellen und weniger B-Zellen enthalten als die der Erwachsenen. Er schloß daraus, daß das spätere, reichlichere Auftreten von B-Zellen einen Reifungsvorgang darstellt. Ich kann bestätigen, daß bei Neugeborenen vielfach fast nur aus Silberzellen bestehende Inseln vorhanden sind, die sich mit Säurefuchsin-Methylgrün rot färben. Bei Neugeborenen fand sich meist im Durchschnitt in zahlreichen Inseln ein Verhältnis der A- zu B-Zellen von 1:1,5. Bei 2 Neugeborenen mit Erythromyeloblastose und Hydrops congenitus betrug das Verhältnis der A- zu B-Zellen 1:2,1 und 1:2,5. Bei Kindern bis zum 4. Lebensjahr schwanken die Zahlen zwischen 1:1,5 und 1:3,5, bei Kindern bis zu 10 Jahren zwischen 1:2,5 und 1:3,5. Im großen ganzen trifft also die Angabe zu, daß die Inseln des kindlichen Pankreas weniger B-Zellen enthalten als die des Erwachsenen. Dabei sind die Inseln meist kleiner als beim Erwachsenen, was sicherlich zum Teil auch für die Zahl der Inselzellen zutrifft. Bei 7 Kindern bis zu 4 Monaten habe ich keine Inseln gefunden, die mehr als 150 Zellen im Schnitt enthielten, während in den späteren Monaten und vor allem beim Erwachsenen regelmäßig solche Inseln reichlicher vorhanden sind; nur bei einem der Neugeborenen mit Hydrops congenitus sahen wir auch größere Inseln. Der Befund der numerischen Kleinheit der Inseln spricht dafür, daß im Lauf der postfetalen Entwicklung eine Zellvermehrung in den Inseln noch stattfindet. Die Verschiebung des Verhältnisses der A- und B-Zellen zugunsten der B-Zellen könnte also auch dadurch erklärt werden, daß sich im späteren Leben die B-Zellen teilen, während die A-Zellen auf dem Stand der Geburt bleiben. Die Annahme FERNERS, daß die später reichlicher auftretenden B-Zellen durch einen Reifungsprozeß aus A-Zellen hervorgehen, müßte also eventuell durch solche numerischen Untersuchungen am größeren Material zu beweisen oder zu widerlegen sein. Gelegentlich sieht man allerdings im kindlichen wie auch im erwachsenen Pankreas A-Zellen, die bei der GROS-SCHULTZESCHEN Versilberung besonders wenig Silbergranula oder bei der Säurefuchsinfärbung nur wenig rote Granula enthalten. Eventuell sind diese Zellen als Übergangszellen anzusprechen und könnten im Sinne FERNERS einer Umwandlung der einen Zellart in die andere gedeutet werden. Besonders lehrreich wäre es, die Inseln von Neugeborenen diabetischer Mütter auf ihren Gehalt an A- und B-Zellen zu untersuchen, da zahlreiche Beobachtungen dafür sprechen, daß die Inseln des Kindes den Stoffwechsel der Mutter mitregulieren und die Mutter nach der Geburt wieder schwerer diabetisch wird (SCHRETTNER und NEVINNY; NEVINNY und SCHRETTNER; POTTER, SACKEL und STRYKER). Auch die Fälle von kindlicher Spontanhypoglykämie, in denen zum Teil eine 3—4fache Vergrößerung der Inseln gefunden wird, wären in dieser Richtung besonders interessant (GELDRICH). Mir selber steht ein derartiges Material z. Zt. leider nicht zur Verfügung.

### Die Inselzelltypen bei Inselhyperplasie nach Pankreasgangverschluß.

Wie schon oben erwähnt, eignen sich Bauchspeicheldrüsen, deren Ausführungsgang durch Steine oder Tumor verschlossen ist, besonders gut zum Studium der Selbständigkeit des Inselapparates. In zwei derartigen Fällen konnte sowohl eine Versilberung als auch eine damit gut übereinstimmende Färbung mit Säurefuchsin-Methylgrün und Trichrom vorgenommen werden. In beiden Fällen bestand ein Carcinom des

Pankreaskopfes, das zur Verlegung des Ausführungsganges und völligen Atrophie des exkretorischen acinären Gewebes geführt hatte. Wie schon erwähnt, sind mit dem exkretorischen Gewebe auch die von FEYRTER als inkretorische Elemente angesprochenen „Korbzellen“ geschwunden, was für deren Zugehörigkeit zum acinären Gewebe spricht; dagegen bleiben die LANGEHANSSchen Inseln, die intertubulären Zellhaufen und verstreuten A-Zellen erhalten (Abb. 5 und 6). Die LANGERHANSSchen Inseln sind sehr zahlreich und zum Teil sehr groß; in dem einen Fall betrug der

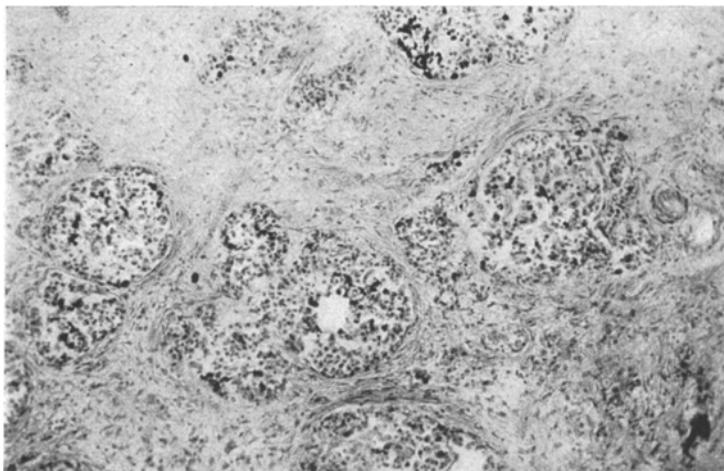


Abb. 5. S. 314/44. Formalinfixation, Gefrierschnitt Gros-Schultze, etwa 100fache Vergrößerung. Es handelt sich um ein Pankreaskopfcarcinom, das zur Verlegung des Ausführungsganges und völligen Atrophie des exkretorischen Gewebes geführt hat. Dabei sind die Inseln erhalten geblieben und zum Teil hyperplastisch. Das Verhältnis der A- und B-Zellen an der oberen Grenze der „Norm“. Die schwarzen Zellen sind die versilberten A-Zellen. Vgl. Abb. 5.

Durchmesser vielfach bis  $400\text{ }\mu$ , im anderen Fall bis  $600\text{ }\mu$ . Ausführungsgänge und Schaltstücke sind erhalten. Leider fehlen in beiden Fällen Blutzuckeruntersuchungen. Ich habe jedoch früher einen ähnlichen Fall von Gangverschluß durch Steinbildungen mit Inselhyperplasie und Spontanhypoglykämie mitbeobachtet, der von BRINCK und SPONHOLZ veröffentlicht ist (vgl. BENOIT; DUISBERG und EICKHOFF; LERICHE und SCHNEIDER; MALLET-GUY). Ob in unserem Fall eine Hypoglykämie nachweisbar gewesen wäre, wenn man Blutzuckerbestimmungen gemacht hätte, lässt sich kaum vermuten; hochgradig dürfte die Hypoglykämie jedenfalls nicht gewesen sein, da sie sonst Symptome gemacht haben würde. In dem ersten dieser beiden Fälle war das Verhältnis der A- und B-Zellen zugunsten der B-Zellen auf 1:5,8 erhöht, im zweiten war ein Mittelwert von 1:4,3 vorhanden. Die im 1. Fall vorhandene leichte B-Zellvermehrung ist sicher als eine absolute Vermehrung dieser

Zellart anzusehen, da ja auch die Zahl und Größe der Inseln vermehrt erscheint. Besonders stark ist das Verhältnis der A- und B-Zellen in den größten Inseln zugunsten der B-Zellen verschoben und beträgt hier 1:8 und 1:10. Die Abb. 6 zeigt einen kleinen Ausschnitt aus einer großen Insel mit spärlichen A- und reichlichen B-Zellen. Somit ist erwiesen, daß die erhaltenen Inseln funktionstüchtige und wahrscheinlich sogar besonders reichlich funktionierende Inseln darstellen. Der Weg, der zur B-Zellhyperplasie geführt hat, kann sowohl über eine Reifung der A-Zellen als auch über eine mitotische Vermehrung der

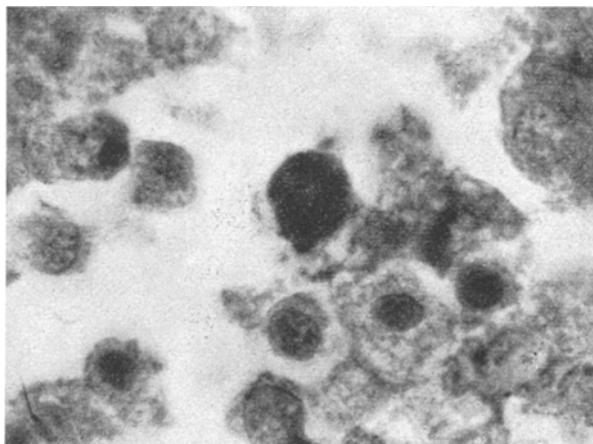


Abb. 6. S. 314/44. Pankreaskopfcarcinom mit völliger Atrophie des exkretorischen Gewebes und Hyperplasie der Inseln. Fixation nach HELLY, Einbettung nach PETERFI; Säurefuchsin-Methylgrünfärbung. Etwa 1400fache Vergrößerung. Das Bild zeigt einen kleinen Ausschnitt aus einer der in Abb. 5 gezeigten Inseln. Man erkennt eine mit sehr reichlichen roten Granula gefüllte A-Zelle in der Mitte des Bildes und eine zweite Zelle mit einigen, nach links hin gelegenen spärlichen roten Granula; die übrigen Zellen zeigen das typische Aussehen der B-Zellen.

B-Zellen erklärt werden, die, wie oben erwähnt, gelegentlich experimentell beobachtet wird (GÜTHERT, HAM und HAIST u. a.).

Die Frage, warum es bei länger bestehender Verlegung des Ausführungsganges und der dadurch bedingten Atrophie des exkretorischen Pankreasgewebes zur Inselhyperplasie und gelegentlichen Spontanhypoglykämie kommt, ist bisher wenig erörtert worden; ich möchte deswegen eine Erklärungsmöglichkeit zur Diskussion stellen. Wie die Abb. 3 zeigt, besitzen die Inseln eine eigene zuführende Arterie, die aus einer interlobulären Arterie hervorgeht und zum Gefäßknäuel der Insel führt; aus diesem Gefäßknäuel gehen mehrere Vasa efferentia hervor, die sich zum Teil wieder zu Capillaren aufteilen und die Acini umspannen (WARTHON); daneben besitzen die Acini jedoch eigene Gefäßäste, die zum Teil aus demselben Stamm wie die Inselarterien entspringen können (BETZ), zum Teil aber gar nichts mit der Inselversorgung zu tun haben. Wenn das exkretorische Gewebe nun infolge des Gangverschlusses zugrunde gegangen ist, steht die gesamte Blutmenge, die sonst die Acini versorgt, für die Inseln zur Verfügung; es resultiert also ein vermehrter Blutzfluß, wobei vielleicht noch eine Regulationsstörung

infolge der sich abspielenden Abbauprozesse im exkretorischen Gewebe hinzukommt. Es wäre denkbar, daß die vermehrte arterielle Blutversorgung einen Reiz zum Inselwachstum oder zur Reifung derselben darstellt. Daß eine vermehrte Blutversorgung zum Wachstum und zur Funktionssteigerung eines inkretorischen Organs führen kann, hat erstmalig SAUERBRUCH für die Schilddrüse gezeigt. Bei zwei verwundeten Soldaten kam es im Anschluß an die Entstehung eines arteriovenösen Aneurysmas zwischen der A. carotis und V. jugularis zu vermehrtem Blutzustrom zur Schilddrüsenarterie; die Folge war eine Überfunktion derselben mit den Symptomen der BASEDOWSchen Krankheit. Der Beweis dafür, daß die vermehrte arterielle Blutzufuhr Ursache der Überfunktion war, wurde von SAUERBUCH durch die operative Beseitigung des Aneurysmas erbracht, worauf die basedowoiden Erscheinungen prompt zurückgingen.

FERNER hat 1942 Sperrarterien mit epitheloiden Zellen im Pankreas beschrieben, die im Sinne von CLARA zur Leistungsteilung und Blutsteuerung in Organen mit mehreren Funktionen dienen sollen. Leider hat FERNER nicht angegeben, ob die Sperrarterien zu den Inseln oder zu exkretorischen Acini führen. Ich selbst habe derartige Arterien an meinem Material leider nicht nachweisen können. Doch ist es nach den Beobachtungen RICKERS wahrscheinlich, daß es Sperrmechanismen an den zum exkretorischen Gewebe führenden Arterien gibt. Er beschreibt nämlich, daß in den Inseln immer eine langsame, aber ganz gleichmäßige Blutströmung vorhanden ist, die auch dann gleich bleibt, wenn sich die Strömung im exkretorischen Gewebe, etwa während der Magenverdauung, beschleunigt (übrigens wieder ein Hinweis auf die Gleichmäßigkeit der Insulingbildung und deren Unabhängigkeit von der Verdauung). Daß trotz dieses normalerweise gleichbleibenden Capillarkreislaufs in den Inseln bei völligem Schwund des exkretorischen Gewebes die Voraussetzungen für einen vermehrten Zufluß zu den Inseln gegeben sind, dürfte auch die histologische Untersuchung der beiden Fälle wahrscheinlich machen. Die größeren und kleineren Arterien, sowie zum Teil auch die Venen zeigen in manchen Ästen ältere Thrombosen, zirkuläre lockere Polsterbildungen der Intima und zum Teil einen völligen Verschluß der Lichtung, während der Hauptstamm unverändert ist. Daneben finden sich aber mittlere und kleinere Arterien, die vollkommen ohne irgendwelche Veränderungen der Intima und Lichtung geblieben sind; diese zu den Inseln führenden Arteriolen und die Inselcapillaren sind also sicher voll funktionsfähig. Die Inselcapillaren sind eher weit als eng; eine Verbreiterung des Gitterfasergerüstes der Inseln ist nicht eingetreten. Alle diese Veränderungen sprechen dafür, daß es zwar im Bereich der größeren Arterien zum Teil zu Anpassungsscheinungen kommt, soweit sie das ausgefallene exkretorische Gewebe mit Blut versorgt haben, daß aber andererseits die Arterien, die zu den Inseln führen, weit offen bleiben und wahrscheinlich einen Teil des sonst dem exkretorischen Gewebe zufließenden Blutes übernehmen.

Die Übersichtlichkeit der Verhältnisse bei Atrophie des exkretorischen Gewebes lädt dazu ein, der Frage nachzugehen, wieweit ein sog. Plexus neuro-insularis (SIMMARD, FEYRTER) vorkommt. Zunächst haben wir in einer Reihe von Präparaten mit und ohne Atrophie ebenso wie PENSA und DE CASTRO innerhalb der Inseln selbst ein markloses Nervengeflecht nachweisen können. Dieser Nachweis ist leicht zu erbringen und von Wichtigkeit, weil es uns nicht gelungen ist, innerhalb der später zu beschreibenden Inseladenome sichere Nervengeflechte darzustellen. Man möchte also vermuten, daß die Adenome keine oder nur wenige Nervenfasern besitzen. Ferner sieht man in allen Präparaten und ganz besonders deutlich in den beiden Fällen mit exkretorischer Atrophie ziemlich zahlreiche Nervenbündel mit ziemlich reichlichen eingestreuten oder anliegenden Ganglienzellen innerhalb des restierenden Zwischenbindegewebes. Man sieht auch gelegentlich,

daß einzelne Ganglienzellen den Inseln direkt anliegen, dagegen habe ich nicht beobachten können, daß diese Ganglienzellen innerhalb der Inseln liegen, wie das GLASER für das Mäusepankreas gesehen zu haben glaubt. Die von SIMMARD behaupteten genetischen Beziehungen zwischen Inselepithelien und Ganglienzellen enthaltendem Nervengeflecht haben wir nicht bestätigen können. Den Nervengeflechten und Ganglienzellen waren niemals Inselepithelien beigemischt. Man sollte erwarten, daß man solche Complexus neuroinsulare in einem Pankreas, dessen exkretorisches Gewebe zugrunde gegangen und dessen inkretorisches Gewebe nicht nur gut erhalten, sondern sogar hyperplastisch ist, besonders leicht nachweisen kann, falls sie überhaupt existieren. Da wir derartige, auch von FEYRTER beschriebene Complexus neuroinsulare aber nicht gefunden haben, möchte ich die behaupteten Beziehungen zwischen Nervengewebe und Inselepithelien bezweifeln.

#### Die Beeinflussung der A- und B-Zellen durch Hyperinsulinismus.

Wie oben schon dargelegt, sprechen experimentelle Untersuchungen von FERNER, HINTEREGGER u. a. dafür, daß eine länger dauernde Insulinbehandlung des gesunden Tieres zu einer relativen Verminderung der B-Zellen und Vermehrung der A-Zellen führt. Da ich über einen Fall von Spontanhypoglykämie infolge eines Inseladenoms verfüge, in dem wir auch das Pankreas untersuchen konnten, sei kurz auf diese Frage eingegangen. Es handelt sich um eine 43jährige Patientin (S. 198/43), deren Adenom weiter unten beschrieben werden soll. Pankreasgewicht 61 g; exkretorisches Gewebe und Gefäße o. B. Über 3 Jahre bestanden hypoglykämische Anfälle mit einer Blutzuckererniedrigung bis auf 36 mg-%; zum Schluß häuften sich die Anfälle, wobei der Blutzucker noch weiter bis auf 17 mg-% sank. Trotz häufiger Traubenzuckergaben erfolgte schließlich der Tod im hypoglykämischen Anfall. Hier liegt also ohne Zufuhr von außen eine übermäßige Insulinwirkung vor; es muß sich also die Frage prüfen lassen, ob dadurch eine Schonung der als insulinbildend angesprochenen Zellen bzw. eine Beeinflussung des gesamten übrigen Inselapparates hervorgerufen wird. Leider stehen mir nur Silberpräparate nach GROS-SCHULTZ und Trichromfärbungen am formalinfixierten Material zur Verfügung. Es wurden wegen der prinzipiellen Wichtigkeit dieses Falles in verschiedenen Zeitabständen in den verschiedensten Silberpräparaten je 40 Inseln durchgezählt. Dabei schwanken die gefundenen Durchschnittswerte für das Verhältnis zwischen A- und B-Zellen zwischen 1:2 und 1:3. Es ist also sicherlich gegenüber der „Norm“ eine Verminderung der B-Zellen zugunsten einer relativen Vermehrung der A-Zellen vorhanden. Dabei ist die Größe der einzelnen Inseln durch die Zahl der im Schnitt vorhandenen Inselzellen am besten zu bestimmen. Unter 40 beliebig durchgezählten Inseln fanden sich nur 9 Inseln mit mehr als 100 Zellen im Schnitt und nur eine Insel mit mehr als 200 Zellen. Man kann also sagen, daß die Inseln eher eine verminderte als eine vermehrte Zellzahl enthalten. Damit sind ziemlich

sichere Anhaltspunkte dafür gegeben, daß während des Hyperinsulinismus eine gewisse Regulation des übrigen Inselapparates einsetzt, die aber bei weitem nicht ausreicht, um eine Hypoglykämie zu verhindern. Die Autoren, die bisher den Inselapparat des übrigen Pankreas bei adenombedingter Hypoglykämie untersucht haben, fanden „normale“ Inseln mit normalgranulierten Zellen (O'LEARY und WOMACK<sup>25</sup>, ZISKIND, BAILEY und MAUER<sup>48</sup>, SMITH und SEIBEL) oder eine Inselhypertrophie (ZISKIND und BAILEY<sup>33</sup>, MCOLENEHAN und NORRIS<sup>14</sup>); ALMADA TRUCHNELO fand, daß das Pankreas mit 35 g Gewicht hypoplastisch war, was übrigens auch bis zu einem gewissen Grad für unseren Fall zutrifft, indem es 61 g wog. Eine zahlenmäßige Differenzierung der A- und B-Zellen wurde aber bisher nicht durchgeführt. Die Angabe, daß meist normale Inseln vorgelegen haben, widerspricht also nicht unseren Ergebnissen, daß die B-Zellen bei der Spontanhypoglykämie durch Inseladenom vermindert sind. Immerhin stellt auch diese Beobachtung einen weiteren Baustein für die Annahme dar, daß die B-Zellen die Insulinbildner sind, während die A-Zellen Ruhestadien darstellen oder eine andere Funktion haben.

Diese Verminderung der B-Zellen während des Bestehens des Hyperinsulinismus durch Adenome erklärt auch vielleicht die Tatsache, daß in vielen Fällen nach der Exstirpation eines Inseladenoms eine vorübergehende Blutzuckersteigerung und Glykosurie auftritt (ALLAN, BOECK und JUDD<sup>5</sup>; GRAHAM und WOMACK<sup>22</sup>; IRASEK und POSTRANECKY<sup>55</sup>; KUSUNOKI und MUNAKATA<sup>41</sup>; SAUERBRUCH<sup>65</sup>; WINDFELD<sup>73,74</sup>). Diese Hyperglykämie verschwindet im allgemeinen 4—11 Tage nach der Exstirpation eines Inseladenoms und macht dann völlig normalen Blutzuckerwerten Platz. Daß diese Regulation der Insulinbildung nicht noch schneller erfolgt, steht in guter Übereinstimmung mit den oben angeführten Untersuchungen von HAIST und RIDOUT, nach denen sich der Übergang zu geringerer oder stärkerer Insulinproduktion des Pankreas nach Umstellung der Stoffwechselbedingungen immer langsam im Lauf von mehreren Tagen vollzieht. Diese Beobachtungen beleuchten auch eine Fragestellung, die von einigen Klinikern vorgebracht ist. H. J. JOHN, THOMAE u. a. empfehlen, die adenombedingte Spontanhypoglykämie mit Insulin zu behandeln, da sie meinen, daß diese Insulinbehandlung zu einer Inaktivitätsatrophie der insulinproduzierenden Zellen führen müßte. Das kann auch bis zu einem gewissen Grade für die normalen, der hormonalen und nervösen Regulation unterliegenden Inseln zutreffen; niemals aber können solche Gedankengänge für Inseladenome oder Carcinome richtig sein, da es ja gerade ein Zeichen autonomen, nicht altruistisch wachsenden und funktionierenden Tumorgewebes ist, sich nicht in die Regulationen des Organismus einzufügen. Derartige Versuche der Insulinbehandlung von Spontanhypoglykämien sind also sinnlos.

**Die Zelltypen des Inselapparates bei Diabetes mellitus.**

Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, finden sich beim Diabetes mellitus im Durchschnitt weniger B-Zellen und relativ mehr A-Zellen in allen Inseln. Besonders beim jugendlichen Diabetes, den wir bis zum 40. Lebensjahr rechnen, ist eine derartige Verminderung deutlich nachweisbar. Die jüngsten Diabetiker meines Materials betreffen 2 Männer von 18 Jahren, welche ohne frühere Insulinbehandlung komatos zur Behandlung kamen und bald darauf starben (W. 113/43 und W. 132/44). Das Pankreas war in beiden Fällen klein, das Gewicht konnte jedoch nur im 2. Fall bestimmt werden und betrug 40 g. Exkretorisches Gewebe, Gefäße und Inseln erscheinen bei gewöhnlichen Färbungen o. B.; die Inseln sind jedoch meist etwas klein und vielleicht etwas spärlich. Im 2. Fall sind die Inseln weniger deutlich von einer Kapsel umgeben als im ersten, so daß sich lockere Zellverbände in das exkretorische Gewebe fortsetzen. Dementsprechend sind auch intertubuläre Zellhaufen und Einzelzellen ziemlich häufig, die sich sowohl versilbern als auch mit Säurefuchsin darstellen lassen (Abb. 9). Innerhalb der Inseln sind die A-Zellen in beiden Fällen nicht auf die Peripherie beschränkt, sondern füllen auch die zentralen Teile der Inseln (Abb. 7 und 8). Im Gangepithel sind hier und da einzelne Silberzellen eingestreut, ohne daß eine Abweichung von der Norm erkennbar wäre. Bei der Auszählung der Silberzellen in den Inseln, die meist um 100 Zellen je Schnittfläche enthalten, fand sich ein Verhältnis von 1:1,3 im 1. Fall und von 1:1,9 im 2. Fall. Die Säurefuchsin-Methylgrünfärbung ist in beiden Fällen gut gelungen und ergibt dasselbe Verhältnis zwischen rot gefärbten A-Zellen und den blaß-violett gefärbten B-Zellen. Wesentlich ist, daß die Verminderung der B-Zellen und die relative Vermehrung der A-Zellen nicht nur in den kleinen, sondern in gleicher Weise auch in den größten Inseln nachweisbar ist; in den kleinsten Inseln unter 25 Zellen je Schnittfläche beträgt das Verhältnis der A- zu B-Zellen im Durchschnitt jedoch nur 1:0,8 oder 1:1, hier sind also noch weniger B-Zellen vorhanden als in den übrigen Inseln. Diese kleinsten Inseln führen dann über zu den intertubulären Zellhaufen, die nur aus A-Zellen bestehen. Der 3. Fall von jugendlichem Diabetes betrifft einen 19jährigen Mann mit 17 g schwerem Pankreas, der jedoch nicht im Koma, sondern an einer Myokarditis gestorben ist. Das exkretorische Gewebe ist o. B., jedoch findet sich eine ausgesprochene, scheinbar ziemlich frische Arteriolenhyalinose, während in den Inseln kein Hyalin nachweisbar ist. Die Inseln sind zum Teil klein, zum Teil mittelgroß und vielleicht etwas kleinzelig; die Verhältniszahl von A- zu B-Zellen beträgt im Durchschnitt 1:2,4; die B-Zellen sind also etwas häufiger als in den vorigen Fällen, während verstreute B-Zellen und intertubuläre Zellhaufen etwas seltener sind. Die weiteren 5 Fälle betreffen Erwachsene zwischen 21 und 40 Jahren mit Pankreasgewichten von 37—50 g. Das

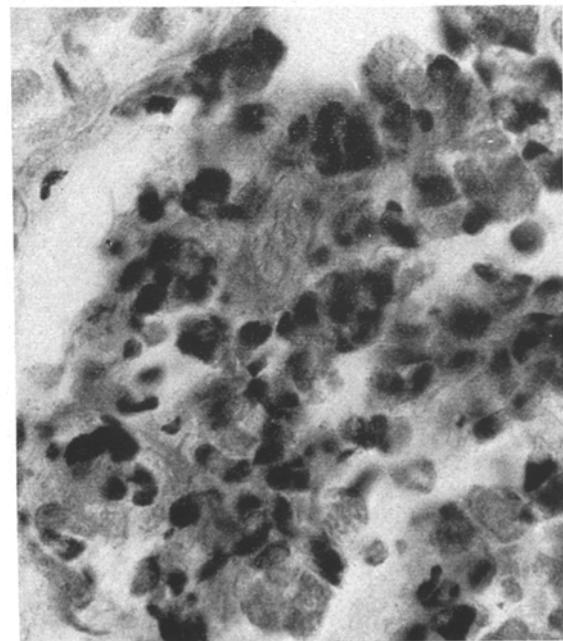
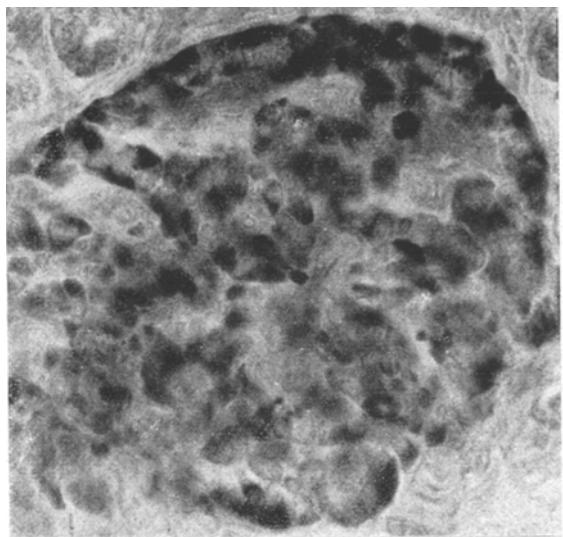


Abb. 7. W. 113/43. 18jähriger Diabetiker. Formalinfixation, Gross-Schlitz am Gefrierschnitt. Das Bild zeigt zwei verschiedene Inseln derselben Pankreas, in denen deutlich die außerordentliche Vermehrung der Silberzellen ( $\Delta$ -Zellen) erkennbar ist. Man vergleiche das Bild mit Abb. 8. Bei der Auszählung der A- und B-Zellen ergibt sich ein Verhältnis von durchschnittlich 1:3.

exkretorische Gewebe und die Gefäße sind in allen Fällen o. B. Die Inseln sind meist klein oder mittelgroß und kleinzelig; nur gelegentlich findet sich eine hydropische Degeneration einzelner Epithelien. Das Verhältnis der A- zu B-Zellen schwankt in 4 Fällen zwischen 1:2 bis

1:3 und liegt nur im 5. Fall mit 1:1,9 darunter. Es findet sich also bei allen jugendlichen Diabetikern eine sichere Verminderung der B-Zellen,

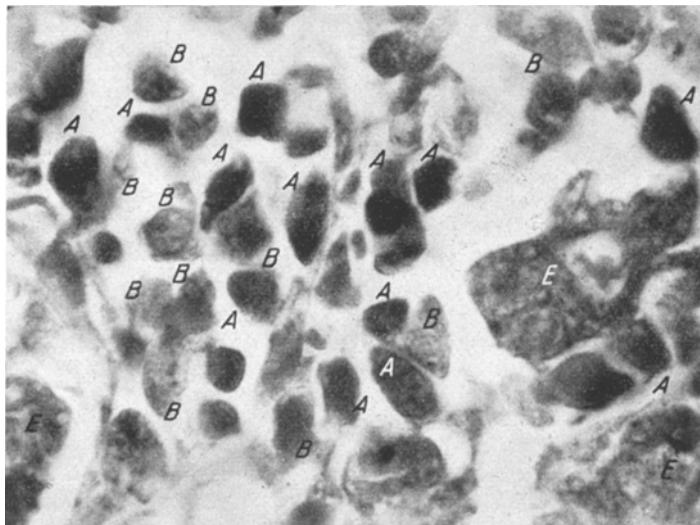


Abb. 8. W. 132/44. 18jähriger Diabetiker. Fixation in Formalin, Nachchromierung in 3%igem Kal. bichromat, Einbettung nach PETERFI, Säurefuchsin-Methylgrünfärbung. Man erkennt die Verminderung der B-Zellen und die relative Vermehrung der A-Zellen, die dunkel (rot) gefärbt sind. Die Insel hat keine deutliche Kapsel; man beachte, wie sich einzelne A-Zellen zwischen das exkretorische Gewebe (E) einschieben; so kommt es zum Bild der perininsulären verstreuten A-Zellen.



Abb. 9. W. 132/44. Formalinfixation. Gefrierschnitt Gros-Schultze, Etwa 400fache Vergrößerung. Man erkennt eine einzelne verstreute A-Zelle und kleine intertubuläre Zellhaufen. Diese verstreuten Zellen und Zellhaufen sind nicht für Diabetes mellitus charakteristisch, sondern kommen auch im gesunden Pankreas vor.

die auch auf das gesamte Pankreas bezogen als absolute Verminderung angesehen werden kann, da das Pankreas in allen Fällen verkleinert und die Zahl und Größe der Inseln zweifellos eher verringert als vergrößert

ist. Ob die A-Zellen absolut vermehrt sind, oder ob sie nur wegen der Verminderung der B-Zellen in den Inseln relativ zahlreicher sind, läßt sich schwer entscheiden; jedoch spricht die Zunahme der A-Zellen im Zentrum der Inseln vielleicht in dem Sinne, daß sie auf Kosten der B-Zellen entstanden ist; damit sind die FERNERSchen Angaben über eine Verminderung der B-Zellen und relative Vermehrung der A-Zellen beim Diabetes mellitus bestätigt. Die FERNERSche Annahme einer Reifungshemmung als Ursache des Diabetes liegt demnach nahe, bedarf aber weiterer Prüfung, die mit einer Auszählung und genauen Größenbestimmung aller Inseln des Pankreas einhergehen müßte. Es ist aber ebenso gut möglich, daß es sich nicht um unreife Vorstufen der B-Zellen handelt, sondern nur um Ruhestadien derselben, die unter dem Einfluß anderer Hormone stehen; auch eine ganz andersartige Funktion der A-Zellen ist denkbar.

Unter den 18 untersuchten Diabetesfällen, die in einem Lebensalter von 41—77 Jahren gestorben sind, finden sich 7 Fälle mit einem Verhältnis der A- und B-Zellen unter 1:2, weitere 6 Fälle bis zu einem Verhältnis von 1:3, 3 Fälle mit einem Verhältnis bis 1:4 und 2 Fälle mit einem solchen bis 1:5. Auch bei diesen älteren Menschen ist also gewöhnlich eine deutliche Verminderung der B-Zellen und eine relative Vermehrung der A-Zellen in ähnlicher Weise wie beim jugendlichen Diabetes nachweisbar. Eine Abhängigkeit dieser Verhältniszahl vom Vorliegen eines Coma diabeticum ließ sich nicht erkennen; es fanden sich sowohl Komafälle mit einer niedrigen Verhältniszahl der A- zu B-Zellen als auch mit einer höheren.

Die intertubulären Zellhaufen und verstreuten Silberzellen, die beim jugendlichen Diabetes gelegentlich etwas reichlicher als beim Vergleichsmaterial vorhanden waren, sind in diesen Fällen von Altersdiabetes nur selten als vermehrt zu bezeichnen. Die Silberzellen im Gangepithel scheinen mir in Zahl und Anordnung von dem Vergleichsmaterial nicht abzuweichen.

Während wir bei den 8 Fällen von jugendlichem Diabetes meist nur kleinzelige Inseln sahen, kann man bei den Diabetesfällen über 40 Jahren ziemlich häufig eine hyaline Degeneration und Sklerose der Inseln finden. Die hyaline Degeneration betrifft oft nur einzelne Schlingen der Inselknäuel, während andere Inseln völlig hyalinisiert sind. Wenn die Inseln völlig hyalinisiert waren, ließen sich in ihnen weder A- noch B-Zellen nachweisen. In den Inseln, in denen die Hyalinose einzelne Schlingen verschont, sind in den erhaltenen Partien sowohl A- als auch B-Zellen erkennbar (Abb. 10). Jedoch haben wir auch gelegentlich nachweisen können, daß in weitgehend hyalinisierten Inseln noch einzelne A-Zellen, aber keine B-Zellen erhalten waren. Man kann aus diesen Beobachtungen schließen, daß die Hyalinisierung der Inseln wohl nicht die

Folge des Zugrundegehens der Inselepithelien, oder eines Teils der Inselepithelien, etwa der B-Zellen ist, sondern daß die Hyalinose das primäre

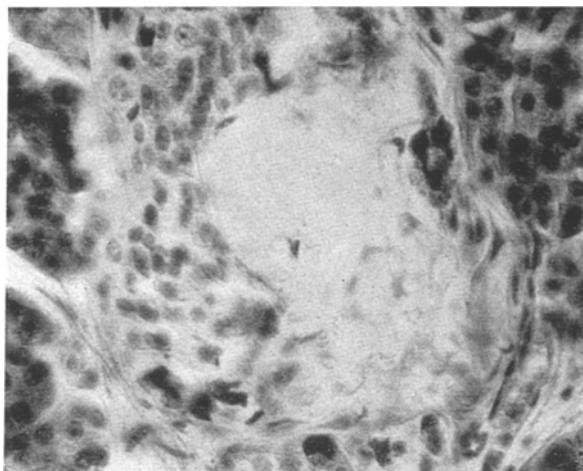


Abb. 10. S. 543/43. 52jährige Frau mit Diabetes, der nur agonal mit Insulin behandelt worden ist. Das Bild zeigt eine größtenteils hyalinisierte Insel des Pankreas nach Formalinfixation und Imprägnation nach GROS-SCHULTZE. Man erkennt links einige erhaltene Schlingen des Inselknäuels mit versilberten A-Zellen und nichtversilberten B-Zellen. Vergrößerung etwa 450fach.

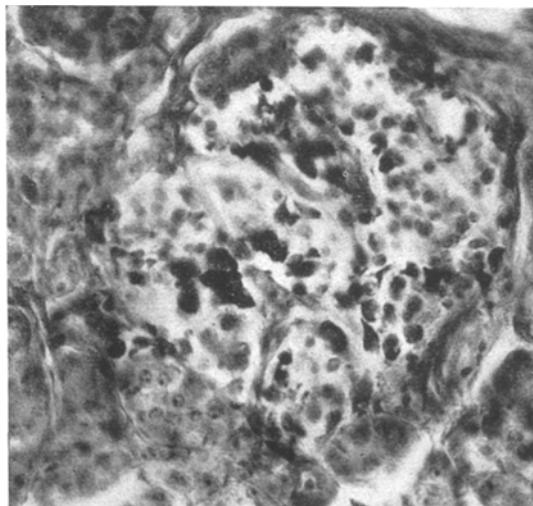


Abb. 11. S. 452/43. Formalinfixation. Gros-Schultze. Vergrößerung etwa 400fach. Sklerotische Insel einer diabetischen 70jährigen Frau. Man erkennt trotz der Sklerose neben den versilberten A-Zellen auch noch ebensoviel nichtversilberte B-Zellen.

und die Zelldegeneration das sekundäre dieses Vorgangs darstellt. Bei der Inselsklerose, wie sie Abb. 11 zeigt, sind ebenfalls A- und B-Zellen

in ähnlichem Verhältnis erhalten wie in den nicht hyalinisierten und nicht sklerosierten Inseln desselben Pankreas. Wie auch aus allen experimentellen Untersuchungen hervorgeht, sind die A-Zellen gegenüber Schädigungen resistenter als die B-Zellen.

Beim Altersdiabetes mögen solche Hyalinisierungen und Sklerosierungen der Inseln häufig Mitursache des Diabetes sein; es entsteht dadurch ein Ausfall zahlreicher B-Zellen; hinzu kommt aber, daß in diesen selben Bauchspeicheldrüsen meist auch eine Verminderung der B-Zellen und relative Vermehrung der A-Zellen in den Inseln nachweisbar ist, die nicht hyalinisiert oder sklerosiert sind. Es dürfte also doch derselbe für den Diabetes ursächlich wirkende Faktor wirksam sein wie beim jugendlichen Diabetes. Ein erblicher Faktor läßt sich bekanntlich oft auch bei älteren Diabetikern nachweisen (UMBER, v. VERSCHUER, JOSLIN u. a.). Dazu kommt die Rolle der Überernährung, Fettleibigkeit und mangelhafter Muskelleistung, die zu einer Manifestation einer Diabetesanlage führen kann (vgl. TERBRÜGGEN 1937). Ich verweise in diesem Zusammenhang auf die schon erwähnten Angaben von BEST, HAIST und RIDOUT, die im Pankreas von Versuchstieren eine erhebliche Verminderung des Insulingehaltes bei fettreicher Ernährung nachweisen konnten; damit gewinnt die von JOSLIN, TERBRÜGGEN u. a. betonte Bedeutung der Fettleibigkeit ein besonderes Gesicht. Ich schreibe der Gallenblasenerkrankung nicht die ursächliche Rolle zu wie KATSCH u. a., sondern bringe sie ebenso, wie den Diabetes in Abhängigkeit von der Fettleibigkeit. Auch JOSLIN schreibt mir, daß er in der 6. Auflage seines Buches seine Meinung auf S. 430 dahin geändert hat, daß wir den Gallenblasenerkrankungen nicht länger die primäre ursächliche Rolle zusprechen dürfen.

#### Inseladenome mit Spontanhypoglykämie.

Von den bisher beobachteten Inseltumoren, die eine Spontanhypoglykämie hervorgerufen haben, ist schon eine größere Anzahl auf ihre Zelltypen geprüft worden, wobei im allgemeinen festgestellt wurde, daß sie meist B-Zellen oder abgeartete B-Zellen enthalten. Die ersten Fälle (CARR<sup>9</sup> usw., WOMACK<sup>10</sup> usw.) sind von BENSLEY sowohl im lebensfrischen als auch im fixierten Zustand untersucht worden. Während sich in den Excisionen die normalen Inseln in typischer Weise supravital mit Neutralrot färben ließen, zeigten die Zellen des Adenoms zum Teil seltsame Farbreaktionen. In einigen Zellgruppen färben sie sich mit Neutralrot intensiv rot, während andere, die ebenfalls sichere Granula enthielten, sich gar nicht färben; einzelne Zellen zeigten genau die Reaktion der B-Zellen; vielfach waren auch ganze Gruppen von B-Zellen vorhanden. Ein Tumorlappen zeigte das Aussehen einer übergroßen Insel mit blastomähnlicher Abwandlung der Zellen. Im fixierten Präparat ließ

sich nachweisen, daß sehr viele Betagranula neben andersartigen Granula vorhanden waren.

BENSLEY hält die meisten Zellen für abnorme B-Zellen und diese für die Ursache der schweren, nicht regulierbaren Hypoglykämie. O'LEARY und WOMACK<sup>25</sup> geben an, daß das Plasma der Tumorzellen sehr oft mit spezifischen Granula gefüllt ist. Daneben kommen aber auch gefärbte und ungefärbte Granula in ein und derselben Zelle vor. Sie unterscheiden deswegen 2 Typen von B-Zellen, den Typ I mit Betagranula mit modifizierter Farbreaktion und Typ II mit normalen Betagranula. LAIDLLOW und FRANTZ<sup>34</sup> fanden, daß die Adenomzellen in den meisten ihrer 9 Fälle die Purpurfarbe der Betagranula und nur hier und da die rote Farbe der Alphagranula annahmen; C- und D-Zellen haben sie nicht gefunden. CAMPBELL, GRAHAM und ROBINSON<sup>60</sup> fanden in ihrem 1. Fall etwa 20%, im 3. Fall etwa 80% und im 5. Fall 98% B-Zellen. SMITH und SEIDEL sahen in Fall 1 und 2 reichlich normale B-Zellen, in Fall 3 weniger B-Zellen; A-Zellen sahen sie mit Sicherheit überhaupt nicht. Von deutschen Autoren hat lediglich BARGMANN<sup>63</sup> ein Inseladenom untersucht und vorwiegend B-Zellen gefunden, zwischen denen er einzelne schmale Zellen als D-Zellen deutete, während er A-Zellen nicht nachweisen konnte.

Die Fälle, in denen reichlichere A-Zellen angegeben werden (FRASER, MACLAY und MANN<sup>53</sup>; Ross und THOMASH<sup>26</sup>) zeichnen sich dadurch aus, daß sie entweder unvollständig beschrieben oder als verschieden gut gefärbt bezeichnet werden.

Es geht also aus den bisherigen Untersuchungen hervor, daß die Tumorzellen der Adenome im wesentlichen aus B-Zellen und abgewandelten B-Zellen bestehen. Allerdings sind auch von LAIDLLOW und FRANTZ<sup>34</sup> in einzelnen Fällen sichere Alphagranula nachgewiesen worden.

Das eigene Material beläuft sich auf zwei neue Fälle von Inseladenomen, von denen beide nach Formalinfixation nach GROS-SCHULTZE versilbert und mit Trichrom gefärbt wurden; das zweite Adenom konnte außerdem noch in HELLY fixiertem Material mit der Säurefuchsin-methylgrün- und Azanfärbung untersucht werden. Da die Versilberung die A-Zellen leichter sichtbar macht als die Färbung, habe ich mein besonderes Augenmerk darauf gerichtet, wie weit die A-Zellen in den Adenomen vorkommen.

Fall 1 (S. 198/43). 43jährige Frau, die vor 3 Jahren im Anschluß an einen Schreck zum erstenmal hypoglykämische Zustände gezeigt hatte. Im letzten Jahr traten morgendliche Anfälle mit Verwirrtheit und epileptiformen Krämpfen auf. Schon 1940 waren während der Anfälle rechtsseitige JACKSON-Anfälle sowie zeitweise auch eine Steigerung der rechtsseitigen Bein-Eigenreflexe beobachtet worden. Übrigens darf ich erwähnen, daß solche einseitigen epileptiformen Anfälle recht häufig beschrieben sind und vielfach Ursache zu Fehldiagnosen gegeben haben. Außerordentliche Häufung der Anfälle trat während des letzten Halbjahrs auf, die nach Zuckerzufuhr jedoch prompt wieder verschwanden. Der Blutzucker betrug im Anfall weniger als 40 mg-% und sank in letzter Zeit im Anfall auf 17 mg-%. Die Diagnose: Spontanhypoglykämie infolge von Insel-

adenomen wurde durch Herrn Prof. BOHN gestellt, der eine Laparotomie veranlaßte. Jedoch wurde bei der Laparotomie kein Adenom gefunden; die hypoglykämischen Anfälle wurden nach der Operation immer heftiger und häufiger, so daß die Patientin 2 Monate später trotz fast dauernder Traubenzuckerbehandlung starb. Bei der 2 Stunden nach dem Tode stattfindenden Sektion fand sich das von BOHN vermutete Adenom im Mittelteil des 61 g schweren Pankreas. Das Adenom war gut bohnen groß und maß 7×12 mm; es lag unter der Kapsel versteckt und wölbt

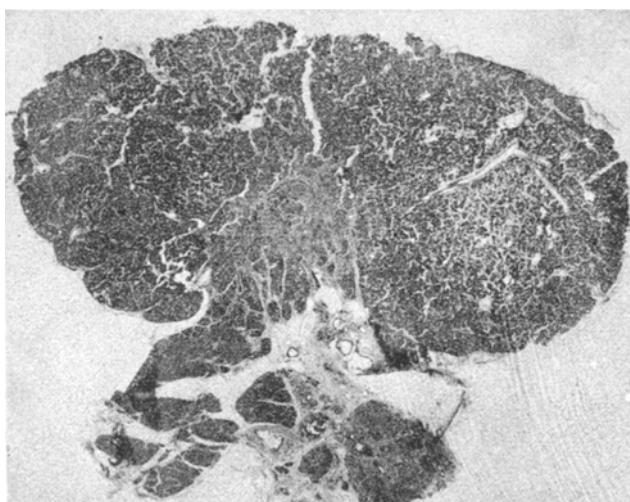


Abb. 12. S. 198/43. Inseladenom. Formalinfixation. Paraffineinbettung. H.E. Es handelt sich um eine 43jährige Frau, die seit Jahren hypoglykämische Anfälle hatte und schließlich daran zugrunde ging. Das isolierte Adenom ist von einer ziemlich deutlichen, zarten Kapsel umgeben. Im Stiel reichliche Gänge und eine gewisse Bindegewebsverbreiterung. Vergrößerung etwa 15fach.

sich nicht vor; es ließ sich nach Einschneiden außerordentlich leicht ausschälen (Abb. 12). Der Tumor wurde ebenso wie das übrige Pankreas in Formalin und Formalinalkohol fixiert, zum Teil gefriergeschnitten, zum Teil in Celloidin, zum Teil in Paraffin nach PETERFI eingebettet. Die Gefrier- und Celloidinschnitte wurden nach GROS-SCHULTZE versilbert, die Paraffinschnitte mit H.E., Trichrom, Azan, Säurefuchsin-Methylgrün und nach PAP gefärbt. Bei der Gitterfaserdarstellung sieht man sehr schön, daß das feine Fasernetz des exkretorischen Gewebes deutlich gegen das weitmaschigere Netz des Adenoms begrenzt ist. Nur im Bereich des Stiels, der auch in der Abbildung erkennbar ist, finden sich engere Beziehungen zwischen Tumor und Pankreasgewebe. Neben den Gefäßen sind hier reichliche, weite und engere Ausführungsgänge vorhanden, die mit einschichtigem Epithel ausgekleidet sind, das einer Basalmembran aufsitzt. Dieses Verhalten der Gänge, die weit in den Tumor hineinreichen,

ist auch von Anderen, z. B. von LAIDLLOW und FRANTZ<sup>34</sup>, als sehr charakteristisch bezeichnet worden; dabei ist es möglich, daß diese Gänge zum Ausführungsgang des exkretorischen Pankreas vielfach gar keine Verbindungen haben. Oft hängt den Gängen auch ein Besatz von Tumorzellen an, und man wird an eine Übertreibung des normalen genetischen Zusammenhangs zwischen Inseln und Gängen erinnert. Um diese Gänge herum finden sich auch zahlreiche Inseln, die bis ins Adenom hineinreichen, aber nicht zum Adenom gehören. Der vorliegende Tumor

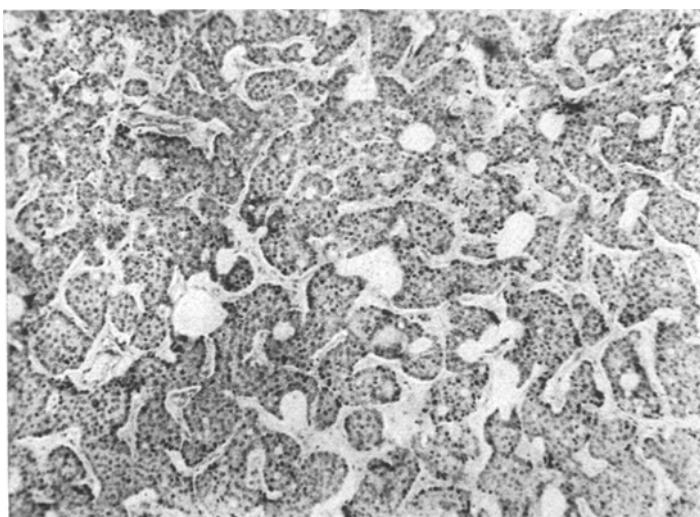


Abb. 13. S. 198/43. Formalinfixation. Trichromfärbung. Etwa 200fache Vergrößerung aus dem Präparat der vorigen Abbildung. Man erkennt sehr schön den trabekulären Aufbau des Adenoms. Die Zellen sind ziemlich gleichmäßig ausgebildet.

zeigt einen weit differenzierten Aufbau aus ziemlich gleichmäßigen, aber verschiedenen dicken Bändern von großen, hellen, scharf voneinander abgesetzten Zellen (Abb. 13 und 14). Die Zellkerne sind etwas variabel, aber nicht polymorpher als in normalen Inseln und haben meist ein deutliches Chromatingerüst; pyknotische Kerne sind selten. Das Plasma der Tumorzellen enthält nirgendwo Fettkörnchen. Bei der Trichromfärbung färbt sich das Plasma am Formalinmaterial wenig granulär, graublauish, ganz ähnlich wie das Plasma der normalen B-Zellen. Hier und da findet man innerhalb dieses Plasmas vereinzelte, meist hellblaue Sekrettröpfchen, seltener kleine Vakuolen. Inselepithelien mit orange gefärbten Granula habe ich nicht gesehen; selten finden sich einzelne orange-granulierte Zellen, die aber zwischen den Tumorzellsträngen und dem pericapillären Bindegewebe liegen und wohl als mesenchymale Zellen anzusprechen sind, zumal sie einen kleinen Kern und grobe Granula enthalten. Wenn auch der trabekuläre Aufbau das charakteristische

dieses Tumors darstellt, so finden sich jedoch gelegentlich auch kleine Lichtungen, die eine locker geronnene, wenig angefärbte, zartblaue Masse enthalten. Blaßblau gefärbte Zellen (D-Zellen) habe ich nirgendwo nachweisen können. Das Resultat der GROS-SCHULTZESCHEN Versilberung am Gefrier- und Celloidinschnitt war deswegen etwas überraschend, weil sich doch im Silberpräparat einzelne ganz sicher zum epithelialen Verband gehörende Zellen mit versilberten Granula nachweisen ließen. Diese

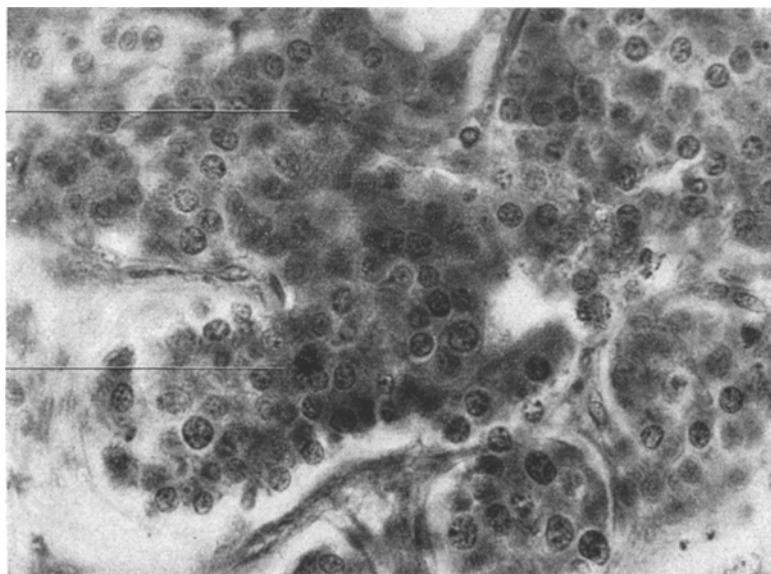


Abb. 14. Ausschnitt desselben Adenoms der beiden vorigen Abbildungen (S. 198/43). Formalinfixation. Gefrierschnitt Gros-Schultze. Etwa 450fache Vergrößerung. Man findet innerhalb des Adenoms nur ganz seltene versilberte Zellen mit spärlichen oder etwas reichlicheren Granula, die innerhalb des epithelialen Verbandes der trabekulären Epithelzüge liegen. Im übrigen zeigt die Abbildung die Gleichartigkeit der nichtversilberten Zellen und die leichte Polymorphie der Kerne, sowie die außerordentliche Ähnlichkeit mit normalen Inseln.

spärlichen Zellen fanden sich vor allem in der Nähe des Stiels des Tumors; selten enthielten sie reichliche Silbergranula, während man etwas öfter auch im Inneren des Tumors einzelne Zellen mit spärlichen feinen Granula nachweisen konnte. Gerade dieser Nachweis von Zellen mit spärlichen Granula stimmt mit den färberischen Resultaten von LAIDLLOW und FRANTZ<sup>34</sup> überein. Ich möchte deswegen annehmen, daß diese Zellen mit reichlichen oder spärlicheren Silbergranula doch mehr oder weniger mit A-Zellen der normalen Inseln identisch sind. Die Hauptmasse der Tumorepithelien entspricht aber mit großer Sicherheit sehr weitgehend den B-Zellen, ohne daß sehr weitgehende Atypien vorliegen. Ich glaube also nicht, daß man gerade die Atypie des Tumorgewebes für die

unregulierbare Insulinbildung und Ausschüttung verantwortlich machen sollte; gerade diese stark ausgereiften trabekulären Adenome sind ein besonderer Beweis dafür, daß die B-Zellen in Tumoren und normalen Inseln die Insulinproduzenten sind. Bezuglich der Inseln des übrigen Pankreas verweise ich auf das S. 432 Gesagte. Ich möchte noch hinzufügen, daß die im Tumorstiel beschriebenen, die Gänge umgebenden Inseln sich wie normale Inseln und nicht wie das Tumorgewebe verhalten und reichliche Silberzellen (A-Zellen) enthalten. Von Interesse war noch das Verhalten der Gänge selbst; die zum Tumorstiel Beziehungen haben. Während man im Trichrompräparat einige helle Zellknospen findet, deren Zellplasma fast durchsichtig ist, fehlen Zellen mit orangegefärbten Granula. Dementsprechend zeigen diese Gänge auch keine oder höchstens ganz seltene Silberzellen. Die kleineren Gänge erinnern häufig an Schaltstücke mit den üblichen hellen, fast durchsichtigen Zellen. Übergänge solcher Gangbildungen zu sicherem Tumorgewebe finden sich deutlich im nächsten Fall.

Von den sonstigen Befunden dieses Falles mit Spontanhypoglykämie möchte ich noch folgendes anführen: Es handelt sich um eine 153 cm große, grazil gebaute Frau mit durchaus gut entwickeltem, aber nicht vermehrtem Fettpolster. Außer der leichten Hypoplasie des Pankreas mit einem Gewicht von 61 g fanden sich eine akute Schwellung und Entfettung der Nebennierenrinde (Gewicht zusammen 24 g) mit wenigen klein-knotigen Rindenhyperplasien. Die Schilddrüse wog 21 g, die beiden unteren Nebenschilddrüsen hirsekorkengroß, Hirngewicht 1270 g; Häute zart. Herz 270 g, Myokard o.B.; Milz 220 g, leichte infektiöse Schwellung bei bestehender Bronchopneumonie. Leber 1225 g, Nieren zusammen 200 g. Ferner bestand eine klein-cystische Degeneration der Eierstöcke, eine Mastopathia chronica cystica, sowie eine allgemeine Anämie und eine leichte Cholesteatose der Gallenblasenschleimhaut.

Drei Fragen sind an Hand dieses Befundes noch zu erörtern:

1. die Frage nach der Korrelation der innersekretorischen Organe, insbesondere nach Hypophysenveränderungen;
2. die Frage nach der Wirkung des Hyperinsulinismus auf den Ernährungszustand sowie den Fett- und Glykogengehalt der Parenchyme;
3. die Frage nach etwaigen vom Hyperinsulinismus abhängigen Veränderungen des Gehirns.

Zu Frage 1: Die Hypophyse zeigt im vorliegenden Fall ein winziges, ziemlich deutlich begrenztes und aus schmalen Strängen von etwas großen Hauptzellen bestehendes Adenom, dessen Zellen ein etwas schmales Plasma und relativ chromatinreiche, große Kerne besitzen. Das Plasma färbt sich weder mit Eosin noch mit Hämatoxylin stärker an und gibt bei der Tannin-Azocarmin-Toluidinfärbung nach WALLRAFF keine Blaufärbung; es handelt sich also um ein chromophobes Hauptzelladenom; zwischen den epithelialen Zügen sind reichliche Capillaren vorhanden, mit denen auch einzelne eosinophile Zellen in das Adenom eingedrungen sind. Gelegentlich bildet das Adenom auch kleine follicelähnliche Bildungen mit chromophobem einschichtigem Epithel und einem kolloidalen Inhalt. Im übrigen zeigt der HVL. auch weitere kleine weniger scharf umgrenzte circumsripte Anhäufungen von Hauptzellen, während die Hauptmasse der Hypophyse aus eosinophilen Elementen besteht; an basophilen Zellen ist jedoch ebenfalls kein Mangel.

In der für hiesige Verhältnisse normalgewichtigen Schilddrüse finden sich kleine kolloidreiche Follikel und gelegentlich kleinste abgeschnürte Läppchen, sonst keine Besonderheiten.

Die Epithelkörperchen sind nicht vergrößert und enthalten keine Adenome; ihr größter Durchmesser beträgt im Paraffinschnitt 5,5 mm.

Thymusgewebe war makroskopisch in einem kleinen Thymusfettkörper nicht nachweisbar.

In den vergrößerten (Bronchopneumonie!) und entfetteten Nebennieren finden sich in der Rinde mehrere kleine, ebenfalls lipoide, innere Rindenknötchen; die Chromierung ergibt deutliche chromaffine Markzellen.

Solche multiplen, adenomähnlichen Bildungen in verschiedenen inkretorischen Organen sind bei Spontanhypoglykämie infolge von Inseladenomen nicht selten gefunden. Schon in meinem 1. Fall (1931) habe ich zwei kleine Hauptzelladenome im HVL. gefunden, ohne ihnen eine wesentliche Bedeutung zuzumessen, während andere Autoren wie KALBFLEISCH<sup>42</sup> und KYRLE<sup>82</sup> diese multiplen Adenombildungen als so wesentlich ansehen, daß sie sie in der Überschrift ihrer Arbeiten zum Ausdruck gebracht haben. Im Fall RIENHOFF und LEWIS<sup>27</sup> fand sich nach ihren eigenen Angaben ein Hauptzelladenom, nach der Untersuchung von MACCALLUM eine Vermehrung der basophilen Zellreaktion; MALAMUD und GROSCH<sup>51</sup> beschreiben eine diffuse Hyperplasie der eosinophilen Zellen und ein kleines basophiles Adenom im Vorderlappen; KALBFLEISCH<sup>42</sup> und KYRLE<sup>82</sup> je ein chromophobes Hauptzelladenom. Andere, die die Hypophyse ebenfalls untersucht haben, beschreiben kein abwegiges Verhalten, so daß man die gefundenen Abweichungen weder in dieser noch jener Richtung sicher deuten kann. Ich selbst habe adenomartige Hauptzellhyperplasien nicht selten am laufenden Sektionsmaterial gesehen. LLOYD stellte 19 Hypophysentumorfälle, in denen sich kein Inseladenom, jedoch in einigen Fällen eine angebliche Vermehrung und Vergrößerung der Inseln fand, zusammen. In einem weiteren Fall mit Hypophysentumor fanden sich ein größeres und 8 kleinere Inseladenome, ohne daß eine Hypoglykämie bestanden hatte.

Epithelkörperchenhyperplasien oder Adenome werden von KALBFLEISCH<sup>42</sup>, RIENHOFF und LEWIS<sup>27</sup>, JSAJI<sup>58</sup> und KYRLE<sup>82</sup> erwähnt. Ein Thymus persistens, der im vorliegenden Fall fehlte, fand sich nur in meinem 1. Fall 1931<sup>6</sup>, bei RIENHOFF und LEWIS<sup>27</sup> sowie bei KALBFLEISCH<sup>42</sup>. Nebennierenrindenknötchen sind von zahlreichen Autoren beschrieben, sie sind jedoch so häufig im laufenden Sektionsmaterial, daß ich sie nicht weiter erwähnen will.

Was die Bedeutung dieser multiplen, oft adenomartigen Veränderungen der innersekretorischen Organe bei Inseladenom mit Spontanhypoglykämie angeht, so reicht das bisherige Material wohl kaum aus, um sichere Schlüsse daraus abzuleiten; vor allem fehlt es an vergleichenden Untersuchungen der Hypophyse, da etwas unregelmäßig verstreute Hauptzellhaufen nach meinen Erfahrungen nicht ganz selten sind und eventuell überbewertet werden. Es ist nicht selten, daß man bei innersekretorischen Störungen durch inkretorisch wirkende Geschwülste, z. B. bei Phaeochromocytomen (ZINCK) auch Störungen in der Zusammensetzung der anderen Drüsen beobachtet. Insofern ist es denkbar, daß das Inseladenom zunächst nur eine Teilerscheinung solcher multipler Abirrungen inkretorischer Gewebe darstellt und erst durch sein isoliertes Wachstum ganz in den Vordergrund tritt. Mit Sicherheit haben wir es beim Inseladenom jedoch mit einer allein wirksamen echten Tumorbildung zu tun, nach deren operativer Entfernung alle Erscheinungen der inkretorischen Störung verschwinden.

Auf die infolge Nebennierenausfalls (WADI) oder pluriglandulärer Insuffizienz (PETTERSON, MALMBERG und WAHLGREN) bzw. multipler Blutdrüsensklerose (STENSTRÖM und SJÖVALL) oder hochgradiger Atrophie oder Tumoren des HVL. (CUSHING, WILDER; LHERMITE und SIGWALD) bedingten und andere Spontanhypoglykämien gehe ich nicht ein. Auch die sonstigen pankreatogenen Hypoglykämien, die nach dem Vorgehen von FINNEY und FINNEY meist ohne und nur selten mit Erfolg durch Pankreasresektion behandelt sind, gehe ich ebenfalls nicht

näher ein (HARRIS, SIMON, BERRY u. a.). Nur den Fall von GRAHAM und HARTMANN möchte ich noch erwähnen, der ein 1jähriges Kind mit hypoglykämischen Krämpfen betrifft. Die durch O'LEARY durchgeführte Untersuchung des resezierten Pankreasstücks ergab angeblich in der Zusammensetzung der Zelltypen keine Absonderlichkeiten; jedoch sollen die Zellgranula meist dicht gepackt gewesen sein; eine zahlenmäßige Auswertung der A- und B-Zellen ist nicht vorgenommen worden. Nach der Operation bestand zuerst eine Hyperglykämie, während sich später ein normaler Blutzucker fand.

Zu Frage 2: Es ist bemerkenswert, daß der Ernährungszustand der Patienten mit Hyperinsulinismus oft ein recht guter ist, während er in anderen Fällen sehr dürftig erscheint. Dieses Verhalten ist, wie man aus den beschriebenen Fällen ableiten kann, davon abhängig, ob die Patienten von selbst oder nach Aufklärung durch ihren Arzt zur Vorbeugung eines hypoglykämischen Anfalls häufige und reichliche Zwischenmahlzeiten nehmen; trifft das zu, so tritt meist ein erheblicher Fettansatz ein wie in den Fällen von CAMPBELL<sup>60</sup> usw., KALBFLEISCH<sup>42</sup>, RIENHOFF und LEWIS<sup>27</sup>, SMITH und SEIBEL<sup>8</sup>, ZISKIND<sup>33</sup> usw. Nach Entfernung des Inseladenoms und Wiederherstellung normaler Ernährung kann die Fettleibigkeit wieder verschwinden (HARNAPP<sup>38</sup> u. a.); das ist ein Beweis, daß sie nur von der Überernährung und nicht von anderen inkretorischen Faktoren abhängig ist. In anderen Fällen, in denen die Ernährung nicht dem Hyperinsulinismus angepaßt war, besteht Magerkeit (TERBRÜGGEN 1931<sup>6</sup>, KALBFLEISCH<sup>42</sup>, WILDER<sup>1</sup> usw., HERMANSEN und NESTMANN<sup>50</sup>).

In meinem 1931 beschriebenen Fall war die Leber vollkommen fettfrei, während die Sternzellen verfettet waren; der Fall zeichnete sich durch völligen Glykogenschwund der Leber und allgemeine Magerkeit aus. In dem jetzigen Fall findet sich ein guter Ernährungszustand sowie eine deutliche, aber nicht übertriebene mittelgrossartige Fettspeicherung in der Peripherie der Leberläppchen, während keine Verfettung der Sternzellen sowie keine Fettinfiltration der Nierenkanälchen und des Herzmuskel vorhanden waren. Eine Störung des Fettstoffwechsels ist somit nicht wahrscheinlich. Die Leber ist im Gegensatz zu dem früheren Fall deutlich glykogenhaltig; alle Leberzellen, vor allem der intermediären Zone, sind bei Glykogenfärbung deutlich, wenn auch nicht besonders reichlich glykogenhaltig. Der Glykogengehalt der Leber scheint davon abzuhängen, ob in der letzten Zeit vor dem Tode eine ausgiebige Traubenzuckerbehandlung stattgefunden hat oder nicht, läßt aber kein Urteil über den Wirkungsmechanismus des Insulins zu. In den Fällen, die sich durch Magerkeit und durch mangelnde Traubenzuckerzufuhr auszeichnen (TERBRÜGGEN 1931<sup>6</sup>, KALBFLEISCH<sup>42</sup>, RIENHOFF und LEWIS<sup>27</sup>, SEINO, HERMANSEN und NESTMANN<sup>50</sup> u. a.) war auch die Leber glykogenfrei. SEINO<sup>40</sup> meint für seinen Fall, daß trotz des vorhandenen Inseladenoms gar kein Hyperinsulinismus vorgelegen habe, sondern eine primäre Leberfunktionsstörung, die zu Glykogenverlust und damit zu relativem Insulinüberschuß geführt habe; in den seiner Arbeit beigefügten Abbildungen kann man aber keine Anhaltspunkte für eine primäre Leberschädigung erkennen, so daß ich diese gedankliche Konstruktion für völlig verfehlt halte. Ich selbst habe zusammen mit HEINLEIN durch Röntgenbestrahlung des Kaninchenpankreas eine Spontanhypoglykämie erzeugt, die sicher nicht auf eine primäre Leber- oder Nebennierenenschädigung zurückzuführen war; bei Traubenzuckerzufuhr erholten sich die Tiere augenblicklich und wachten sofort aus dem hypoglykämischen Koma auf. Läßt man die Tiere aber im hypoglykämischen Koma sterben, ist die Leber sowohl histologisch als auch chemisch vollkommen glykogenfrei. Man kann also aus dem Vorgebrachten schließen, daß der Hyperinsulinismus bei mangelnder Zufuhr von Nahrung, insbesondere von Kohlehydraten zu einer völligen Glykogenverarmung der Leber führt, während eine reichliche Zuckerzufuhr zu Glykogenansatz in den Leberzellen führt.

Zu Frage 3: Da die Spontanhypoglykämie mit Verwirrungszuständen sowie Krampfanfällen einhergeht, liegt es nahe, das Gehirn auf etwaige Veränderungen zu untersuchen. Solche Untersuchungen sind in einzelnen Fällen durchgeführt, haben jedoch noch keine eindeutigen Ergebnisse erbracht. Von THALHIMER und MURPHY<sup>2</sup> wird ein Ödem des Gehirns, von MAC CLENAHAN und NORRIS<sup>4</sup> eine perivaskuläre Rundzelleninfiltration in Gehirn und Häuten beschrieben. In dem Fall von SCHELLER und STRÖBE<sup>49</sup> fand CREUTZFIELD verhältnismäßig akut verlaufene schwere Entartungsprozesse im Gehirn, die vorwiegend die graue Substanz, besonders der Großhirnrinde betroffen hatten; so beschreibt er eine schwere fettige Degeneration und zum Teil auch Auftreten von Stäbchenzellen und Hyperplasie der HORTEGA-Glia. MALAMUD und GROSH<sup>51</sup> beschreiben laminäre und pseudolaminäre Veränderungen und besonders eine Schädigung des Ammonshorns; sie deuten diese Schädigungen als primär toxisch infolge der übermäßigen Insulinwirkung entstanden. W. SCHOLZ glaubt allerdings, daß diese Veränderungen gerade *für* und nicht gegen eine Wirksamkeit zirkulatorischer Faktoren bei der Hirnschädigung durch Insulinwirkung spricht (briefliche Mitteilung). Ich selber habe schon in meinem 1. Fall 1931<sup>6</sup> dem Gehirn einige Aufmerksamkeit zugewandt und eine Atrophie des Gehirns mit leichter Verdickung der Pia und geringen perivaskulären Zellinfiltraten gefunden. Auffällig war eine erhebliche Verfettung der Ganglienzellen der Großhirnrinde; hier und da waren auch kleinste Blutungen und perivaskuläre Fettkörnchenzellen vorhanden; die Ganglienzellenverfettung usw. deutete ich damals als akut entstanden und faßte sie, wie man heute mit STRUGHOLD sagen würde, als Ausdruck der Nährstoffmangelhypoxidose auf. In meinem jetzigen Fall habe ich Herrn Professor W. SCHOLZ-München\* um eine Untersuchung gebeten, die er jedoch aus zeitbedingten Gründen nur teilweise durchführen konnte. Ich gebe mit seinem Einverständnis seinen Bericht im folgenden wieder: „Was nun die Veränderungen anbetrifft, so sind hier alte narbige und frische Veränderungen am Gehirn zu unterscheiden. Zu den ersteren gehören also kleine Läppchenatrophien im Kleinhirn sowie eine Verstärkung der gliösen Deckschicht über der Großhirnrinde und schließlich eine dichte Streuung von progressiven, gliösen Faserbildnern im Großhirnmark; die beiden letzten Befunde sind nicht sehr aufdringlich, doch liegen sie sicher schon im Pathologischen. Als Nebenbefund sind frontal ziemlich reichliche senile Plaques festzustellen. An frischeren Veränderungen sieht man fleckförmige kleine Anhäufungen von Leukocyten in den Gehirnmeningen, die übrigens stellenweise eine mäßige fibröse Verdickung aufweisen. Auffällig sind die Veränderungen an den Nervenzellen. Die schwersten Alterationen liegen im Nucleus dentatus. Gruppenweise zeigen sie das Bild der ischämischen bzw. homogenisierenden Nekrose. Nach Art und Verteilung sind es die gleichen Veränderungen, die man beispielsweise bei generalisierten Krämpfen findet. Diese Ganglienzellveränderungen dürften auch hier als kleine Infarktbereiche mit elektiver Parenchymnekrose aufzufassen sein. Schwieriger zu beurteilen sind die Nervenzellveränderungen, die sehr häufig in der Rinde unter anderem auch in den BEETZSchen Zellen zu sehen sind. Sie gleichen mit ihrer zentralen Tigrolyse und Verlagerung des Kerns an die Zellperipherie der sog. primären Reizung nach axonaler Verletzung, wie man sie unter anderem auch bei Avitaminosen (Pellagra) sieht. Sie sind in ziemlich großer Zahl in der Rinde zu finden, andere wiederum zeigen nur leichte Schwellungsscheinungen. Zu stärkeren Nervenzellausfällen scheint es in der Rinde nirgends gekommen zu sein. Die Makroglia befindet sich in einem leicht progressiven Zustand, sichere Neuronophagien habe ich in der Rinde aber nirgends gesehen.“

\* Ich danke Herrn Professor Dr. W. SCHOLZ, Direktor des Hirnpathologischen Instituts der deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie München herzlich für seine freundliche Hilfsbereitschaft.

Wenn ein Teil der alten und frischen Veränderungen (Läppchenatrophie und homogenisierende Ganglienzellnekrose im Dentatumbereich) zweifellos als kreislaufbedingt aufzufassen ist, so gestattet der andere Teil keine sicheren pathogenetischen Rückschlüsse. Bei Hypoglykämie infolge therapeutischer Insulindarreichung haben wir die gefundenen Veränderungen fast durchweg als Folge von Zirkulationsstörungen bestimmen können. Das schließt aber nicht aus, daß auch anderweitig bedingte Hirnschäden vorkommen. Die Parallelie mit den Nervenzellveränderungen bei Avitaminosen deutet vielleicht darauf hin, daß die axonalen Reaktionen in diesem Fall vielleicht mit dem Hyperinsulinismus direkt in Zusammenhang zu bringen sind. Was in der Literatur bisher über toxische Insulinschäden des nervösen Parenchyms gebracht ist, hält der Kritik nicht stand.“

Ohne näher auf die Hirnbefunde der Literatur eingehen zu wollen, habe ich ebenfalls den Eindruck, daß die Frage, ob die alten und frischen Veränderungen gefäßbedingt oder Ausdruck einer Nährstoffmangelhypoxydose sein können, nicht genügend herausgearbeitet ist. Vielleicht geben unsere Untersuchungsbefunde weitere Anregungen zur Verfolgung dieser Frage.

Der zweite neue Fall von Inseladenom (O. M. 122/44) betrifft eine 64jährige Frau, die seit längerer Zeit häufige, zum Teil schwere hypoglykämische Anfälle mit Verwirrtheit und Bewußtlosigkeit sowie Blutzuckerstürzen bis auf 36 mg-% hatte. Auch in diesem Fall wurde die Diagnose von Prof. BOHN gestellt und eine Laparotomie veranlaßt. Bei der von Prof. KLOSE durchgeführten Operation fand sich ein Adenom im Mittelteil des Pankreas, das von vorn durch die Kapsel durchzutasten war und operativ ausgeschält wurde. Die Patientin überstand die Operation gut; hypoglykämische Anfälle traten nicht mehr auf, der Blutzucker hielt sich nach der Operation auf normalen Werten von 95—100 mg-%; die Patientin ist völlig geheilt. Das exstirpierte Adenom mißt 9×11 mm und wog 0,75 g einschließlich des anhängenden spärlichen exkretorischen Gewebes.

Das Operationsmaterial wird zur Hälfte in 10%igem Formalin und zur anderen Hälfte in HELLYscher Flüssigkeit fixiert. Am Formalinmaterial werden Gefrierschnitte mit Fettfärbung und GROS-SCHULTZESCHER Imprägnation hergestellt. Ein Teil wird dann eingebettet und mit Trichrom, H.E. PAP usw. gefärbt. Das nach HELLY fixierte Material wird nach PETERFY eingebettet und H.E. VAN GIESON, Trichrom, Azan und Säurefuchsin-Methylgrünfärbungen unterworfen.

Die Kapsel des Tumors ist nicht so ausgeprägt wie im vorigen Fall; exkretorisches und Tumorgewebe sind stärker ineinander verschachtelt (Abb. 15 und 16). Im Bereich des Stiels finden sich wieder zahlreiche Gänge und verbreitetes Stroma, wobei die Gänge zum Teil völlig ausgereift erscheinen, vielfach aber wie unreife Schaltstücke mit hellen Epithelien aussehen (vgl. Inselregeneration bei BURKHARDT!). Fettreaktion negativ. Das Tumorgewebe weicht in mancher Hinsicht von dem des vorigen Falles ab. Die bänderartige Einordnung geht vielfach in rosetten- und drüsenaartige Strukturen über, wobei im Zentrum der Rosetten capilläre Gefäße und in den drüsenaartigen Bildungen Lichtungen nachweisbar sind, die öfters zarte, kolloide Massen enthalten, die sich bei der Azanfärbung mattblau färben

(Abb. 17). Der Fall erinnert insofern an den von BARGMANN beschriebenen. Besonders eindrucksvoll sind kleine gangartige Bildungen auch im Innern

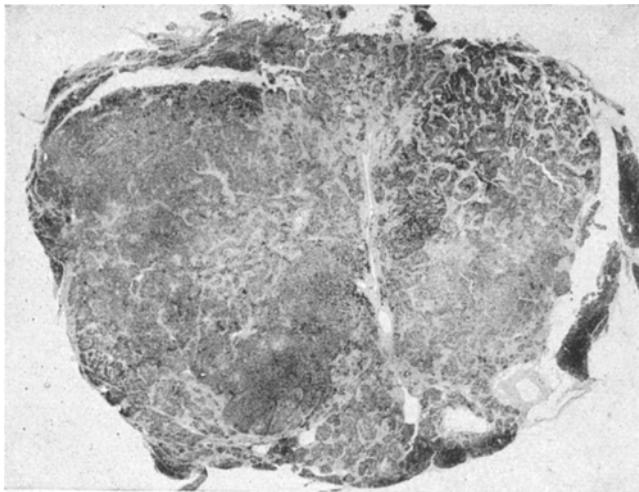


Abb. 15. O. M. 122/44. Operativ entferntes Inseladenom bei einer 64jährigen Frau mit schwerer Spontanhypoglykämie, die nach der Operation völlig verschwand. Etwa 15fache Vergrößerung. Man erkennt einen teilweise lappchenförmigen Bau des Adenoms, das an den Rändern nicht immer deutlich gegen das exkretorische Gewebe abgegrenzt ist.



Abb. 16. O. M. 122/44. Etwa 60fache Vergrößerung aus dem Adenom des vorigen Bildes. Man erkennt im Stiel eine Bindegewebsverbreiterung, reichliche Gänge und trabekulär gebautes Tumorgewebe.

des Tumors, wie sie Abb. 17 zeigt, die zum Teil ein kubisches, zum Teil ein flaches, helles Epithel ohne deutliche Zellgrenzen zeigen. Bei der

Säurefuchsin-Methylgrünfärbung zeigen die meisten Zellen ein feingranulierte, bläulich-violette Aussehen, wie es den B-Zellen eigentümlich ist (Abb. 16). Bei der Azanfärbung erscheint das Plasma dieser Zellen zart graublau und kaum granuliert. Dazwischen finden sich vielfach blasig-wabige Zellen, die am Rand auch noch feine Granula erkennen lassen, aber Übergänge zu vollkommen hellen Zellen bilden. Das Plasma der gangartigen Bildungen erscheint fast homogen und leer. Bei der Suche nach roten Granula der A-Zellen zeigen sich gelegentlich innerhalb der

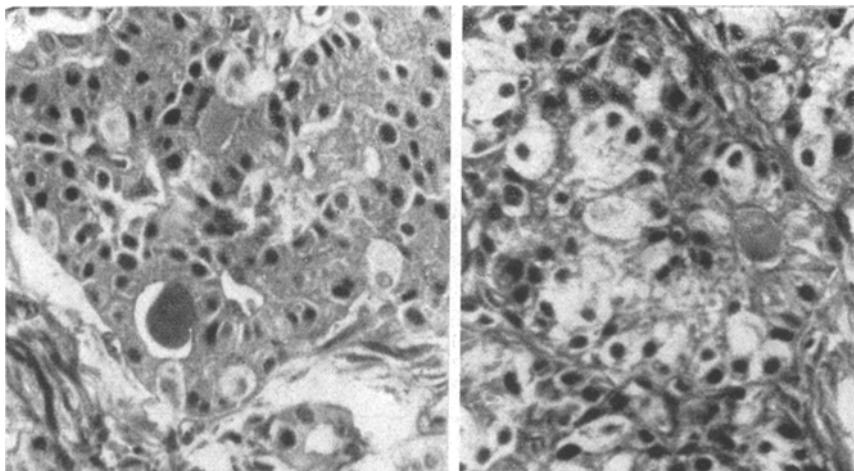


Abb. 17. O. M. 122/44. Fixation nach HELLY, Einbettung nach PETERFI, Säurefuchsin-Methylgrünfärbung. Man erkennt im vorliegenden Bild gangartige Bildungen mit hellem Epithel, follicelähnliche und trabekuläre Zellzüge. In den letzten sind vielfach wabige helle Zellen eingestreut, die besonders deutlich in der rechten Abbildung werden. Die vorhandenen Granula zeigen den violetten Farbton der B-Zellen. Vergrößerung etwa 450fach.

B-Zellen vereinzelte rote Granula. In Abb. 18 sind die beiden etwas dunkler gefärbten Zellen durch solche roten Granula ausgezeichnet; im großen ganzen aber muß man außerordentlich lange suchen und findet dann doch nur wenig Zellen mit wenigen roten Granula; man könnte eventuell an Übergangszellen denken. Die Silberimprägnation ergibt in größeren Bezirken des Tumors überhaupt keine versilberten Zellen, während in der Nähe des Stiels wieder etwas reichlichere Zellen mit Silbergranula vorhanden sind. Die meisten dieser Zellen liegen in den Außenbezirken der Tumorläppchen; es läßt sich aber sicher nachweisen, daß mindestens ein Teil dieser versilberten Zellen innerhalb des Verbandes der Epithelien gelegen ist. Einzelne große dreieckige Silberzellen gehören zum Verband der Epithelien und zeigen an, daß die Silberzellen etwas polymorpher und zum Teil größer sind als die normalen Inseln. Andere im Zwischengewebe vorkommende Silberzellen sind

eventuell mesenchymaler Herkunft. Ich darf noch darauf hinweisen, daß die meisten Silberzellen des Tumорparenchyma nur spärliche Silbergranula enthalten, ähnlich wie bei Säurefuchsinfärbung nur spärliche rote Granula vorhanden sind. Ich möchte also doch eine Übereinstimmung zwischen dem Silberbild und dem Ergebnis der Säurefuchsinfärbung annehmen. Was nun die zahlreichen kleinen Gangbildungen angeht, so enthalten sie wohl gelegentlich, aber nur selten und spärliche

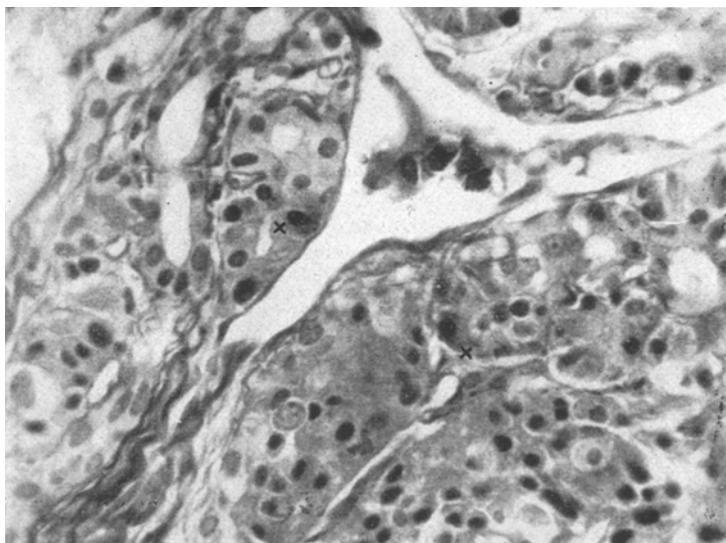


Abb. 18. O. M. 122/44. Ausschnitt aus dem Adenom bei 450facher Vergrößerung. Säurefuchsinf-Methylgrünfärbung. Schaltstückartige und kleinfollikuläre Bildungen, deren Zellen hell oder B-zellähnlich gefärbt sind. Im vorliegenden Schnitt enthalten die beiden angekreuzten Zellen spärliche leuchtend rote Granula, entsprechend den A-Zellen.

Silber- oder Säurefuchsingranula. Die größeren Gänge zeigen einzelne endophytische Silberzellen, aber sicher nicht mehr als der Gangbaum des normalen Pankreas. Auch in diesem Tumor herrschen also die Zellen vor, die man den B-Zellen vergleichen kann; allerdings ist das Zellbild wesentlich polymorpher und die Art der Granula verschiedenartiger. Viele Granula sind, wie in den Fällen von BENSLEY<sup>9, 10</sup> u. a. kaum färbbar. Es handelt sich also um abnorme Granula. Die A-Zellen spielen praktisch keine Rolle innerhalb dieses Tumors, so daß man mit Sicherheit annehmen kann, daß die B-zellähnlichen Zellen die Insulinbildner sind.

Was nun das Vorkommen der A-Zellen innerhalb der Inselgeschwülste angeht, so kann man wohl sagen, daß sie außerordentlich selten sind. Wenn man annimmt, daß auch im postnatalen Leben die A-Zellen genetische Vorstufen der B-Zellen wären, so müßte man sagen, daß die Tumorzellen im allgemeinen das A-Zellstadium überspringen. Man kann

aber nicht sagen, daß sich die Adenome ganz ohne A-Zellen entwickeln; zumindest treten sicher in einzelnen Zellen sichere Alphagranula auf. Es scheint jedoch naheliegend, was ich auch schon oben betont habe, anzunehmen, daß die B-Zellen teilungsfähig sind und daß aus ihnen wieder B-Zellen entstehen können, also eine selbständige Vermehrungsfähigkeit haben (GÜTHERT u. a.); das soll jedoch nicht bedeuten, daß die A- und B-Zellen verschiedene Mutterzellen besitzen. Die Beobachtungen an den Adenomen lassen es zweifelhaft erscheinen, daß die A-Zellen genetisch

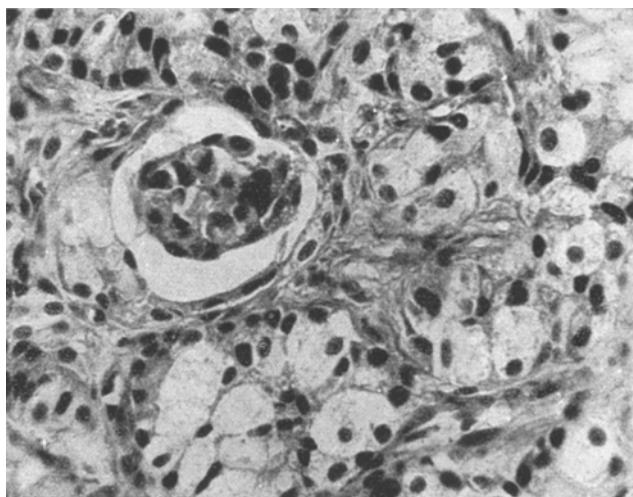


Abb. 19. Ein weiterer Bezirk aus dem Adenom der vorigen Abbildungen (O. M. 122/44). Hier besteht das Adenom meist aus hellen Zellen, die vorwiegend als atypisch anzusehen sind und ziemlich kleine Kerne enthalten. In der Mitte des Bildes eine glomerulusartige, aber capillararme Zellbildung.

unreife Zellen sind; sonst müßten sie bei dem kataplastischen Charakter aller Geschwülste wesentlich häufiger sein. Bei den Adenomen entstehen die Tumorzellen wahrscheinlich aus den schaltstückähnlichen Bildungen einmal in Richtung auf die B-Zelle und seltener nur mit der Ausbildung von A-Zellgranula. Die Beobachtungen an den Inseladenomen, in denen reichlich Insulin durch B-zellähnliche Elemente gebildet wird, und die außerordentlich arm an A-Zellen sind, deuten darauf hin, daß diese A-Zellen entweder nichts mit der Insulinbildung zu tun haben oder nicht sezernierende Ruhestadien darstellen; in diesem letzten Sinn spricht eventuell das Vorkommen von Übergangszellen, wo innerhalb von B-Zellen spärliche rote Säurefuchsingranula oder versilberte Körnchen auftreten.

Von besonderer Bedeutung wäre es, Inseladenome zu untersuchen, die sicher keine Hypoglykämie oder wenigstens keine schwere Hypoglykämie hervorgerufen haben. Solche Adenome sind wahrscheinlich

nicht ganz selten (s. Zusammenstellung von WARREN und DUBOIS FERRIÈRE u. a.); allerdings weiß man bei den meisten Fällen nicht, ob nicht doch eine Hypoglykämie vorgelegen hat, da Blutzuckerbestimmungen fehlen. Ich selbst habe seit längerer Zeit jedes Pankreas sorgfältig lamelliert, aber leider kein Adenom ohne Spontanhypoglykämie gefunden.

#### *Zusammenfassung.*

An 64 Fällen des laufenden Sektionsmaterials, 26 Diabetesfällen, 2 Fällen von Pankreasgangverschluß und sekundärer Inselhyperplasie, sowie in einem Fall von Hyperinsulinismus wird der Inselapparat mittels der Versilberung nach GROS-SCHULTZE, sowie mit Säurefuchsin-Methylgrün und Trichromfärbungen untersucht. Mit Hilfe dieser Methoden können auch in dem erst viele Stunden nach dem Tode entnommenen Pankreas A-, B- und D-Zellen der Inseln dargestellt werden. Die Arbeit berücksichtigt in der Hauptsache nur die A- und B-Zellen; die D-Zellen treten in den Inseln gegenüber den anderen beiden Zelltypen ganz zurück und werden nur kurz erwähnt. Ferner wird über zwei neue Fälle von Inseladenom mit Spontanhypoglykämie berichtet, sowie eine Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle gegeben.

Der Inselapparat setzt sich zusammen aus den LANGERHANSSCHEN Inseln, sowie den verstreuten Inselzellen (A-Zellen), die sich im wesentlichen an die Nachbarschaft der Inseln halten und mit den Vasa efferentia der Inselknäuel gehen; im allgemeinen handelt es sich bei diesen verstreuten Inselzellen um versilberbare A-Zellen; als dritter Bestandteil des Inselapparates werden die intertubulären (kugeligen) Zellhaufen angesehen, die als kleinste, nur aus A-Zellen bestehende Inseln aufgefaßt werden. Es bleibt dahingestellt, ob die endophytischen Zellknospen der Pankreasgänge (FEYRTER) noch funktionell oder nur genetisch zum Inselapparat gehören; die oxyphilen Zellen zeigen im wesentlichen die Reaktionen der A-Zellen, die chromophoben Zellen entsprechen aber nicht den B- oder D-Zellen. Die von FEYRTER als „insuläre Korbzellen“, von mir als Carbolfuchsinzellen bezeichneten Elemente gehören sicher nicht zum insulären Gewebe, sondern zum exokrinen. Die FEYRTERSche Vorstellung von einem 1. und 2. Inselorgan wird abgelehnt.

Mittels der Gefäßinjektionsmethode wird der vasculäre und zelluläre Aufbau der LANGERHANSSCHEN Inseln dargestellt. Auf arterio-venöse Anastomosen wird verwiesen.

Es werden die Untersuchungsergebnisse besprochen, die für eine Insulinbildung durch die B-Zellen sprechen. Durch zahlenmäßige Auswertung des Verhältnisses zwischen A- und B-Zellen der Inseln, wie sie zuerst FERNER angewandt hat, wird für das laufende Sektionsmaterial ein Mittelwert von 1:3 bis 1:5 gefunden; alle daruntergelegenen Zahlen

deuten auf eine Verminderung der B-Zellen und relative Vermehrung der A-Zellen; alle darüber gelegenen Zahlen deuten auf eine Vermehrung der B-Zellen. Beim Diabetes mellitus findet man in voller Bestätigung der FERNERSchen Angaben eine erhebliche Verminderung der B-Zellen und Vermehrung der A-Zellen. Die B-Zellverminderung ist, auch auf das ganze Pankreas bezogen, eine absolute, da die Inseln beim Diabetes sicher eher hypoplastisch und vermindert, aber sicher nicht vergrößert oder vermehrt sind. Ob die in den Inseln nachweisbare Vermehrung der A-Zellen auch auf das ganze Organ bezogen, eine absolute ist, ist schwerer zu entscheiden. Auch in den teilweise hyalinisierten oder sklerosierten Inseln des Altersdiabetes sind die B-Zellen besonders vermindert, während die A-Zellen in manchen Fällen länger erhalten bleiben. Die Ursache des Diabetes mellitus ist eine B-Zellverminderung, die konstitutionell oder erworben sein kann.

Die B-Zellverminderung und relative A-Zellvermehrung kann außer beim Diabetes auch im Hunger oder bei Hyperinsulinismus vorhanden sein; wahrscheinlich ist die Verminderung der B-Zellen in diesen Fällen als regulatorisch anzusehen. Ob die B-Zellverminderung durch Untergang einzelner B-Zellen oder durch Umwandlung in A-Zellen erfolgt, muß weiter untersucht werden; B-Zellen mit einzelnen Alphagranula sprechen eventuell für die Möglichkeit der Umwandlung der einen Zellart in die andere.

Bei Inselhyperplasie infolge Verschluß des Pankreasganges findet man in den großen Inseln eine B-Zellvermehrung. An Hand von Injektionspräparaten der Inselgefäßse wird auf die möglichen vasculären Ursachen einer Hyperplasie und Funktionssteigerung endokriner Drüsen eingegangen. Sicher ist, daß B-Zellvermehrung durch Zellteilung der B-Zellen möglich ist; vielleicht aber können auch B-Zellvermehrungen durch Umwandlung von A-Zellen entstehen; in diesem Sinn können die Übergangszellen (B-Zellen mit Alphagranula) sprechen. Die Möglichkeit eines selbständigen A-Zellsystems mit eigener endokriner Funktion (S. H. BENSLEY und WOERNER) wird erörtert und offengelassen. Die Vorstellung, daß die B-Zellen immer nur aus A-Zellen entstehen, wird abgelehnt; Inselzellen entstehen aus schaltstückähnlichen Elementen und können sich nach der einen oder anderen Seite differenzieren; es ist möglich, daß die A-Zelle die Ruheform und die B-Zelle die funktionierende insulinbildende Zelle darstellt.

HAM und HAIST wiesen nach, daß nach HVL.-Behandlung zunächst eine Vermehrung der Kernteilungen und eine Steigerung der Insulinproduktion stattfindet. Später schließt sich eine hydropische Degeneration und Schwund der B-Zellen an, wobei gleichzeitig die Insulinproduktion zurückgeht. In weiteren Untersuchungen wäre noch genauer die

zahlenmäßige Verschiebung zwischen den A- und B-Zellen zu prüfen. Auch wäre nachzuprüfen, ob sich das Verhältnis der A- und B-Zellen nach Röntgenbestrahlung des Pankreas, durch die wir in früheren Versuchen (1932) eine schwere tödliche Hypoglykämie bei Kaninchen hervorufen konnten, im Sinn einer B-Zellvermehrung ändert. Dadurch würden sich die bisher noch offenstehenden Fragen klären lassen.

Zum Schluß werden zwei neue Fälle von Inseladenom beschrieben, die eine Spontanhypoglykämie hervorgerufen haben. Der eine Fall kam zu Tode, der andere wurde durch Exstirpation des Adenoms geheilt. Die Zelltypen der Adenome entsprechen B-Zellen oder abgewandelten B-Zellen, sowie schaltstückähnlichen Bildungen, während A-Zellen bzw. Alpha-granula in Tumorzellen nur selten vorkommen. Das spärliche Vorkommen der A-Zellen im Inseltumorgewebe spricht auch gegen die Auffassung, daß die A-Zellen obligatorische genetische Vorstufen der B-Zellen sind. Die Insel- und Tumorepithelien entstehen vielmehr aus den schaltstückähnlichen Bildungen mit hellen Zellen.

Bei Spontanhypoglykämie infolge von Inseladenomen werden nicht selten kleine Hypophysenadenome und geringe morphologische Abweichungen anderer innersekretorischer Organe gefunden; trotzdem wird das Krankheitsbild der Spontanhypoglykämie nicht auf eine multiple Blutdrüsenerkrankung bezogen, sondern als Folge der lokalen Tumorbildung angesehen, wofür insbesondere die Normalisierung des Stoffwechsels nach operativer Entfernung des Adenoms spricht. Es wird an Hand eines Falles und der früheren Beobachtungen auf die Frage: Hyperinsulinismus—Ernährungszustand, Fett und Glykogengehalt der Parenchyme eingegangen; ferner werden die auf den Hyperinsulinismus bzw. auf die hypoglykämischen Krämpfe zurückzuführenden Gehirnveränderungen an Hand eines Befundberichtes von W. SCHOLZ beschrieben.

#### *Nachtrag bei der Korrektur.*

Inzwischen ist die experimentelle Diabetesforschung durch die Entdeckung des Alloxandiabetes durch SHAW DUNN in ein neues Stadium getreten. Nach Injektion von 200—300 mg Alloxan je Kilogramm Körpergewicht, (einem Harnsäurederivat, das schon seit JUSTUS LIEBIG bekannt ist) kommt es beim Kaninchen und bei der Ratte zu einem dem menschlichen Diabetes gleichendem Krankheitsbild. Zunächst tritt nach der Injektion eine initiale Hypoglykämie auf, die aber nach wenigen Stunden schon einer Hyperglykämie mit allen Symptomen des Diabetes mellitus weicht. Schon 5 Min. nach der Alloxaninjektion konnten im Rattenpankreas schwere Degenerationen

der B-Zellen nachgewiesen werden; die B-Zellen bekommen unregelmäßige Konturen und stoßen Teile ihres Plasmas in die pericapillaren Räume ab, während gleichzeitig die Granula zugrunde gehen; schließlich werden die Kerne pyknotisch und die Zellen zeigen einen bröcklichen Zerfall und schwinden ganz. In der Hauptsache sind die größeren Inseln befallen, während die kleineren erhalten bleiben. Interessant ist dabei, daß die A-Zellen, auch der größeren hauptsächlich befallenen Inseln erhalten bleiben.

Die erwähnte initiale Hypoglykämie nach Alloxaninjektion wird durch MARKS und JOUNG, sowie andere Nachuntersucher darauf zurückgeführt, daß die sterbenden Inselzellen auf einmal ihren ganzen Gehalt an Insulin ans Blut abgeben.

Diese Befunde beim Alloxandiabetes stehen nun in bester Übereinstimmung mit den in obiger Arbeit dargelegten Befunden und Deutungen beim menschlichen Diabetes mellitus. Es kann keinem Zweifel mehr unterliegen, daß der Diabetes mellitus, auch des Menschen, pathogenetisch auf einen B-Zellmangel zurückgeführt werden muß. Damit ist selbstverständlich über die ätiologische Ursache des menschlichen Diabetes noch Nichts gesagt. Ob der B-Zellmangel beim jugendlichen Diabetiker auf einer Reifungshemmung (konstitutionell) oder etwa auf einer endogenen Stoffwechselstörung beruht, bleibe dahingestellt; die histologischen Befunde beim jugendlichen Diabetes machen es jedoch nicht wahrscheinlich, daß der B-Zellmangel auf ein Zugrundengehen derselben zurückzuführen ist, da Sklerosen und Hyalinosen der Inseln fehlen; eher könnte man beim Altersdiabetes an endogene oder exogene Stoffwechselstörungen denken, die, ähnlich wie im Tierversuch das Alloxan, zu einem partiellen Untergang der B-Zellen führen, da in diesen Fällen Sklerosen und Hyalinosen der Inseln ein häufiger Befund sind.

Die histologischen Befunde beim menschlichen Diabetes, vor allem des Alters stimmen auch insofern sehr gut mit den Bildern des experimentellen Alloxandiabetes überein, als die A-Zellen sich in beiden Fällen als resistenter gegen Schädigungen erweisen als die B-Zellen; Das Verschontbleiben der kleinen Inseln beim Alloxandiabetes hat ebenfalls eine gewisse Parallele zum menschlichen Diabetes und hängt vielleicht damit zusammen, daß die kleineren Inseln relativ mehr A-Zellen enthalten als die größeren Inseln, die mit ihrem höherem B-Zellgehalt auch die empfindlicheren sind.

Literatur über den Alloxandiabetes bei E. LIEBMANN: Schweiz. Med. Wschr. 1944, 1339.

### Literatur.

(Teil A: Inselapparat usw.)

- ALLAN, F. M.: J. metabol. Res. (Am.) **33**, 1 (1922). — Arch. int. Med. (Am.) **44**, 65 (1929). — Havard Univ. Press **1933**. — ANSELMINO u. HOFFMANN: Die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. IX. Berlin 1941. — BANTING and BEST: J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **7**, 251 (1922). — BARGMANN: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II, S. 1. Berlin 1939. — Z. Zellforsch. usw. **29**, 562 (1939). — Endokrinologie **24**, 40 (1941). — BAUMANN: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **46**, 223, 249 (1939). — BELL, BEST and HAIST: Amer. J. Physiol. **101**, 11 (1942). — BENOIT, W.: Endokrinologie **16**, 313 (1935). — BENSLEY, R. R.: Amer. J. Anat. **12**, 297 (1911). — BENSLEY, S. H.: Anat. Rec. (Am.) **72**, 131 (1938). — BENSLEY, S. H. and WOERNER: Anat. Rec. (Am.) **72**, 413 (1938). — BERNHARD, Fr.: Klin. u. Prax. **1**, 153 (1946). — BERRY: Brit. J. Surg. **23**, 51 (1935). — BEST, CAMPBELL, HAIST and HAM: J. Physiol. (Brit.) **101**, 17 (1942). — BEST, HAIST and RIDOUT: J. Physiol. (Brit.) **97**, 107 (1939). — BETZ, H.: Über den feineren Gefäßverlauf in der menschlichen Bauchspeicheldrüse. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1938. — BLOOM, WERNER: Anat. Rec. (Am.) **49**, 36 (1931). — BRANDES, H.: Das Verhalten der durch Farbstoffinjektion dargestellten Blutgefäße der LANGERHANS-schen Inseln usw. Inaug.-Diss. Göttingen 1946. — BRINCK u. SPONHOLZ: Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.krkh. **1**, 3 (1938). — BURKHARDT, F.: Virchows Arch. **296**, 655 (1936). — CAMPENHOUT, v.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **30**, 617 (1933). — CLARK: Anat. Anz. **43**, 81 (1913). — COLLIP: Amer. J. Physiol. **123**, 52, 155 (1918); **126**, 592 (1939). — CUSHING: The Pituary Body and its disorders. Philadelphia 1912. — DRAGSTEDT, PROHASKA and HARM: Amer. J. Physiol. **117**, 175 (1936). — DUBOIS-FERIÈRE: Helvet. med. Acta **6**, 458 (1939). — DUISBERG u. EICKHOFF: Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 10 (1938). — ERSPAMER: Z. Anat. **107** (1937); **109** (1939). — EVANS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **30**, 1370 (1932/33). — FAHR, Th.: Virchows Arch. **215**, 247 (1914). — FERNER: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **44** (1938). — Anat. Anz. **1939**, Erg.-H. 88; **1940**, Erg.-H. 89. — Virchows Arch. **309**, 88 (1942). — FEYRTER, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig 1938. — Erg. Path. **36**, 1 (1943). — Münch. med. Wschr. **1942 I**, 204. — FINNEY and FINNEY: Ann. Surg. **88**, 284 (1928). — GELDRICH, J.: Z. Kinderhk. **81**, 29 (1939). — GLAHN, v. and CHOBOT: Amer. J. Path. **1**, 373 (1925). — GLASER: Roux' Arch. **107**, 98 (1926). — GRAHAM and HARTMANN: Ann. Surg. **88**, 584 (1928); **59**, 474 (1934). — GÜTHERT: Virchows Arch. **307**, 175 (1941). — HAM and HAIST: Amer. J. Path. **17**, 787 (1941). — HAIST: J. Physiol. (Brit.) **98**, 419 (1940). — HARRIS: J. amer. med. Assoc. **83**, 129 (1924); **100**, 321 (1933). — HEILBERG: Virchows Arch. **204**, 175 (1911). — HELMKE: Virchows Arch. **304** (1939). — HERXHEIMER: Klin. Wschr. **1926 II**, 2298. — Dtsch. med. Wschr. **1927 I**, 715. — HERXHEIMER u. CARPENTIER: Beitr. path. Anat. **76**, 270 (1927). — HINTEREGGER: Beitr. path. Anat. **87**, 555 (1931). — HOMANS: J. med. Res. (Am.) **33**, 1 (1915). — HOUSSAY: Klin. Wschr. **1932 II**, 1529; **1933 I**, 773. — HUSSAY et MAGENTA: C. r. Soc. Biol. **92**, 822 (1925). — JOHN, H. J.: Endocrinology **1935**, 689 (zit. nach THOMAE). — JOSLIN: Treatments of Diabetes mellitus, 6. Aufl. Philadelphia. — JOUNG, F. G.: Lancet **1936 I**, 237; **1937**, 372. — J. Physiol. (Brit.) **92**, 15 (1938). — KATSCH: Jkurs ärztl. Fortbild. **1930**. — KRAUS, E.: Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie, Bd. V, S. 2. Berlin 1929. — LANE: Amer. J. Anat. **7**, 409 (1907). — LHERMITE et SIGWALD: Bull. Acad. Méd., Par. III, 384 (1942). Ref. Kongr.zbl. inn. Med. **115**, 340 (1943). — LLOYD: Bull. Hopkins Hosp. Baltim. **45**, 1 (1929). — MALMBERG

u. WAHLGREN: *Acta paediatr. (Schwd.)* **19**, 457 (1937). — MALLET-GUY: *Tres. Méd.* **1941**, 467. — MANSFELD: *Klin. Wschr.* **1924 II**, 2378. — MARKS and JOUNG: *Lancet* **1940 I**, 493. — MEHRING, v. u. MINKOWSKI: *Arch. exper. Path. (D.)* **26**, 371 (1889). — MINKOWSKI: *Erg. Path.* **1**, 69 (1896). — MIYAIRI: *Proc. imp. Acad. Tokyo* **3**, 70 (1927). — MYAIRI: *Trans. jap. path. Soc.* **16**, 89 (1928). — NEUBERT: *Anat. Anz.* **61**, *Erg.-H.*, 243 (1926). — ROUX' *Arch.* **111**, *Festschr. für DRIESCH*, **1**, 29 (1927). — NEVINNY u. SCHRETTNER: *Arch. Gynäk.* **140**, 397 (1930). — OGILVIE: *Quart. J. Med.* **6**, 287 (1937). — OHINHOUE: *Mitt. Med. Ges. Tokyo* **48**, 1 (1934). — *Trans. Soc. path. jap.* **23**, 104 (1933). — PETTERSON: *Acta med. scand. (Schwd.)* **69**, 232 (1928). — POTTER, SÄCKEL and STRYKER: *Arch. Path. (Am.)* **31**, 41 (1941). — RICHARDSON and JOUNG: *Lancet* **1938 II**, 1089. — *J. Physiol. (Brit.)* **92**, 352 (1937/38). — SANTO: *Z. exper. Med.* **102**, 390 (1937). — SAUERBECK: *Erg. Path.* **8**, 538 (1936). — SAUERBRUCH: *Dtsch. Z. Chir.* **258**, 125 (1943). — SCHAFFENROTH: *Anat. Anz.* **95**, 161 (1944). — SCHRETTNER u. NEVINNY: *Arch. Gynäk.* **143**, 465 (1930). — SCHULZE, W.: *Arch. mikrosk. Anat.* **56**, 491 (1900). — SEIFARTH: *Neue Beiträge zur Kenntnis der LANGERHANS-schen Inseln usw.* Jena 1920. — SENDRAIL, BAZEX et CANHAE: *C. r. Soc. Biol.* **136**, 730 (1942). — SIMMARD: *Zit. nach FEYRTER.* — SIMON: *South Med. a. Surg. (Am.)* **3**, 211 (1934). — STENSTRÖM u. SJÖVALL: *Acta path. et mikro-biol. scand. (Dän.)*, *Suppl.* **16**, 484 (1933). — STOSIEK: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **52**, 590 (1942). — STRUGHOLD: *Klin. Wschr.* **1944**, 221. — TENNER: *Arch. klin. Med.* **184**, 511 (1939). — TERBRÜGGEN, A.: *Beitr. path. Anat.* **88**, 37 (1931). — Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1705. — *Klin. Wschr.* **1937 I**, 161. — *Zbl. inn. Med.* **1939**, 64. — TERBRÜGGEN u. HEINLEIN: *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1139. — THOMAE: *Münch. med. Wschr.* **1939 II**, 1261. — THOMAS, TH.: *Anat. Rec. (Am.)* **64** (1935). — Amer. J. Anat. **62** (1937). — ÜMBER, FR.: *Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis*, 3. Aufl. 1939. — Münch. med. Wschr. **1939 II**, 1479. — VERSCHUER, V.: *Erbarzt* **10**, 70 (1942). — WADI: *Klin. Wschr.* **1928 II**, 2107. — WALLRAFF: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **45** (1939). — *Klin. Wschr.* **1942 II**, 1056. — WARREN, SH.: *The Pathology of Diabetes mellitus*, 2. Aufl. Philadelphia 1938. — WARREN and ROST: *Amer. J. Path.* **1**, 415 (1925). — WHARTON: *Anat. Rec. (Am.)* **58**, 55 (1932). — WILDER: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **1928**, 223. — WEICHSELBAUM, A.: *S.ber. ksl. Akad. Wiss., Math.-naturw. Kl.* **117** (1908). — WEICHSELBAUM u. KYRLE: *Arch. mikrosk. Anat.* **74** (1909). — *Dtsch. Z. Nervenhk.* **112**, 192 (1930). — ZINCK, K. H.: *Verh. dtsch. path. Ges.* **1937**, 479. — ZUELZER: *Dtsch. med. Wschr.* **1908**.

### Literatur.

(Teil B: Inselgeschwülste mit Spontanhypoglykämie.)

- <sup>1</sup> WILDER, ALLAN, POWER and ROBERTSON: *Amer. J. med. Assoc.* **89**, 348 (1927). — <sup>2</sup> THALHIMER and MURPHY: *J. amer. med. Assoc.* **91**, 89 (1928). —
- <sup>3</sup> HOWLAND, CAMPBELL, MALTBY and ROBERTSON: *J. amer. med. Assoc.* **93**, 674 (1929). — <sup>4</sup> McCLENAHAN and NORRIS: *Amer. J. med. Sci.* **177**, 93 (1929). —
- <sup>5</sup> ALLAN, BOECK and JUDD: *J. amer. med. Assoc.* **94**, 1116 (1930). — <sup>6</sup> TERBRÜGGEN, A.: *Beitr. path. Anat.* **88**, 37 (1931). — <sup>7</sup> FRANK, HEINZ: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **171**, 175 (1931). — <sup>8</sup> SMITH and SEIBEL: *Amer. J. Path.* **7**, 723 (1931). —
- <sup>9</sup> CARR, PARKER, GROVE, FISHER, LARRIMORE: *J. amer. med. Assoc.* **96**, 1363 (1931). — <sup>10</sup> WOMACK, GNAGI and GRAHAM: *J. amer. med. Assoc.* **97**, 831 (1931). —
- <sup>11</sup> GIBBS: *N.Y. J. Med.* **33**, 638 (1932). *Zit. nach WHIPPLE.* — <sup>12</sup> BÜCHNER, E.: *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1494. — <sup>13</sup> BIELSCHOWSKY: *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1494. —
- <sup>14</sup> TOMKIES: *Texas J. Med.* **26**, 523 (1932). *Zit. nach WHIPPLE.* — <sup>15</sup> BARNARD:

- J. Path. a. Bacter. **35**, 929 (1932). — <sup>16</sup> WOLF, HARE and RIGGS: Bull. neur. Inst. N.Y. **3**, 232 (1932). — <sup>17</sup> BAERT, SCHMIDT u. SEVERINGHAUS: Acta chir. scand. (Schwd.) **71**, 82 (1932). — <sup>18</sup> CAIRNS, R. and TANNER: Brit. med. J. **1933**, 8. — <sup>19</sup> DERRICK, NEWTON, SCHULZ, BOVIE and POKORNÝ: New England J. Med. **208** (1933). Zit. nach ISAJI. — <sup>20</sup> ZISKIND: Arch. int. Med. **52**, 76 (1933). — <sup>21</sup> MIYAKE: Mitt. Med. Ges. Tokio **47**, 43 (1933). — <sup>22</sup> GRAHAM and WOMACK: Surg. etc. **56**, 728 (1933). — <sup>23</sup> GRAHAM and HARTMANN: Surg. etc. **59**, 474 (1934). — <sup>24</sup> JUDD, STARR, FAUST and DIXON: West. J. Surg. etc. (Am.) **42**, 55 (1934). Ref. Z.org. Chir. **70**, 379 (1935). — <sup>25</sup> O'LEARY and WOMACK: Arch. Path. (Am.) **17**, 291 (1934). — <sup>26</sup> ROSS and TOMASH: Arch. Surg. (Am.) **28**, 223 (1934). — <sup>27</sup> RIENHOFF and LEWIS: Bull. Hopkins Hosp. Baltim. **54**, 386 (1934). — <sup>28</sup> BERADINELLI: Presse méd. **1934**, 2098. Ref. Kongr.zbl. **79**, 382. — <sup>29</sup> WHIPPLE and FRANTZ: Ann. Surg. **101**, 1299 (1935). — <sup>30</sup> BICKEL, MOZER et JUNET: Bull. Soc. méd. Hôp. Par. **51**, 12 (1935). — <sup>31</sup> WHIPPLE and FRANTZ: Ann. Surg. **101**, 1299 (1935). — <sup>32</sup> FRANK, H.: Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1829. — <sup>33</sup> ZISKIND and BAYLEY: Arch. int. Med. (Am.) **52**, 76 (1935). — <sup>34</sup> LAIDLAW and FRANTZ: Amer. J. Path. **12**, 756 (1936). — <sup>35</sup> MUNAKATA: Arch. klin. Chir. **185**, 624 (1936). — <sup>36</sup> LIN, S.H. LOUCKS, CHON and CHAN: J. clin. Invest. (Am.) **15**, 249 (1936). — <sup>37</sup> LONG, SHEPLIN and FINTLACK: Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. **3**, 488 (1936). — <sup>38</sup> HARNAPP, G.: Wschr. Kinderhk. **6**, 407 (1936). — <sup>38a</sup> MUNAKATA, M.: Arch. klin. Chir. **185**, 624 (1936). — <sup>39</sup> CRAGG, POWER and LINDAU: Arch. int. Med. (Am.) **60**, 88 (1937). — <sup>40</sup> SEINO, J.: Z. klin. Med. **131**, 771 (1937). — <sup>41</sup> KUSUNOKI, T. and MUNAKATA: Arch. klin. Chir. **188**, 272 (1937). — <sup>42</sup> KALBFLEISCH: Frankf. Z. Path. **50**, 462 (1937). — <sup>43</sup> WOMACK and COLL: Ann. Surg. **105**, 370 (1937). — <sup>44</sup> HERMANN, S. F. and GINS: J. amer. med. Assoc. **108**, 1402 (1937). — <sup>45</sup> HEUPKE, W.: Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1937. — <sup>46</sup> REITER: Klin. Wschr. **1937 I**, 844. — <sup>47</sup> HAMPERL: Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1537. — <sup>48</sup> ZISKIND, BAYLEY and MAUER: Arch. int. Med. (Am.) **60**, 753 (1937). — <sup>49</sup> SCHELLER u. STROEBE: Mschr. Psychiatr. **99**, S 20 (1938). — <sup>50</sup> HERMANSEN u. NESTMANN: Münch. med. Wschr. **1938 II**, 1589. — MALAMUD and GROSH: Arch. int. Med. (Am.) **61**, 579 (1938). — <sup>52</sup> ZISKIND and BAYLEY: J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **28**, 231 (1938). — <sup>53</sup> FRASER, MACLAY and MANN: Quart. J. Med. **7**, 115 (1938). — <sup>54</sup> PARADE u. KINDLER: Klin. Wschr. **1938 I**, 810. — <sup>55</sup> JIRASEK et POSTRANECKY: Presse méd. **1938**, 671. — <sup>56</sup> ÅCKERBERG: Acta chir. scand. (Schwd.) **83**, 104 (1939). — <sup>57</sup> WEST, HOWARD and KAHN: West. J. Surg. (Am.) **47**, 364 (1939). — <sup>58</sup> ISAJI: Frankf. Z. Path. **53**, 178 (1939). — <sup>59</sup> MURPHY, DUSTIN, BOUWMANN: J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **24**, 1050 (1939). — <sup>60</sup> CAMPBELL, GRAHAM and ROBINSON: Amer. J. med. Sci. **198**, 445 (1939). — <sup>61</sup> KRAUSS: Dtsch. Z. Chir. **251**, 511 (1939). — <sup>62</sup> RIEDER u. HEINRICH: Dtsch. Z. Verdgs. u. Stoffw.krkh. **1**, 236 (1939). — <sup>63</sup> BARGMANN: Z. Zellforsch. **29**, 562 (1939). — <sup>64</sup> DUNCAN, HAYWARD and FLICK: Med. Clin. N. Amer. **23**, 1481 (1939). — Zit. Z.org. Chir. **99**, 579 (1940). — <sup>65</sup> SAUERBRUCH, F.: Schweiz. med. Wschr. **1940 I**, 587. — <sup>66</sup> VOS: Ndld. Tschr. Geneesk. **15**, 6 (1940). Ref. Zbl. Path. **77**, 36 (1941). — <sup>67</sup> FRANTZ, V. KNEELAND: Ann. Surg. **112**, 161 (1940). — <sup>68</sup> DENK: Wien. med. Wschr. **1940 I**, 264. — <sup>69</sup> GREENLEE, LOYD, BRUECKEN and McELLROY: Ann. Surg. **112**, 378 (1940). — <sup>70</sup> OLIVA y SANCHEZ-LUCAS: Rev. Clin. españ. **1**, 28 (1940). — Ref. Z.org. Chir. **107**, 228 (1943). — <sup>71</sup> ALMADA TRUCHNELO: Rev. Clin. españ. **1**, 33 (1940). Ref. Kongr.zbl. inn. Med. **107**, 625. — <sup>72</sup> JIRÁSEK u. GIURÍČ: Čas. Lék. česk. **1940**, 857. Ref. Z.org. Chir. **102**, 354. — <sup>73</sup> WINDFELD: Acta chir. scand. (Schwd.) **84**, 155 (1940). — <sup>74</sup> BURTNES, HILDAHL, KOEHLER and SAINT: Ann. int. Med. (Am.) **14**, 1915 (1941). Ref. Z.org. Chir. **106**, 525 (1942). —

- <sup>75</sup> MEYER, AMTMANN and PERLMANN: *J. amer. med. Assoc.* **117**, 16 (1941). —  
<sup>76</sup> WACHS: *E. Zbl. Chir.* **1941**, 2252. — <sup>77</sup> WINDFELD: *Ugeskr. Laeg. (Dän.)* **1941**, 353. — <sup>78</sup> AGNER, SVEN, BOAS u. MAGNUSEN: *Ugeskr. Laeg. (Dän.)* **1941**, 346. *Ref. Kongr. zbl. inn. Med.* **108**, 695. — <sup>79</sup> LEWIS, BEATTY, GINSBERG and HAMSATH: *J. amer. med. Assoc.* **117** (1941). — <sup>80</sup> KNEŽEWIC: *Ref. Z. org. Chir.* **105**, 295 (1942).  
<sup>81</sup> LUPS: *Ndld. Tschr. Geneesk.* **2**, 113 (1942). *Ref. Z. org. Chir.* **108**, 301. —  
<sup>82</sup> KYRLE: *Wien. Arch. inn. Med.* **36**, 11 (1942). — <sup>83</sup> LERICHE et SCHNEIDER: *Presse méd.* **1942**, 569, 971. — <sup>84</sup> VAN BEEK, HAËX u. KOOREMANN: *Acta med. scand. (Schwd.)* **112**, 164 (1942). — <sup>85</sup> AKERBLOOM: *Sv. Läkartidn. (Schwd.)* **1943**, 756. — <sup>86</sup> ZURBOUSEN-KLEINERT: *Med. Klin.* **1944**, 586. — <sup>87</sup> TERBRÜGGEN: 2 Fälle in vorliegender Arbeit.