

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. K. ZEIGER).

Studien über die Histiophysiologie des Inselsystems der Bauchspeicheldrüse und den Diabetes mellitus.

Von

HELMUT FERNER.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. August 1950.)

Inhalt.	Seite
I. Histiophysiologie des Inselapparates	391
1. Die beiden Zelltypen des Inselsystems: A-Zellen und B-Zellen	391
2. Die extrainsulären Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse	392
3. Die Selbständigkeit der A- und B-Zellen	394
4. Das quantitative Verhältnis der A- und B-Zellen in den Inseln, insbesondere beim Menschen	394
5. Das „Zellbild“ der Inseln bei einigen Säugern, insbesondere den Laboratoriumstieren	398
6. Die Funktion der B-Zellen: Insulinquelle	403
7. Die Funktion der A-Zellen: Glukagonquelle	405
8. Glukagonproduzierende Zellen (A-Zellen) auch außerhalb des Pankreas im Magen-Darmkanal des Hundes?	407
9. Das Inselsystem als Regulator der Blutzuckerhöhe	409
II. Der Diabetes mellitus und seine Manifestation am Inselsystem	410
1. Die Cytologie des Inselsystems beim Diabetes mellitus	410
a) Die LANGERHANSSchen Inseln beim Diabetes mellitus des Menschen	411
b) Die extrainsuläre Komponente des Inselsystems beim Diabetes	413
2. Kritik zur WEICHELBAUMSchen Lehre über das spezifische Substrat beim Diabetes an den LANGERHANSSchen Inseln	415
3. Das gemeinsame Substrat an den Inseln bei den experimentellen Diabetesformen und beim menschlichen Diabetes	417
III. Die Beziehungen der Hypophyse zum Inselsystem und ihre Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes	418
1. Das alphacytotrope (diabetogene) Prinzip der Hypophyse als Stimu- lator der A-Zellen und Ursache der Hyperglykämie	418
2. Die morphologischen Veränderungen der Inseln unter dem Einfluß der Hypophyse unter extremen experimentellen Bedingungen	420
a) Die Inseln beim Hund nach Zufuhr großer Dosen von Hypophysen- vorderlappenextrakten. Der Hypophysendiabetes	420
b) Das Zellbild der Inseln nach Hypophysektomie bei Ratten	424
3. Theorie zum Verständnis der Insulinempfindlichkeit und Insulinresi- stenz verschiedener Diabetesformen	425
Zusammenfassung	430
Literatur	432

I. Histiophysiologie des Inselapparates.

1. Die beiden Zelltypen des Inselsystems: A- und B-Zellen.

Die Lehre von der strukturellen und funktionellen Einheitlichkeit des Inselsystems als dem Orte der Bildung und Abgabe des Insulins ist in dieser Beschränkung auf ein einziges Hormon nicht mehr länger aufrechtzuerhalten.

Die morphologische und experimentelle Forschung hat zutage gefördert, daß das Inselsystem beim Menschen und den Wirbeltieren überhaupt sich aus zwei verschiedenen Zelltypen, den A-Zellen und B-Zellen, zusammensetzt, welche sich cytologisch durch ihre spezifische, in differenter Weise färbbare Granulierung und funktionell durch eine verschiedene, hinsichtlich des Leberglykogens und der Blutzuckerhöhe antagonistische inkretorische Leistung auszeichnen. Die spezifische Körnelung der A-Zellen und B-Zellen ist auch in den lebenden Zellen vorhanden und nicht etwa eine durch die Fixierung hervorgerufene Struktur. Im frischen unfixierten und ungefärbten Zustand allerdings ist die Granulierung beider Zelltypen wohl

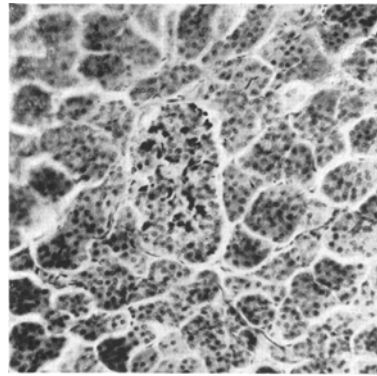


Abb. 1. LANGERHANSsche Insel vom Menschen mit A-Zellen (schwarz) und B-Zellen (hell) bei schwacher Vergrößerung. Silbermethode nach GROS-SCHULTZE (Mikrophoto).

sichtbar, sie gestattet aber eine Unterscheidung der Typen voneinander nicht. Die Granula stehen zu den von den A- und B-Zellen gebildeten Hormonen, dem Glukagon und Insulin, in einer direkten Beziehung.

Der Insulinproduktion obliegen nur die B-Zellen, welche beim Erwachsenen mit etwa 80% das Hauptkontingent aller Inselzellen ausmachen. In den Phasen besonders exzessiven Wachstums, also in der Fetalzeit, in der frühkindlichen und kindlichen Entwicklung sind die B-Zellen je nach dem Alter schätzungsweise nur etwa die Hälfte aller Inselzellen oder noch weniger.

Einen zweiten eigenen Zelltyp des Inselsystems stellen die A-Zellen dar, die sich cytologisch, färberisch und histochemisch von den B-Zellen unterscheiden. Ihre Körnchen sind unter anderem durch einen hohen Gehalt an reduzierenden Substanzen ausgezeichnet, worauf die Möglichkeit der Imprägnierung ihrer Granula mit Silbermethoden beruhen dürfte. Diese α -Granula lassen sich mit Hilfe der Methode von GROS-SCHULTZE schwärzen, während die β -Granula ungeschwärzt und die B-Zellen selbst daher hell bleiben. Die A-Zellen sind deswegen auch unter dem Namen „Silberzellen des Pankreas“ bekannt geworden

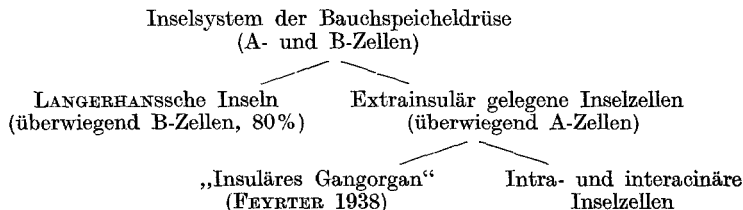
(FERNER 1938). Die Prägnanz der Hervorhebung der A-Zellen als Silberzellen ist besonders eindrucksvoll (Abb. 1). In den Inseln des gesunden erwachsenen Menschen machen sie etwa 20% der Zellelemente aus, in der Fetalzeit und im Kindesalter jedoch entsprechend mehr. Im Laufe der Kindheit nehmen sie relativ mehr und mehr ab, der definitive Zustand scheint mit der Pubertät bzw. mit dem Ende des intensiven Längenwachstums erreicht zu sein. Bei einem 10jährigen Kind fand sie TERBRÜGGEN (1948) noch immer bedeutend zahlreicher als beim Erwachsenen. An der Insulinproduktion sind sie mit Sicherheit nicht beteiligt, vielmehr erwiesen sie sich — das soll hier bereits vorweggenommen werden — als Bildungsort und Quelle des Glukagons, eines Wirkstoffes, der durch Glykogenolyse in der Leber hyperglykämisierend wirkt und solcherart im Hinblick auf die Blutzuckerhöhe einen direkten Antagonisten des Insulins darstellt (GAEDE, FERNER und KASTRUP 1950). Der Weg, welcher zu dieser Erkenntnis geführt hat, wird weiter unten aufgezeigt.

An frischem Material gelingt die Differenzierung der beiden Zelltypen des Inselsystems auch mit anderen Färbungen, unter welchen als besonders geeignet die Chrom-Hämatoxylin-Phloxinfärbung von GOMORI (1941) hervorzuheben ist, welche die A-Zellen rot granuliert und die B-Zellen intensiv blau granuliert zur Darstellung bringt. Für die alleinige Hervorhebung der A-Zellen ist auch die Azanmethode mit Voroxydieren nach GOMORI (1939) zu empfehlen.

2. Die extrainsulär gelegenen Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse.

Wie wir sehen werden, setzt das Inselsystem der Bauchspeicheldrüse sich nicht nur aus der Summe der LANGERHANSSchen Inseln zusammen, sondern darüber hinaus noch außerhalb der Inseln aus Inselzellen, überwiegend A-Zellen, die einzeln oder in Gruppen vorhanden und bei geeigneter Färbung an ihrer spezifischen Granulierung kenntlich zu machen sind, bei gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosinfärbung aber sich der Beobachtung entziehen.

Die Bestandteile des Inselsystems sind daher folgende:



Es ist ein besonderes Verdienst von FEYRTER (1938, 1943) auf die Existenz der extrainsulär gelegenen Inselzellen hingewiesen zu haben. Ihre Lage im Verband exokriner Drüsenzellen läßt sich aus der Insel-

entwicklung zwanglos erklären. In normalen Drüsen von Erwachsenen fallen sie quantitativ kaum ins Gewicht und man muß nach extra-insulär gelegenen Inselzellen schon suchen. Unter pathologischen Bedingungen erwachen sie aber gleichsam zum Leben und können mächtig hyperplastisch vermehrt sein (Abb. 11). Sie liegen normalerweise sowohl einzeln oder in kleineren Gruppen zwischen den Epithelzellen der Gänge oder intraacinär zwischen den exokrinen Zellen der Drüsenendstücke, oder dringen in kleineren Gruppen zapfenförmig ins Bindegewebe der

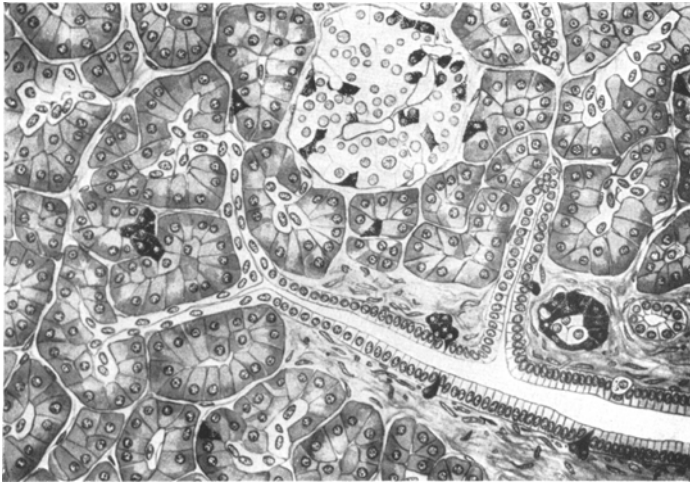


Abb. 2. Halbschematische Darstellung der Anordnung und Lage der extrainsulär liegenden Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse. Die A-Zellen sind als schwarzgranulierte Silberzellen dargestellt. Oben in der Mitte eine LANGERHANSsche Insel.

Gänge vor oder finden sich hier abgeschnürt schon als kleine Häufchen, sog. „Ganginseln“, oder auch interacinär als kleine Gruppen von Inselzellen zwischen den Drüsenendstücken, welche zu regelrechten LANGERHANSschen Inseln überleiten (Abb. 2). Bei den extrainsulären Inselzellen handelt es sich weit überwiegend um A-Zellen, extrainsulär gelegene B-Zellen konnten wir als Einzelelemente nicht beim Erwachsenen, wohl aber in fetalen Bauchspeicheldrüsen nachweisen (FERNER und STOECKENIUS 1950). Soweit sich Inselzellen im Epithel der Gänge oder in örtlicher Beziehung zu diesen finden, hat sie FEYRTER (1938) als „insuläres Gangorgan“ hervorgehoben.

Bei den extrainsulär gelegenen Inselzellen handelt es sich um typische vollwertige Inselzellen mit den gleichen morphologischen und, wie wir neuerdings zeigen konnten, funktionellen Eigenschaften solcher (GAEDE und FERNER 1950). Unter bestimmten experimentellen und pathologischen Bedingungen werden sie zum Ausgangspunkt für die Inselregeneration („Inselpotente Zellen“). Da es sich überwiegend um

A-Zellen handelt und die Umwandlung von A- zu B-Zellen im späteren Leben fraglich ist, wird es verständlich, daß Inselregenerate des späteren Lebens, wie wir sie in Drüsen von Diabetikern in einem hohen Prozentsatz beobachten, vorwiegend aus A-Zellen bestehen. Die Potenz der B-Zellenbildung scheint beim erwachsenen Menschen und manchen Tieren nicht mehr unbeschränkt vorhanden zu sein.

3. Die Selbständigkeit der A- und B-Zellen.

Die Selbständigkeit der beiden Zelltypen in den Inseln ist schon von BENSLEY (1911/12) mit großer Klarheit erkannt worden. Obwohl beide gemeinsam und in engster topographischer Vergesellschaftung die Inseln zusammensetzen, stellen sie zwei verschiedene inkretorische Systeme dar. Dies geht z. B. daraus hervor, daß beide Zelltypen schon in frühester Entwicklung als solche aus den Epithelzellen der primitiven Drüsenschläuche differenziert werden, eine Feststellung, welche nicht ausschließt, daß während der menschlichen Entwicklung ein Teil der B-Zellen durch Umwandlung aus A-Zellen hervorgeht. Auch die Beobachtung, daß durch Alloxan und eine Reihe anderer Substanzen bei bestimmter Dosierung die B-Zellen zerstört, die A-Zellen aber nicht oder nur unwesentlich alteriert werden, beleuchtet ihre Eigenständigkeit.

4. Das quantitative Verhältnis der A- und B-Zellen in den Inseln, insbesondere beim Menschen.

Das normale quantitative Verhältnis der A- und B-Zellen in den LANGERHANSschen Inseln ist für den Menschen und die einzelnen Säugerspecies ebenso wie die Topik und die Verteilungsart beider Zelltypen innerhalb der Inseln charakteristisch. Bei ausgewachsenen Tieren und beim erwachsenen Menschen überwiegen die B-Zellen zahlenmäßig über die A-Zellen. Selbstverständlich ist diese A-B-Relation in den einzelnen Inseln nicht absolut konstant. Man beurteilt ja auch jeweils nur einen Durchschnitt durch eine Insel und nicht den ganzen Zellhaufen. Eine solche Scheibe kann durch das Zentrum durchgehen oder mehr oberflächlich die Insel kappen. Nur sehr selten wird man eine Insel antreffen, in welcher die A-Zellen eindeutig überwiegen. Solche Inseln erweisen sich dann meistens als Ganginseln, für welche das Überwiegen der A-Zellen ja gerade kennzeichnend ist. Gewisse Unterschiede bezüglich der A-B-Relation sind auch in kleinen und großen Inseln vorhanden. In den kleinen Inseln pflegen die A-Zellen relativ etwas zahlreicher zu sein (TERBRÜGGEN 1948).

Im Gegensatz zu einer in gewissen Grenzen schwankenden A-B-Relation in den einzelnen Inseln konnte beim Auszählen einer größeren Zahl von Inseldurchschnitten (50—100 Inseln) an Silberpräparaten leicht festgestellt werden, daß das durchschnittliche Zahlenverhältnis der A-

und B-Zellen beim erwachsenen Menschen weitgehend konstant ist. Es ist um so konstanter, je mehr Inseln ausgezählt werden. Die A-Zellen machen, wie schon erwähnt wurde, rund 20%, die B-Zellen rund 80% aller Inselzellen aus. Diese Resultate sind durch Auszählung von FERNER (1942) und TERBRÜGGEN (1948) erhalten worden. Die möglichen Verschiebungen dieser Durchschnittswerte sind bei normalen Erwachsenen gering. Die Erfahrung lehrt, daß die Zählungen bzw. ihre Ergebnisse um so konstanter sind, je präziser die Differenzierung der Zelltypen ihre Unterscheidung gestattet, also von der Methode abhängig sind. Für Zählungen und quantitative Untersuchungen überhaupt ist die Silbermethode nach GROS-SCHULTZE anderen Färbemethoden, soweit sie bisher zur Anwendung kamen, in der Hervorhebung der A-Zellen überlegen (FERNER 1942, HULTQUIST, DAHLÉN und HELANDER 1948).

Die Zählungen von GOMORI (1941) in menschlichen Inseln, wobei die Zelltypen durch Färbung mit Chrom-Hämatoxylin-Phloxin unterschieden wurden, führten zu dem Ergebnis, daß in der Mehrzahl der Normalfälle die A-Zellen 12%—25% und die B-Zellen 75%—88% ausmachten. Die D-Zellen werden von ihm mit guten Gründen nicht als ein eigener Zelltyp, sondern als Funktionsstadium der A-Zellen aufgefaßt.

Eigene Untersuchungen mit der erwähnten Färbung von GOMORI haben zu der Überzeugung geführt, daß jene erheblichen Schwankungen zum Teil dadurch entstehen, daß die A-Zellen nicht immer mit der gleichen Prägnanz wie in den Silberpräparaten in Erscheinung treten und mit geringerer Genauigkeit erfaßt werden. Bei der Gomorifärbung findet man Inselzellen, deren Zuordnung zu A- oder B-Zellen zweifelhaft ist.

Auch HESS (1946) betont auf Grund seiner ausgedehnten Zählungen beim Menschen, daß die Erfassung der A-Zellen als Silberzellen leicht und der Gesamtdurchschnitt durch eine große Konstanz in der AB-Relation gekennzeichnet sei. Kontrollzählungen ergaben ihm einen durchschnittlichen Fehler von $\pm 10\%$. Obwohl bei den Untersuchungen von HESS ebenfalls die Silbermethode zur Anwendung kam, erhielt er Resultate, welche zwar die erwähnte Konstanz der durchschnittlichen A-B-Relation bestätigten, aber von den Prozentzahlen von FERNER und TERBRÜGGEN abwichen. Nach HESS verhalten sich die A- und B-Zellen in normalen Drüsen beim Erwachsenen wie 1:9, die A-Zellen machen also durchschnittlich nur 10% aus, gegenüber den oben erwähnten eigenen Befunden von 20%.

Da die Silberzellen leicht zählbar sind, dürfte der Unterschied zu Lasten der Art gehen, in welcher die B-Zellen gezählt wurden. Bei den B-Zellen werden die

Tabelle 1.

Autor	A-Zellen	B-Zellen
HESS (1946)	10%	90%
TERBRÜGGEN (1948)	17—25%	75—83%
FERNER (1942)	etwa 20%	etwa 80%
GOMORI (1941) in $\frac{2}{3}$ der Fälle	12—25%	75—88%
GOMORI (1941) in $\frac{1}{3}$ der Fälle	10—40%	60—90%

Tabelle 2. Die quantitative Beteiligung der A- und B-Zellen an der Zusammensetzung der LANGERHANSschen Inseln in der Norm und die Verschiebung der A-B-Relation unter pathologischen Bedingungen.

	Zusammensetzung der Inseln aus		Verhältnis A:B	Extrainsuläre inkretorische Komponente	Methode der Zelldifferenzierung Autoren
	A-Zellen	B-Zellen			
Normaler erwachsener Mensch	etwa 20 % (im Durchschnitt) 10—40 % 10 %	etwa 80 % (im Durchschnitt) 60—90 % 90 %	1:4 (im Mittel) 1:3 bis 1:8 1:9 (im Mittel)	sehr spärlich — —	FERNER 1938, 1942 (Silbermethode) TERBRÜGGEN 1948 (Silbermethode) GOMORI 1941 (Chromhämatoxylin-Phloxin) HESS 1946 (Silbermethode)
Neugeborener (Mensch)	etwa 50 %	etwa 50 %	1:1	reichlich (Inselbildung)	FERNER 1938, HESS 1946 (Silbermethode) FERNER u. STOCKENIUS 1950 (Chromhämatoxylin-Phloxin)
10jähriges Kind <i>Diabetes mellitus</i> (Mensch)	relativ oder absolut vermehrt	relativ oder absolut vermindert, in extremen Fällen von kindlichem Diabetes fehlend	1:2,5 1:1 bis 1:2 immer unter 1:3 (TERBRÜGGEN 1948) etwa 1:1	Hyperplasie des „insulären Gangorganes“ (A-Zellen) ?	TERBRÜGGEN 1948 (Silbermethode) FERNER 1939, 1942 HESS 1946 V. MEYENBURG 1946 TERBRÜGGEN 1947, 1948 GOMORI 1941, Chromhämatoxylin-Phloxin
Alloxandibabetes	50—60 % erhalten, daher relativ vermehrt	40—50 % geschwunden (toxische Nekrose)	—	?	DUNN 1947 BAYLEY 1947 u.a. } Chromhämatox.-Phloxin nach GOMORI CREUTZFELDT 1949 (Silbermethode)
Hypophysendiabetes Hund (permanent)	erhalten	stark vermindert, geschädigt	—	?	RICHARDSON (1939/40) HAM u. HAIST (1941) } Chromhämatoxylin-Phloxin nach GOMORI
Inseladenom	einzelne	Masse der Adenomzellen hochaktive Riesen-B-Zellen	—	—	—

Inseln in einem Adenompankreas	vermehrte, etwa 40 % (kompensat. gegen Adenom)	vermindert, etwa 60 %	1:1,5	Hyperplasie des „insulären“ Gangorgans (A-Zellenkom- pensation gegen Adenom?)	HULTQUIST TERBRÜGGEN 1948 (Silbermethode) FERNER
Inseln in einem durch Gangverlegung skle- rosierten Pankreas	vermindert	vermehrte	1:4,3 1:5,8 bis 1:8, 1:10	?	TERBRÜGGEN 1948 (Silbermethode)

Kerne gezählt und es ist nicht ausgeschlossen, daß HESS durch die Betätigung der Mikrometerschraube, die er ausdrücklich erwähnt, mehr B-Zellenkerne herausfokussiert hat und daher mehr B-Zellen erhalten hat. Für diese These scheint mir auch seine Abb. 2 zu sprechen, in welcher eine Insel eines Diabetikers mikrophotographisch festgehalten ist, die laut Unterschrift im Schnitt 88 A-Zellen und 156 B-Zellen aufweisen soll. Prüft man die Abbildung, dann zeigt sich aber, daß doch ganz augenscheinlich die A-Zellen überwiegen. Bei der Differenz der Zählungen von HESS scheint also die Ursache in der Art der Auszählung zu liegen, bei der eine gewisse Subjektivität nicht zu vermeiden sein dürfte.

Fassen wir die Ergebnisse der bisherigen Zählungen der Zelltypen in den Inseln von Normalfällen, die von verschiedenen Autoren im Durchschnitt erhalten wurden, zusammen, so ergibt sich eine nicht unbefriedigende Übereinstimmung der Werte, welche um 20 % A-Zellen und 80 % B-Zellen schwanken (s. Tabelle 1).

Es wurde kein Fall eines normalen Erwachsenen gefunden, bei welchem die A-Zellen zahlenmäßig die B-Zellen übertroffen hätten. Ein Überwiegen der A-Zellen über die B-Zellen wird immer als ein Zeichen für eine pathologische Situation gewertet werden können, allerdings nur, wenn sie einen Erwachsenen betrifft.

In der Tabelle 2 sind die von den einzelnen Autoren erhaltenen Ergebnisse der A-B-Relation in den Inseln von Normalfällen erwachsener Menschen und beim Neugeborenen, sowie die charakteristische Verschiebung dieser Relation beim menschlichen Diabetes, bei experimentellen Diabetesformen und in Bauchspeicheldrüsen von Inseladenomfällen zusammengestellt.

Für die hormonelle Situation des Kohlenhydratstoffwechsels bedeutet die normale A-B-Relation bei physiologischer normaler Stimulierung des A-Zellensystems eine ausgeglichene Balance. Jede wirklich signifikante Verschiebung im Verhältnis der A- und B-Zellen hat ganz offensichtlich eine Störung im Kohlenhydratstoffwechsel zur Folge, gleichgültig, ob diese Veränderung durch eine absolute Vermehrung der A-Zellen bei quantitativ unverändertem B-Zellensystem unter irgendwelchen Einflüssen eingetreten ist, oder etwa dadurch, daß die an sich

normale Menge von A-Zellen durch das Verschwinden der B-Zellen etwa im Gefolge einer Alloxanvergiftung relativ überwiegt.

Die Balance kann aber auch dadurch gestört sein, daß auch bei normaler A-B-Relation das A-Zellensystem durch extrapankreatische Faktoren (Hypophysenvorderlappen, Nebennierenrinde, Schilddrüse) stimuliert wird und rein funktionell überwiegt.

Das Umgekehrte, eine Störung der Balance durch numerisches und funktionelles Überwiegen der B-Zellen liegt beim Hyperinsulinismus infolge eines oder mehrerer Inseladenome vor, welche praktisch ausschließlich aus hochaktiven und durch ihre besondere Größe ausgezeichneten B-Zellen bestehen, deren Volumen ein mehr- bis vielfaches normaler B-Zellen ausmacht. A-Zellen werden nur ganz vereinzelt in Inseladenomen in der Nähe ihres „Stieles“ gefunden. Die Vermehrung der A-Zellen in Bauchspeicheldrüsen mit Inseladenomen kann als Kompensationsbestrebung gegen den Hyperinsulinismus aufgefaßt werden.

Die Einpflanzung mehrerer Bauchspeicheldrüsen mit intaktem Inselapparat bei einem Versuchstier, etwa einem Hund, führt zu keinem Hyperinsulinismus und zu keiner Änderung der Blutzuckerhöhe, und zwar deswegen, weil beide Systeme sich in richtiger Relation, wenn auch auf einer quantitativ höheren Basis, wiederum die Waage halten.

5. Das „Zellbild“ der Inseln bei einigen Säugern, insbesondere den Laboratoriumstieren.

Unter dem „Zellbild“ der LANGERHANSschen Inseln soll das quantitative Verhältnis der A- und B-Zellen, sowie ihre Verteilung und ihre Topik innerhalb der Inseln verstanden werden. Dieses „Zellbild“ der Inseln ist für manche Tierart so charakteristisch, daß es dem Kenner eine Diagnose der Tierspecies nur aus dem Inselbild gestattet.

Es dürfte einleuchten, daß im Hinblick auf den funktionellen Antagonismus die Berücksichtigung und Differenzierung beider Zelltypen die Voraussetzung für experimentelle Untersuchungen am Inselnsystem und die Beurteilung ihrer quantitativen Relation unter normalen und experimentellen Bedingungen ist. Sie ist entscheidender als die Bewertung des Inselgesamtvolumens bzw. -gewichtes. Alle Ergebnisse, die sich mit der Feststellung einer Vermehrung, Verminderung, Vergrößerung, Verkleinerung der Inseln im ganzen ohne Berücksichtigung des Zellbildes begnügten, sind in dieser Hinsicht ergänzungsbedürftig.

In jedem Falle muß man beim Beginn der Experimente das normale „Zellbild“ der Inseln bei dem herangezogenen Versuchstier kennen, um gegebenenfalls als Folge des Experimentes etwa aufgetretene quantitative Verschiebungen und Änderungen des Zellbildes feststellen zu können. Dies ist eine unabdingbare Voraussetzung, da es sich erwiesen hat, daß das Zellbild der Inseln bei den einzelnen Säugerspecies überaus

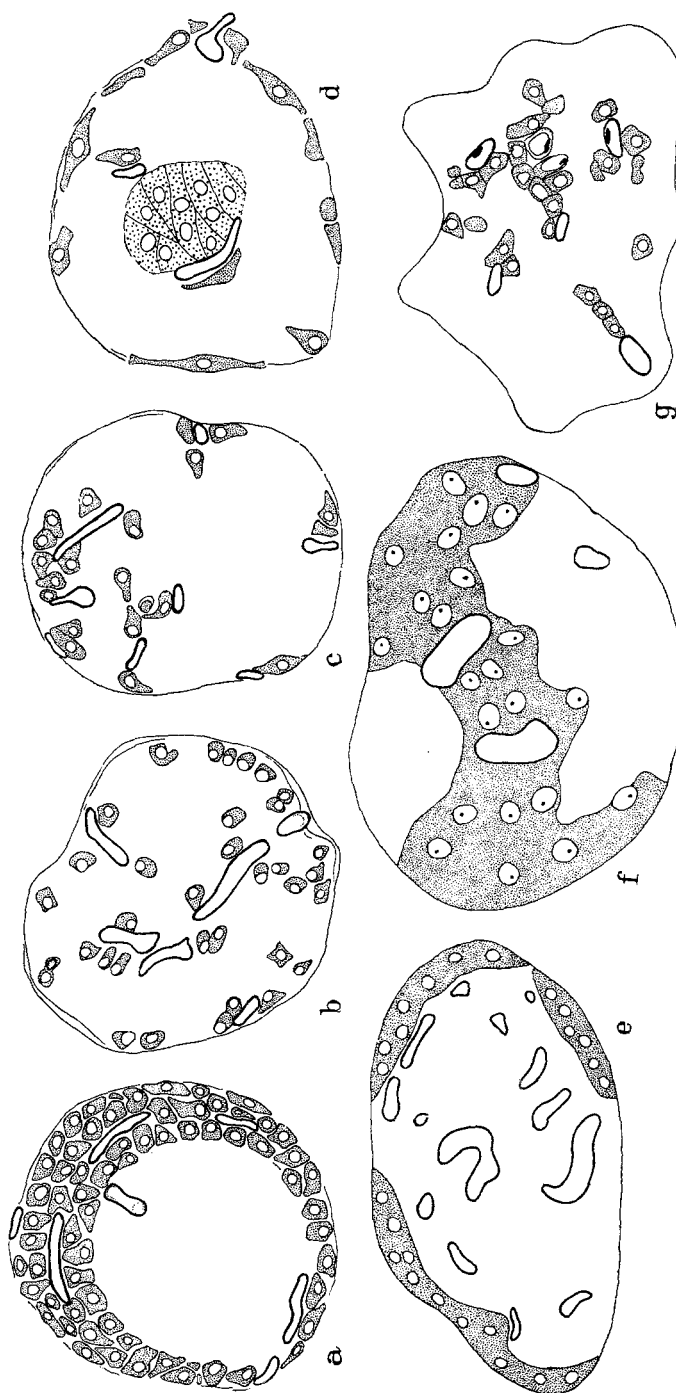


Abb. 3a—g. Beispiele für das unterschiedliche Zellbild der Inseln beim erwachsenen Menschen, Kind und Neugeborenen, sowie einigen Säugern, insbesondere solchen, die häufig zu Experimenten herangezogen werden (halbschematisch). Beachte die Menge, die Topik und die Anordnung der A-Zellen (punktiert). a *Neugeborenes Kind*: Mantelinsel mit exzentrisch liegendem B-Zellenkern im Inneren der Insel und A-Zellenmantel. b *4jähriges Kind*: Zahlreiche A-Zellen an der Peripherie der Inseln und im Inneren an den Capillaren. c *Erwachsener*: Anordnung der A-Zellen ähnlich der des Kindes, jedoch relativ zu den B-Zellen merklich vermindert. d *Pferd*: Spindelförmige A-Zellen vorwiegend an der Peripherie, im Zentrum ein von B-Zellen umgebener solider Komplex von besonderen, pigmentierten Inselzellen. e *Katte*: A-Zellen nur peripher als lückenhafte Randschale. f *Meerschweinchen*: A-Zellen in Strängen längs der Capillaren, im Inneren und an der Peripherie. g *Hund*: A-Zellen vorwiegend im Inneren der Inseln verstreut an den Capillaren.

verschieden ist, worüber bislang nur vereinzelte Angaben (THOMAS, GOMORI), aber keine systematischen Untersuchungen vorliegen.

Generell ist zu erkennen, daß sich die A-Zellen auf das engste an die Capillaren halten, so daß jede A-Zelle zumindest mit einer Fläche an eine Capillare angelagert ist, was in keiner Weise für alle B-Zellen gelten kann, die auch zu soliden Haufen zusammengelagert sein können. Besonders A-zellenreiche Inseln weisen daher auch einen auffallend engmaschigen Capillarknäuel auf und haben oft eine charakteristische Zellanordnung in zweizeiligen Bändern (s. Abb. 13). Inseln mit wenig A-Zellen und überwiegend B-Zellen sind kompakt mit wenig Capillaren.

Einige Beispiele für das Zellbild der Inseln einzelner Säuger, insbesondere solcher, die häufig zu experimentellen Untersuchungen herangezogen werden, sollen hier demonstriert werden (Abb. 3). Es ist nicht ausgeschlossen, daß das unterschiedliche Zellbild einen der Gründe für die so außerordentlich verschiedene Reaktion einzelner Säugerspecies auf Maßnahmen, welche zur Erzeugung von experimentellem Diabetes zur Anwendung kommen, darstellt.

Beim erwachsenen *Menschen* liegen die A-Zellen in den Inseln mehr oder weniger einzeln an den Capillaren im Inneren und an der Peripherie (Abb. 1 und 3). Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Hund, Katze, Kaninchen und anderen Säugern.

In der Fetalzeit hat man die noch diffus verstreuten Inselzellen von den bereits konfigurierten Inseln zu unterscheiden (FERNER und STOECKENIUS 1950). Hier überwiegt die extrainsuläre Komponente quantitativ über die Inseln. Beim Fetus und beim Neugeborenen repräsentieren die Inseln den Typus der „Mantelinsel“, d. h. die A-Zellen umgeben in ein- oder mehrschichtigen Mänteln einen zentralen Haufen von B-Zellen (Abb. 3). Die definitiven LANGERHANSschen Inseln, welche erst viele Monate nach der Geburt auftreten, bieten ein ganz anderes Zellbild als die Mantelinseln und unterscheiden sich auch in der A-B-Relation grundsätzlich. Die A-Zellen sind in den Mantelinseln gleich zahlreich wie die B-Zellen oder gar in der Überzahl.

Bei der ausgewachsenen *Ratte* bilden die A-Zellen einen lückenhaften, stellenweise aber mehrschichtigen peripheren Mantel um einen großen B-Zellhaufen. Im Inneren der Inseln kommen A-Zellen in der Regel auch an den Capillaren nicht vor (Abb. 3 und 4).

Beim *Meerschweinchen* ist die Anordnung der beiden Zelltypen und das Zellbild überhaupt wiederum ein ganz anderes. Kleine Inseln bestehen in der Regel nur aus B-Zellen. Mittlere und größere Inseln zeigen eine Verteilung der Zelltypen derart, daß die A-Zellen die Capillaren als einschichtiges, nicht vollkommen geschlossenes Röhrensystem begleiten, auf Schnitten daher sowohl im Inneren der Inseln, als auch da und dort an der Oberfläche gefunden werden (Abb. 5). Die Areale

zwischen den A-Zellen nehmen dann in kompakten nicht capillarisierten Komplexen die deutlich kleineren B-Zellen ein, welche nur in geringerem

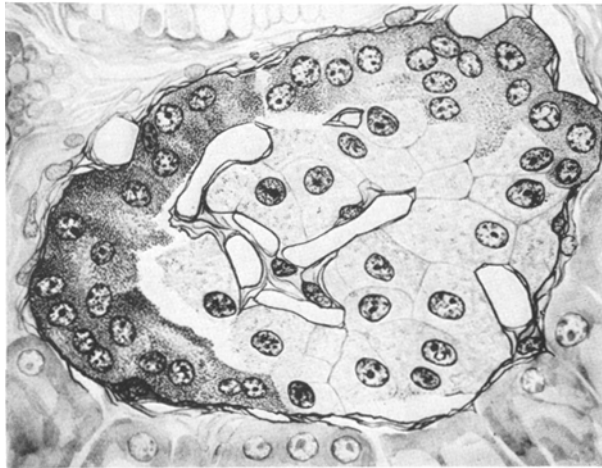


Abb. 4. Zellbild einer LANGERHANSschen Insel von der Ratte. Am Rand rotgranulierte A-Zellen, hell B-Zellen. Azanfärbung.

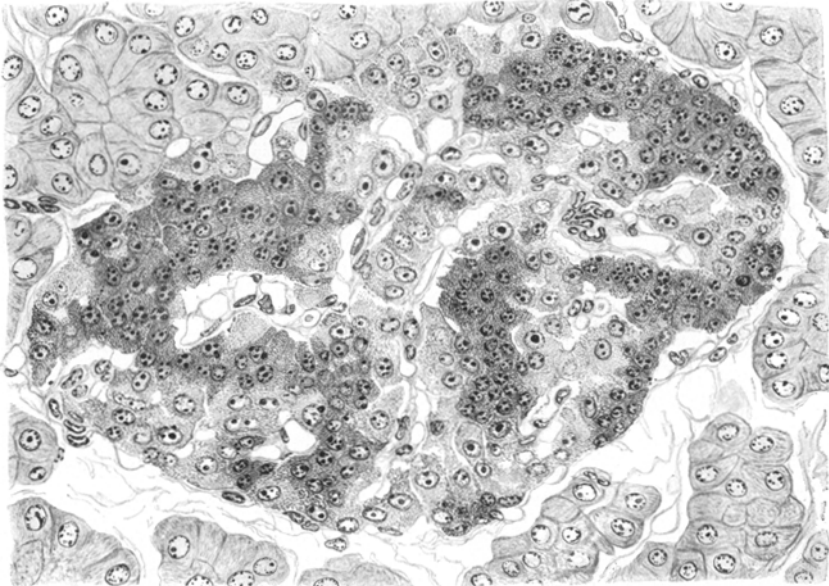


Abb. 5. LANGERHANSsche Insel vom Meerschweinchen, Azanfärbung, Zeichnung. Beide Zelltypen sind granuliert, die A-Zellen erscheinen heller, die B-Zellen dunkler.

Maße mit den Capillaren in direkten Kontakt treten. Die A-Zellen sind im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den meisten anderen Säugern deutlich größer als die B-Zellen. Ihre Kerne sind bläschenförmig oval und

chromatinarm. Die B-Zellenkerne sind kugelig, kleiner und chromatinreicher. Diese Kerneigenschaften zeigen nur die Inseln des Meerschweinchens, bei den anderen Species und beim Menschen ist es umgekehrt, die B-Zellenkerne sind etwas größer und bläschenförmig, die A-Zellenkerne dichter und dunkler, wenn überhaupt Unterschiede bestehen.

Ich möchte hier einfügen, daß es nicht ausgeschlossen ist, daß die röhrenförmige Umscheidung der Capillaren durch A-Zellen in den Meerschweincheninseln der Grund dafür sein könnte, daß die Tiere nicht alloxandibetisch werden und auch nach hohen Alloxandosen immer nur einige Inseln oder Teile solcher Schädigungen der B-Zellen aufweisen. Da das Alloxan aus den Capillaren die A-Zellschicht passieren

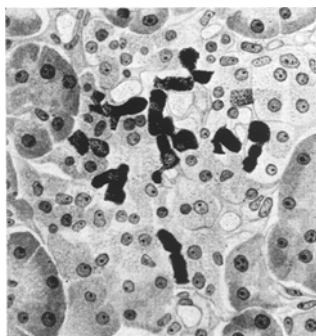


Abb. 6.
LANGERHANSsche Insel vom Hund.
A-Zellen als Silberzellen schwarz.

muß, kann es auf diesem Wege durch die reduzierenden Kräfte der A-Zellen inaktiviert werden. Nur dort, wo die B-Zellen direkt an Capillaren grenzen, hätte das Alloxan einen direkten Angriffspunkt und könnte in einem umschriebenen Areal einen Teil der Inseln zerstören. Eine ähnliche Topik liegt in den fetalen Inseln vor. Es ist bekannt, daß junge Tiere ebenfalls nicht oder nur mit sehr hohen Dosen alloxandibetisch zu machen sind.

Beim *Hund* liegen die A-Zellen mehr oder weniger als Einzelzellen an den Capillaren innerhalb der Inseln verstreut (Abb. 6). Eine vorwiegende Lagerung in der Peripherie ist nicht festzustellen. Die A-Zellen machen beim Hund nach den Zählungen von THOMAS (1937/38) etwa 20%, nach den Zählungen von CREUTZFELDT (1949) 11—12% der Inselzellen aus.

Besondere Verhältnisse liegen beim *Pferd* vor. Das Zellbild der Inseln hat WOLTER (1950) studiert und beschrieben. Es ergab sich dabei, daß entgegen der Auffassung von THOMAS (1937/38) und GOMORI (1939) die meist auffallend langgestreckten und spindelförmigen A-Zellen in der Peripherie der Inseln und an den Capillaren im Inneren gelagert sind, ihre Topik und Verteilung also den Verhältnissen beim Menschen und anderen Säugern weitgehend entspricht. Im Zentrum besonders der größeren Inseln findet sich aber außerdem ein Haufen besonderer pigmentierter Inselzellen, wie solche bei anderen Tieren bisher nicht beobachtet wurden (Abb. 7). Die zentralliegenden pigmentierten Inselzellen werden von THOMAS und GOMORI als A-Zellen angesehen. Schon die solide Packung der pigmentierten Inselzellen steht zum Postulat der engen Capillarbeziehung der A-Zellen in Widerspruch, außerdem sind sie nicht versilberbar. Die wirklichen A-Zellen hatten sich den genannten

Untersuchern der Beobachtung bei den Färbemethoden entzogen, welche von ihnen zur Anwendung kamen. Die zentralen pigmentierten Inselzellen beim Pferd sind keine A-Zellen, über ihre Bedeutung ist nichts bekannt.

Schon aus diesen wenigen Beispielen und Abbildungen dürfte hervorgehen, daß bezüglich der Topik und des Zahlenverhältnisses der A- und B-Zellen in den Inseln bei jenen Säugern, welche in erster Linie zu Versuchszwecken herangezogen werden, z. B. bei Hund, Ratte und

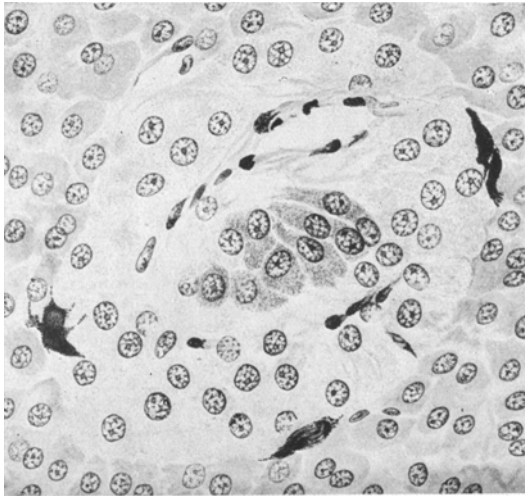


Abb. 7. LANGERHANSsche Insel vom Pferd mit zentralen pigmentierten Inselzellen. A-Zellen schwarz als Silberzellen an der Peripherie. Die B-Zellen hell.

Meerschweinchen, ganz außerordentlich unterschiedliche Verhältnisse sich vorfinden. Sie warnen davor, Befunde von einer Tierart auf die andere zu übertragen und geben eine Erklärung für die sehr unterschiedlichen Reaktionsweisen der Versuchstiere im Hinblick auf Maßnahmen, welche zur Erzeugung experimenteller Diabetesformen zur Anwendung kommen.

6. Die Funktion der B-Zellen: Insulinquelle.

Nach dieser kurzen Charakteristik der cytologischen und architektonischen Verhältnisse in den Inseln erhebt sich die Frage, mit welcher Berechtigung wir den beiden Zelltypen die bereits mehrfach erwähnte verschiedene Funktion zuschreiben und auf welchen Wegen wir zu dieser Überzeugung gelangt sind.

Daß das B-Zellensystem die Quelle des Insulins sei, ist schon länger vermutet worden und unterliegt heute keinem Zweifel mehr. War schon der Nachweis der starken Verminderung der B-Zellen beim menschlichen Diabetes eine starke Stütze dafür, so erbrachte das morphologische

Bild der Inseln beim Alloxandibabetes das letzte Glied für den Schluß der Beweiskette. Nach der Zerstörung der B-Zellen tritt ein permanenter Diabetes auf. Mit dem Verschwinden der B-Zellen geht die Abnahme des Insulingehaltes der Bauchspeicheldrüse parallel, obwohl die A-Zellen unverändert erhalten sind.

Zahlreiche Experimente haben den Nachweis erbracht, daß der Insulingehalt des Pankreas unter verschiedenen experimentellen Bedingungen in sehr enger Beziehung zur Dichte bzw. Quantität der Körnchen in den B-Zellen steht (BEST, CAMPBELL, HAIST und HAM, 1942). Sind die B-Zellen mit Körnchen vollgestopft, dann ist der Insulingehalt der Gesamtdrüse hoch. Haben die B-Zellen ihre Körnchen verloren und erscheinen nur wenig, locker oder gar nicht granuliert, dann ist der Insulingehalt der Gesamtdrüse extrem niedrig.

Die Körnelung, die bei Färbung mit Chrom-Hämatoxylin (GOMORI 1941) besonders schön zur Darstellung kommt, hat also direkt etwas mit dem Insulin selbst zu tun, welches normalerweise in Körnchenform in den B-Zellen gespeichert wird. Bei maximalem Insulinbedarf wird es ausgeschüttet, die Neuproduktion vermag dann offenbar nicht in gleicher Weise Schritt zu halten. Die B-Zellen verarmen dann progressiv an ihren spezifischen Körnchen, welche unter extremen Bedingungen schließlich ganz verschwinden können. Derartige Ursachen für eine exzessive Ausschüttung von Insulin sind z. B. massive Zufuhr von Glucose, hohe und langdauernde Gaben von Hypophysenvorderlappenextrakten, kohlenhydratreiche Diät bei Tieren oder partielle Pankreatektomie. Die B-Zellen werden völlig entleert und hell. Sie sind nicht mehr granuliert. Bis zu diesem Stadium ist der Zustand reversibel, d. h. bei Wegfall der Noxen kommt es zu einem Wiederauftreten der Körnchen, weiter zur Herstellung des normalen Inselbildes überhaupt und des normalen Insulingehaltes der Gesamtdrüse. Beim Fortbestand des gesteigerten Insulinbedarfs nach völliger Entleerung der B-Zellen kommt es offenbar infolge einer Überanstrengung und Erschöpfung der B-Zellen zur hydropischen Degeneration, zur Destruktion und schließlich zum Verschwinden der B-Zellen oder eines Teiles derselben überhaupt.

Der Nachweis, daß die Dichte der Granulierung der B-Zellen direkt proportional der Insulinmenge der Gesamtdrüse ist und unter Umständen einen Maßstab für das Verhältnis der Insulinabgabe bzw. den Insulinverbrauch und die Insulinneubildung darstellt, verleiht systematischen Untersuchungen über das Ausmaß und die Dichte der Granulierung der B-Zellen bei menschlichen Normalzellen und bei Diabetikern ein gewisses Interesse.

Die Granulierung der B-Zellen ist auch bei normalen Menschen nicht gleich. Manchmal sind 80—90% der B-Zellen einer Insel ganz von Körnchen vollgestopft, in anderen Fällen ist die Körnelung weniger vollständig.

Von GOMORI (1941) werden 3 Grade bzw. Formen der Verminderung des Körnchengehaltes in den B-Zellen der Inseln rein oder in Kombination vorkommend unterschieden:

1. Die diffuse Degranulation. Die β -Granula in den B-Zellen sind zwar spärlicher als normal, aber gleichmäßig über den ganzen Zelleib verteilt.

2. Die diskontinuierliche Degranulation. Viele B-Zellen einer Insel sind beinahe vollständig oder ganz degranuliert, sie erscheinen daher hell. Andere über die ganze Insel regellos verstreute Zellen sind aber dicht granuliert und erscheinen in den Gomori-Präparaten dunkel.

3. Die Randstellung der β -Granula. Die β -Granula finden sich lediglich in dem den Capillaren anliegenden Teil des Zelleibes, nur eine Seite der Zelle erfüllend. Haufen von B-Zellen imponieren dann bei schwacher Vergrößerung als blasse, dunkelblau umrandete Felder entsprechend der Capillaranordnung.

Der Umstand, daß die Inseladenome, welche die Zustandsbilder des perniziösen Insulinismus (KATSCHE 1949) bedingen, praktisch ausschließlich aus hochaktiven Riesen-B-Zellen und Extrakte aus solchen Tumoren hochinsulinhaltig (über 200 Einheiten je Gramm) sind, spricht ebenfalls zwingend für die B-Zellen als der Quelle des Insulins.

7. Die Funktion der A-Zellen: Glukagonquelle.

Anhaltspunkte für die Bedeutung und über die funktionelle Leistung der A-Zellen waren schwieriger zu erhalten. Sie haben zu manchen Theorien Anlaß gegeben. Es hat auch nicht an Untersuchungen gefehlt, die sich speziell bemühten, Licht in diese Frage zu bringen. Viele Mitteilungen hielten indessen einer Nachprüfung nicht stand und haben sich daher auch nicht befruchtend auswirken können.

Von BENSLEY und WOERNER (1938) ist ein wäßriger, insulinfreier A-Zellen-extrakt hergestellt worden, der Versuchstieren in Dauerinfusion verabreicht wurde und zum Glykogenverlust der Leber und zur Leberverfettung geführt hat. Die Untersucher legten das Hauptgewicht auf die Leberverfettung und schlossen, daß die A-Zellen mit der Produktion eines den Fettstoffwechsel des Organismus regulierenden Hormons in Beziehung stünden. Vielleicht wären die Dinge bereits damals in der Richtung der heutigen Entwicklung gelenkt worden, wenn sie ihr Augenmerk und das Gewicht auf den Glykogenverlust der Leber gelegt hätten.

WOHLGEMUTH und KOGA (1923) nahmen im Pankreas die Bildung zweier Hormone („Aktivatoren“) an, deren eines den Glykogenaufbau in der Leber, deren anderes den Glykogenabbau regulieren sollte.

Ich selbst habe 1942 unter dem Einfluß von BÜRGER schon auf die Möglichkeit hingewiesen, daß die A-Zellen mit der Bildung des blutzuckererhöhenden Glukagons in Zusammenhang stehen könnten (FERNER 1942b), und auch YOUNG (1946) hält es für denkbar, daß die A-Zellen einen „kontrainsulären“ Wirkstoff produzieren. Doch waren für alle diese Vermutungen zunächst schlüssige Beweise nicht beizubringen.

Bis zu diesem Zeitpunkt ließ sich mit Sicherheit bezüglich der Funktion der A-Zellen auf Grund der Experimente und des Inselbefundes beim menschlichen Diabetes nur eine negative Feststellung machen, nämlich die, daß die A-Zellen mit der Insulinbildung und -abgabe

nichts zu tun haben können (FERNER 1938, 1942). Sie wurden deswegen als „ruhende“ Inselzellen angesehen. Indessen konnte die funktionelle Abtrennung der A-Zellen von der Insulinproduktion allein nicht befriedigen. Es drängte sich immer wieder die Frage auf, ob ihnen nicht doch eine aktive Leistung zukäme, und wie eine solche zwingend und einwandfrei nachgewiesen werden könnte. Legte doch schon der so auffallend hohe Gehalt von Ascorbinsäure die Wahrscheinlichkeit einer Hormonsynthese in den A-Zellen im besonderen Maße nahe. Mit der Entdeckung der Möglichkeit, das B-Zellensystem durch Alloxan elektiv auszuschalten und das A-Zellensystem allein zu erhalten, war der experimentellen Forschung ein neuer Weg eröffnet worden, der sich uns in folgender Versuchsanordnung erfolgreich und in seinen Resultaten als zwingend erwies (GAEDE, FERNER und KASTRUP 1950).

Bei einem Hund wurden die Ausführungsgänge des Pankreas zunächst mit der Absicht unterbunden, dadurch das exokrine Parenchym, vor allem die Drüsendstücke zur Atrophie zu bringen. Die LANGERHANSschen Inseln erleiden keine Schädigung, wie auch aus der menschlichen Pathologie hinlänglich bekannt ist. Nach etwa 10 Wochen konnte der weitgehende Untergang des exokrinen Anteiles der Drüse erwartet werden. Nun erhielt das Versuchstier in einem 2. Akt dreimal in Abständen von einer Woche je eine sicher diabetogene Dosis Alloxan intravenös verabreicht, womit die völlige Zerstörung und der Schwund der B-Zellen erreicht und durch die histologische Untersuchung auch erwiesen wurde. In dem verbleibenden etwa bleistiftgedicken, bindegewebigen Pankreasstrang sind neben unbedeutenden atrophischen Resten von exokrinem Gewebe nur noch entsprechend kleinere, allein aus A-Zellen bestehende Inseln übriggeblieben. Die aus solchen Drüsen gewonnenen Extrakte waren nach dem Schwund der B-Zellen verständlicherweise praktisch insulinfrei, enthielten aber einen den Blutzucker steigernden Wirkstoff, das Glukagon, je Gewichtseinheit in einem gegenüber der intakten Drüsen vermehrten Masse.

Der hyperglykämisierende Wirkstoff konnte nur aus den A-Zellen stammen, da außer Bindegewebe ein anderes Parenchym in der Drüse nicht mehr vorhanden war.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen, deren Ergebnisse im April 1949 publiziert wurden¹, erhielten wir Kenntnis von Arbeiten, welche die gleiche Materie betrafen (HEARD und Mitarbeiter 1948, SUTHERLAND und DE DUVE 1948).

Insbesondere SUTHERLAND und DE DUVE (1948) waren auf dem Wege chemischer Analysen mit einer etwas geänderten Versuchsanordnung zu den gleichen Ergebnissen gelangt. Sie engten zunächst die Herkunft des glykogenolytisch-hyperglykämisierenden Faktors dahingehend ein, daß er aus den Inseln stammen müsse, da seine Konzentration in den verschiedenen Abschnitten des Hundepankreas der Verteilung der Inseln entsprach. Im Schwanzteil war die höchste, im Duodenallappen die geringste Konzentration vorhanden. Weiter sprach für die Herkunft der Inseln die hohe Konzentration dieses Faktors im fetalen Kalbs-

¹ FERNER, H.: Vortrag am Anatomenkongreß in Bonn, April 1949. Ref. Anat. Nachr. 1, 84 (1950). — GAEDE, K.: Dtsch. Ges. inn. Med., 55. Kongr., Wiesbaden 1949, S. 646.

pankreas, in welchem das exokrine Gewebe gegenüber den Inseln massenmäßig gering ist und weiter der Umstand, daß in Drüsen, welche nach Gangunterbindung sklerosiert waren, die Konzentration des Faktors je Gewichtseinheit zugenommen hatte, er daher nur aus den Inseln stammen konnte.

Daß das glykogenolytisch-hyperglykämisierende Prinzip nicht den B-Zellen der Inseln entstammt, wurde dann durch die alloxanverursachte Zerstörung der B-Zellen bewiesen. Danach trat eine Verminderung in der Konzentration dieses Prinzips *nicht* ein.

Im Vergleich zu unseren Untersuchungen ergibt sich methodisch der Unterschied, daß die amerikanischen Forscher die Herkunft des blutzuckersteigernden Faktors der Bauchspeicheldrüse den A-Zellen *per exclusionem* zuschreiben, während er von uns direkt durch gleichzeitige Ausschaltung von exokrinem Parenchym und B-Zellen aus dem histologisch erwiesener Massen nurmehr A-Zellen enthaltenden Pankreasrest gewonnen und nachgewiesen wurde.

Die Formulierung von SUTHERLAND und DE DUVE, daß der glykogenolytisch-hyperglykämisierende Faktor aus den A-Zellen der Inseln stamme, ist in dieser ausdrücklichen Beschränkung auf die Inseln allerdings insofern ungenau, als sie die extrainsuläre Komponente des Inselsystems, die überwiegend aus A-Zellen besteht, völlig außer acht lassen. Glukagon ist aber auch in den Gängen und im exokrinen Parenchym außerhalb der Inseln infolge der dort vorkommenden A-Zellen vorhanden, wie wir an Hand des isolierten Gangsystems der Pferdebauchspeicheldrüse zeigen konnten (GAEDE und FERNER 1950). Aus diesen Gründen wird man besser von einem A-Zellensystem der Bauchspeicheldrüse sprechen müssen, das wohl beim normalen erwachsenen Menschen, nicht aber etwa beim Keimling und Kleinkind in seiner überwiegenden Hauptmasse sich in den Inseln findet.

9. Glukagonproduzierende Zellen (A-Zellen) auch außerhalb des Pankreas in der Magen-Darmschleimhaut des Hundes?

Das Vorkommen von glukagonhaltigen Zellelementen in den Gängen des Pankreas, welche auch als Silberzellen den A-Zellen in den Inseln völlig identisch sind, schlägt vielleicht eine Brücke zu einer Entdeckung von SUTHERLAND und DE DUVE, daß nämlich das glykogenolytisch-hyperglykämisierende Prinzip in bemerkenswert hoher Konzentration auch in den oralen drei Vierteln der Magenschleimhaut des Hundes und in geringerer Konzentration auch im Dünndarm nachzuweisen sei. Die Aktivität der aus der Magenschleimhaut gewonnenen Extrakte betrug immerhin je Gewichtseinheit etwa die Hälfte der Aktivität vom Pankreasgewebe. Geringere Mengen waren auch in der Duodenal- und Ileumschleimhaut enthalten. Bei der Ratte wurden im großen und ganzen die gleichen Resultate erzielt. Hingegen bewirkten Extrakte aus der Magenschleimhaut anderer Säuger (Schwein, Rind, Schaf) merkwürdiger-

weise keine vermehrte Glykogenolyse aus Leberschnitten, waren also nicht glukagonhaltig.

Der Nachweis des hyperglykämisierenden Faktors auch außerhalb des Pankreas in Teilen der Magen- und Darmschleimhaut könnte zunächst zu der Vermutung Anlaß geben, daß es sich um ein allgemeineres, vielen Geweben zukommendes Prinzip und damit nicht wirklich um ein Hormon im strengen Sinne handelt. Dem ist aber nicht so. Extrakte aus allen anderen Organen und Geweben ergaben absolute negative Resultate, z. B. Extrakte aus Speicheldrüsen, Ösophagus, Dickdarm, Trachea, Gallenblase, Leber, Niere, Milz, Skelettmuskel, Herz, Lunge, Gehirn, Blutzellen und den übrigen endokrinen Drüsen.

Wie ist nun das Vorhandensein eines hyperglykämisierenden Prinzips vornehmlich in der Schleimhaut des Magens im geringeren Maße im Duodenum und Ileum zu beurteilen?

Die Magen-Darmschleimhaut enthält in der Tat, wie längst bekannt ist, Zellen, die nach dem Versilberungsverfahren von GROS-SCHULTZE geschwärzt werden, jedoch sind diese Zellen keineswegs einheitlicher Natur und die Silberschwärzung allein erlaubt nicht, sie mit den Silberzellen des Pankreas zu identifizieren. Man wird vielmehr mit spezifischen Methoden nach den vermutlich in der Fundusschleimhaut des Hundes und der Ratte vorhandenen A-Zellen bzw. solchen entsprechenden Elementen suchen müssen, womit wir zur Zeit beschäftigt sind. Die Dinge liegen im Magen verwickelter; als besondere Elemente des Magen-Darmkanals kennen wir die enterochromaffinen oder basalgekörnten Zellen, die ebenfalls mit der GROS-SCHULTZE-Methode geschwärzt werden, deren Nachweis aber elektiv nur mit einer anderen spezifischen Silbermethode nach MASSON-HAMPERL möglich ist. Durch die MASSON-HAMPERLSche Methoden werden die A-Zellen im Pankreas nicht geschwärzt. Auch durch ihre Fluoreszenzeigenschaften und die Chromierbarkeit ihrer Körnchen sind die basalgekörnten Zellen von den A-Zellen unterschieden.

Behandelt man Schnitte der Magenschleimhaut des Hundes (Fundus und Corpus) mit der Silbermethode von GROS-SCHULTZE, so finden sich tatsächlich zahlreiche „Silberzellen“ in der basalen Hälfte der Schleimhaut zwischen den übrigen Epithelzellen der Magendrüsen, während sie in der lumenseitigen Hälfte der Schleimhaut praktisch fehlen. In jedem Gesichtsfeld können bei Immersionsvergrößerung (Ok. 10mal, $\frac{1}{12}$ Ölimmersion) 15—30 „Silberzellen“ gezählt werden, während unter gleichen Bedingungen nur 1—2 nach MASSON-HAMPERL versilberte Zellen im Gesichtsfeld angetroffen werden.

Die „Silberzellen“ der Magenschleimhaut liegen im Epithelverband der Magendrüsen zwischen den Hauptzellen und sind gleichmäßig und dicht von geschwärzten Körnchen erfüllt. Die „Silberzellen“ sind bedeutend kleiner als die übrigen Zellen der Magendrüsen, rundlich-oval

oder seltener pyramidenförmig und dann mit der Spitze das Lumen erreichend. Ihre Kleinheit verdanken sie ihrer geringeren Protoplasma-masse, während die Kerne sich in der Größe wenig von den anderen Epithelzellen unterscheiden.

Es ist durchaus denkbar, daß wir in den nach GROS-SCHULTZE versilberbaren Zellen in der Magenschleimhaut die Produzenten des von SUTHERLAND und DE DUVE hier nachgewiesenen glykogenolytisch-hyperglykämisierenden Faktors zu sehen haben. Daraus folgte, daß die A-Zellen des Inselsystems bei Hund und Ratte nicht allein auf das Pankreas und seine Ausführungsgänge beschränkt sind, sondern in nicht zu vernachlässigender Quantität vor allem in der Magenschleimhaut, in geringerem Maße auch im Dünndarm vorkommen, was genetisch keineswegs unvorstellbar wäre. Beim pankreatektomierten Hund ist zwar das A-Zellen- und B-Zellensystem des Pankreas ausgeschaltet, nicht aber das A-Zellensystem des Magen-Darmtraktes, das nur als hyperglykämisierender Faktor ohne Insulingegenspieler wirksam ist. Es steht unter der stimulierenden Wirkung der Hypophyse. Nach Hypophysektomie (HOUSSAY-Hund) wird der Diabetes milder.

10. Das Inselsystem als Regulator der Blutzuckerhöhe.

Für die funktionelle Leistung des Inselsystems der Wirbeltiere ergibt sich, daß dieses sich aus zwei cytologisch und färberisch differenzierbaren Zelltypen zusammensetzt, welche im Hinblick auf Leberglykogen und Blutzuckerhöhe antagonistisch wirkende Hormone produzieren. Die A-Zellen sind die Quelle des Glukagons von MURLIN und BÜRGER und die B-Zellen die des Insulins. Das Glukagon hat die Tendenz, durch Glykogenolyse in der Leber den Blutzucker zu erhöhen, das Insulin, durch Glykogenaufbau ihn zu erniedrigen. Soweit kann an einem Antagonismus kaum gezweifelt werden.

Schon primär wohnt demnach der Bauchspeicheldrüse ohne Heranziehung exopankreatischer Faktoren die Potenz inne, den Blutzucker unmittelbar im Sinne von Spiel und Gegenspiel zu regulieren. Das Glukagon tritt in vielem an jene Stelle, welche bisher das Adrenalin einnehmen mußte. Es läßt sich zeigen, daß beide Systeme in die Kette der inkretorischen Organe eingefügt sind, welche an ihnen, vornehmlich am A-Zellensystem, stimulierend angreifen, offensichtlich aber nur über den Inselapparat und nicht unter Umgehung desselben einzugreifen vermögen.

Bei hypophysenlosen Hunden, welche zum hypoglykämischen Schock neigen und die hochinsulinempfindlich sind, wird nach MARKS auch nach kleinsten Insulindosen der erniedrigte Blutzuckerspiegel nicht mehr korrigiert, obwohl die Leber reich an Glykogen ist und das

Adrenalinsystem keine Insuffizienz zeigt. Adrenalin ist nicht oder kaum merklich wirksam. Es ist also nicht der wahre Antagonist, welcher nach der Hypophysenentfernung fehlt. Adrenalininjektionen führen trotz großer Glykogenreserven der Leber zu keiner nennenswerten Steigerung der Blutzuckerhöhe. Das fehlende Hormon ist das Glukagon, dessen Quelle durch die nach Hypophysektomie fehlende A-Zellenstimulierung abnimmt oder sogar versiegt (s. S. 418).

Sieht man aber den Endeffekt, so ist die Vorstellung von BÜRGER (1950) sehr einleuchtend, daß beide Pankreashormone synergisch „in der Richtung einer Steigerung und Beschleunigung des Kohlenhydratumsatzes“ wirken. „Das Glukagon mobilisiert die Kohlenhydrate in der Leber und führt zur Hyperglykämie. Es stellt die Glucose bereit, die in der Peripherie mit Hilfe des Insulins verbraucht wird.“ Ganz sicher erwiesen ist meines Erachtens ein solcher peripherer Synergismus aber noch nicht, da auch ein Antagonismus in der Peripherie zumindest nicht ausgeschlossen ist.

Was hat nun unter den gewonnenen Aspekten die beim Diabetes im Pankreas vorliegende Hyperplasie des A-Zellensystems bei gleichzeitiger Verminderung des B-Zellensystems funktionell für den Kohlenhydratstoffwechsel zu bedeuten? Es dürfte klar sein, daß die Verschiebung ein Überwiegen des hyperglykämisierenden Prinzipes zur Folge haben muß. Damit ist ein Schlüssel gegeben, der für den Kohlenhydratstoffwechsel im allgemeinen und die inkretorische Theorie der Pathogenese des menschlichen Diabetes im besonderen manches eröffnet, was bisher nicht oder nur mit recht komplizierten Konzeptionen zu erklären war.

II. Der Diabetes mellitus und seine Manifestation am Inselsystem.

1. Die Cytologie des Inselsystems beim Diabetes mellitus.

Man mag den Diabetes auffassen, einordnen oder bezeichnen wie immer, als Regulations- oder Stoffwechselkrankheit, oder als pluriglanduläre Störung des endokrinen Systems, eines hat sich bei allen Formen des Diabetes, dem menschlichen und dem experimentellen, seitdem wir gelernt haben, das Zellbild der Inseln zu differenzieren, als spezifische gemeinsame Veränderung des Inselsystems herausgestellt: Beim Diabetes ist schließlich das Zellbild der Inseln in signifikanter Weise auf die Seite der glukagonproduzierenden A-Zellen verschoben, welche relativ oder absolut vermehrt sind, während die B-Zellen als die Insulinbildner immer absolut vermindert oder überhaupt praktisch geschwunden sind. Es wird dadurch eindrucksvoll dokumentiert, daß das Pankreas im Mittelpunkt des Geschehens beim Diabetes steht. Die Ursachen können verschiedene sein, der Effekt am Inselsystem ist immer der gleiche: Reduktion oder völliges Verschwinden der B-Zellen,

Erhaltenbleiben oder sogar Vermehrung der A-Zellen. Beim menschlichen Diabetes betrifft die Vermehrung der A-Zellen grundsätzlich alle Inseln in der Bauchspeicheldrüse, wenn auch beim einzelnen Diabetesfall der Grad dieser Vermehrung ungleich ist. Jeder permanente Diabetes, auch der experimentelle, ist mit einer entsprechenden Verschiebung der A-B-Relation verbunden.

a) *Die LANGERHANSschen Inseln beim Diabetes mellitus des Menschen.* Die Verschiebung der A-B-Relation in den Inseln der Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern läßt sich histologisch durch die Hervorhebung der A-Zellen als Silberzellen auch am gewöhnlichen Sektionsmaterial dokumentieren (FERNER 1939, 1942).

Die Abb. 8 zeigt zum Vergleich oben eine Insel von einem Normalfall und unten eine solche von einem 6jährigen Diabetiker. Die A-Zellen sind von geschwärzten Körnchen erfüllt und erscheinen daher als schwarze Areale, die B-Zellen sind hell geblieben. Die überwiegende Zusammensetzung der Insel des Diabetikers aus A-Zellen gegenüber den normalen Verhältnissen mit nur spärlichen Silberzellen ist ohne weiteres erkennbar. Die Silberzellen beherrschen die dia-

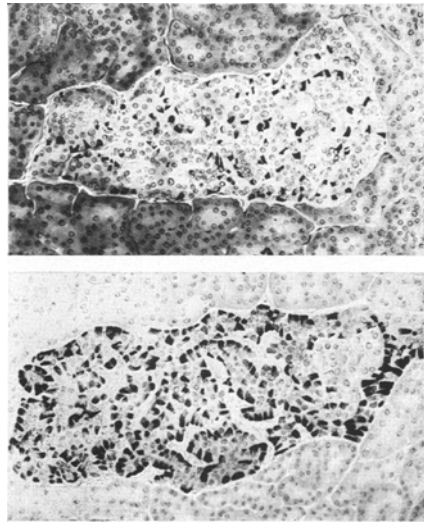


Abb. 8. Vergleich des Zellbildes der LANGERHANSschen Inseln von einem Normalfall (oben) und einem 6jährigen Diabetiker (unten). Silbermethode (vgl. Abb. 10).

betische Insel und überwiegen zahlenmäßig bei weitem. Charakteristisch ist auch die Gefäßarchitektur der diabetischen Insel, welche zu einer bandförmigen Gliederung der A-Zellenstränge Veranlassung gibt. Die A-Zellenvermehrung geht mit einer Verdichtung des Capillarknäuels der Insel einher, da jede A-Zelle einer Capillare angelagert ist. Am rechten Pol der diabetischen Insel ist ein kompakter B-Zellenhaufen erkennbar.

Hier ist der Hinweis angebracht, daß nicht etwa eine einzelne Insel mit einem extremen Überwiegen der A-Zellen ausgesucht wurde, sondern daß alle Inseln ein gleichartiges Bild zeigen, wovon die Übersicht bei schwacher Vergrößerung einen Eindruck zu vermitteln vermag (Abb. 9). Die Inseln sind zahlreich im ganzen Pankreas und bestehen aus zweireihigen A-Zellenbändern. Die längliche Insel rechts unten entspricht der Insel in der Abb. 8 unten. Es scheint auch, daß die A-Zellen bei Diabetikern durchschnittlich größer sind als in den

Inseln von Normalfällen (Abb. 8). Das Übergewicht der A-Zellen ist allerdings nicht bei allen Diabetikern in einem so starken Maße ausgesprochen, immer aber ist die Verschiebung auf die A-Zellenseite signifikant. Die Vermehrung der A-Zellen ist beim menschlichen Diabetes zumindest in der Mehrzahl der Fälle eine absolute, d. h. im diabetischen Pankreas sind insgesamt mehr A-Zellen als im normalen vorhanden.

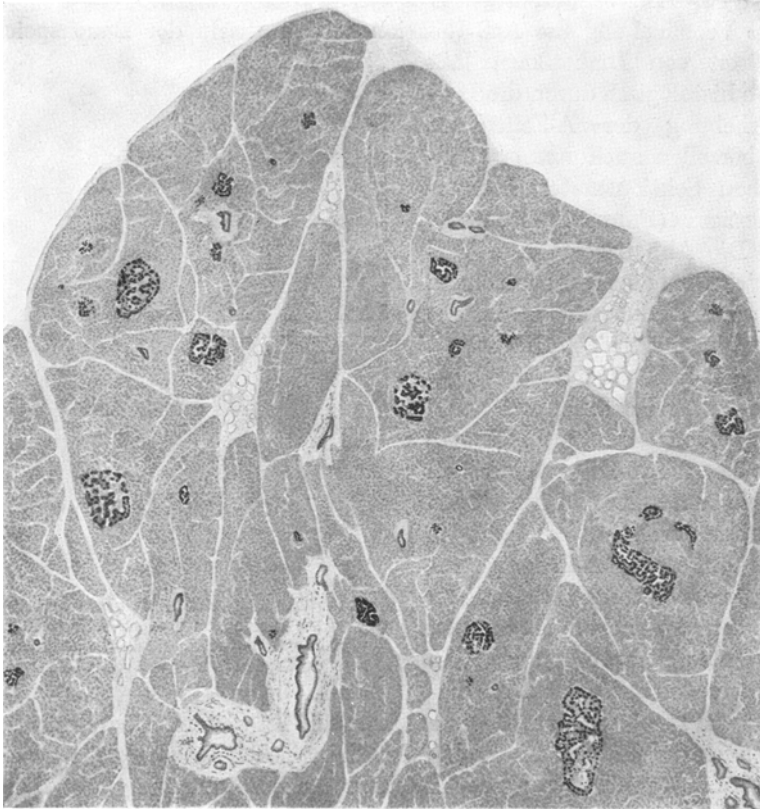


Abb. 9. Überwiegende Zusammensetzung der Inseln aus Silberzellen (A-Zellen) bei einem 6jährigen diabetischen Kind. Übersichtsbild, vgl. dazu Abb. 1 u. Abb. 8 oben.
Vergr. etwa 25 mal.

Nach HESS (1946), welcher diese Beobachtungen nachuntersuchte und in vollem Umfang bestätigte, ist die durch Auszählen leicht zu ermittelnde A-B-Relation, an etwa 20—30 Inseln durchgeführt und den normalen Werten gegenübergestellt, für den Diabetes mellitus des Menschen hochpathognomonisch und erlaubt die Diagnose „Diabetes“ aus dem histologischen Inselbild mit großer Sicherheit zu stellen, nicht zuletzt deswegen, weil sich Übergangsdiagramme zwischen Normalfällen und Diabetesfällen niemals ergeben haben: „Daß der diabetische

Diagrammtyp einer relativ stabilen Einstellung entspricht, zeigt sich im Fehlen jedes Übergangsdiagrammes vom normalen zum diabetischen Typ“ (Abb. 10).

Zu grundsätzlich gleichen Ergebnissen einer deutlichen Verschiebung der A-B-Relation zugunsten der A-Zellen kam auch TERBRÜGGEN (1947, 1948). Er fand das Verhältnis von A:B beim Diabetiker wie 1:1 bis 1:2, immer aber unter 1:3 gegenüber den normalen Werten von 1:4 bis 1:5. Darüber hinaus hat er zeigen können, daß auch die Inselzellen in hyalinisierten und sklerosierten Inseln von Diabetikern, soweit solche vorhanden sind, die gleiche Verschiebung auf die A-Zellenseite aufweisen.

Auch GOMORI (1941) analysierte das Verhältnis der beiden Zelltypen bei Diabetikern. Er fand es in einem Teil der Fälle niedriger als bei Nichtdiabetikern im Sinne einer Verschiebung auf die A-Zellenseite, aber die geringe Zahl seiner Fälle erlaubte es ihm nicht, allgemeine Schlüsse zu ziehen. Von seinen 7 untersuchten Fällen zeigten 4 eine sehr starke Vermehrung der A-Zellen. Es verhielten sich A:B wie 1:0,74; 1:0,76; 1:0,83; 1:1,4. Die A-Zellen machten also in den ersten 3 Fällen etwa 57% aus. Die restlichen 3 Diabetesfälle von GOMORI bewegten sich nach dessen Angaben in den Grenzen des normalen Durchschnittes. B-Zellen waren auch in teilweise hyalinisierten Inseln vorhanden. Die D-Zellen fanden sich in normaler Anzahl.

b) *Die extrainsuläre Komponente des Inselsystems in der Bauchspeicheldrüse beim Diabetes mellitus.* Nicht weniger eindrucksvoll als die regelmäßige Verschiebung der A-B-Relation in den Inseln ist indessen oft auch die Reaktion der extrainsulären Komponente des Inselsystems beim Diabetiker. Während wir, wie oben ausgeführt wurde, im Pankreas des normalen Erwachsenen nach Inselzellen außerhalb der Inseln suchen müssen, zeigen Drüsen von Diabetikern häufig eine mächtige Wucherung

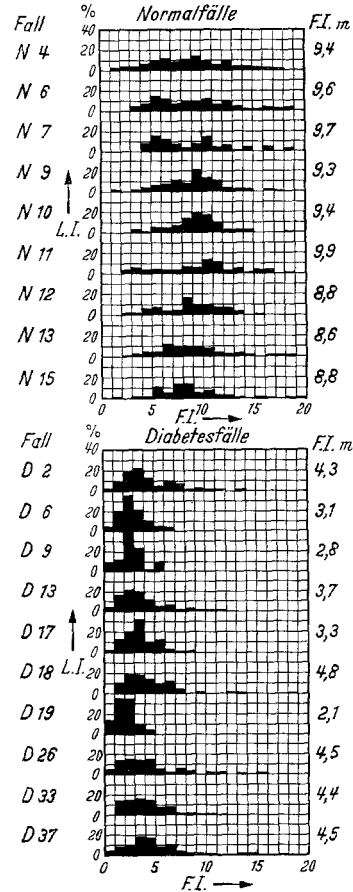


Abb. 10. Diagramm von W. Hess zur Demonstration des Zahlenverhältnisses der A-Zellen und B-Zellen in Normalfällen und bei Diabetikern. Die Vermehrung der A-Zellen bei den Diabetikern äußert sich in einer Linksverschiebung des Gipfels und der ganzen Kurve.

oder Hyperplasie des A-Zellensystems, sowohl des insulären Gangorgans, als auch eine Vermehrung der intra- und interacinär gelegenen A-Zellen. Es sind dies jene umfangreichen Zellkomplexe, welche von früheren Untersuchern als „Inselregenerate“ und als „rudimentäre“ Inseln bezeichnet wurden und zum Bilde der Insulinmangelkrankheit nicht passen wollten. Auch WEICHELBAUM hat eine Regeneration von Inseln besonders aus dem Gangsystem in mehr als der Hälfte aller Fälle beobachtet. Es handelt sich aber eben nicht um eine Vermehrung der LANGERHANSschen Inseln sondern, wie die spezifischen Färbemethoden erweisen, um eine

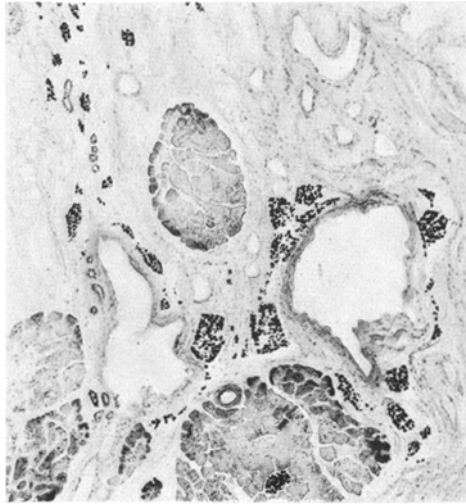


Abb. 11. A-Zellenhyperplasie des insulären Gangorgans in der Bauchspeicheldrüse eines Diabetikers. „Inselregenerate“. Versilberung, schwache Vergrößerung.

Wucherung nur der einen hyperglykämisierenden Komponente, nämlich der A-Zellen. Da B-Zellen, wenn überhaupt, in den „regenerierten Inseln“ nur in verschwindender Menge enthalten sind, spielen diese Inseln für die Insulinbildung gar keine Rolle, eine um so größere als Bildner eines hyperglykämisierenden Prinzipes.

Die Abb. 11 veranschaulicht zwei größere Gangquerschnitte mit hyperplastischen insulärem Gangorgan bei ganz schwacher Vergrößerung. Die Wucherungen und die daraus hervorgegangenen Ganginseln bestehen ausschließlich aus A-Zellen, welche als Silberzellen schwarz zur Darstellung gekommen sind. Es handelt sich um normales Sektionsmaterial, d. h. um einen Fall, der erst 2 Tage post mortem sezirt wurde, so daß das Epithel der Gänge nicht mehr erhalten ist. Die A-Zellen sind aber quantitativ auch nach dieser Zeit noch in befriedigender Weise darstellbar, womit der besondere Vorzug der Silbermethode gegenüber allen anderen Färbeverfahren zum Ausdruck kommt. Auch die Silberzellen im Bereich der Drüsenendstücke innerhalb eines Gesichtsfeldes sind erheblich vermehrt.

c) *Kritik zur WEICHSELBAUMSchen Lehre über das spezifische Substrat des Diabetes an den LANGERHANSschen Inseln.* Es ist hinlänglich bekannt, daß von WEICHSELBAUM (1908) und seiner Schule, von KRAUS (1929) und einer Reihe anderer Untersucher als spezifisches Substrat des Diabetes Veränderungen an den Inseln uneinheitlicher Art, wie hydropische Degeneration der Inselzellen, Hyalinisierung, Bindegewebsvermehrung, celluläre Infiltration und Atrophie der Inseln beschrieben wurden, welche eine Erklärung für das Insulindefizit abgeben sollten. Es wird hier keineswegs geleugnet, daß in diesem Sinne mehr oder weniger veränderte Inseln bei vielen Diabetesfällen nachzuweisen sind, auch wird zugegeben, daß sie in Drüsen von Diabetikern häufiger sind und ausgedehnter als in Normalfällen. Doch betreffen diese Veränderungen immer nur einen Teil der Inseln, während die Mehrzahl meist keine Veränderungen aufweist. Fälle, in denen Inseln des ganzen Pankreas total verändert sind, sind äußerst selten. Etwa $\frac{1}{4}$ aller Diabetesfälle, insbesondere die schwersten kindlichen, zeigen aber an den Inseln überhaupt keine Veränderungen im Sinne von WEICHSELBAUM. Die Formulierung von HESS (1946): „Wir können uns nicht mehr darüber täuschen, daß wir sie (nämlich die WEICHSELBAUMSchen Veränderungen) in einem beträchtlichen Teil klinisch sicherer Diabetesfälle vermissen, bei einer noch größeren Zahl von Fällen jedoch vorfinden, ohne daß ein Diabetes bestanden hätte“, ist das Ergebnis der Untersuchungen einer großen Zahl von Pathologen mit klangvollen Namen. Es hat nicht verhindern können, daß die meisten Lehrbücher die Lehre von WEICHSELBAUM auch heute noch mitschleppen und mit ihr einen Irrweg beschreiten, der am wesentlichen vorbeigeht und den Fortschritt erschwert. WARREN (1938) kennzeichnet die Situation mit folgenden Worten: „Cases of diabetes absolutaly identical with one another from the clinical standpoint show no evidence of structural disease in the islands of LANGERHANS in one instance, and show marked injury of various types in others.“

Daß die geschilderten Inselveränderungen immer nur einige Inseln betrafen und andererseits bei Tierexperimenten die Entfernung von $\frac{5}{6}$ der Gesamtdrüse noch keinen Diabetes zur Folge hatte, ist ein weiterer Grund dafür, sie nicht für das Entscheidende zu halten. Das gleiche gilt für die Verminderung der Inselzahl. Unter diesen Umständen mußte bei völlig übereinstimmender Symptomatologie die Unmöglichkeit der Homologisierung der Inselveränderungen beim menschlichen Diabetes und den experimentellen Formen des Diabetes um so rätselhafter erscheinen.

Das spezifische Substrat des menschlichen Diabetes am Inselsystem, welches das System als Ganzes betrifft, in allen Fällen signifikant ist und eine Homologisierung der Inselveränderungen des menschlichen Diabetes mit den experimentellen Diabetesformen gestattet, ist die

von mir im Jahre 1939 zuerst mitgeteilte Vermehrung der A-Zellen und die Verminderung der B-Zellen beim Diabetes (FERNER 1939, 1942, GOMORI 1941, HESS 1946, v. MAYENBURG 1946, TERBRÜGGEN 1947, 1948 u. a.). Untersuchungen, welche die Verschiebung der A-B-Relation beim Diabetes nicht bestätigen, sind bis heute nicht bekannt geworden.

Auch beim experimentellen Diabetes (Alloxan-, Hypophysen-, Schilddrüsen-, Nebennierendiabetes) liegt infolge des Verschwindens der B-Zellen die gleiche Verschiebung der Balance immer dann vor, wenn der Diabetes manifest geworden ist (Abb. 12). Auch hier betrifft die Verschiebung das Inselssystem als Ganzes und ist nicht etwa auf einzelne Inseln beschränkt.

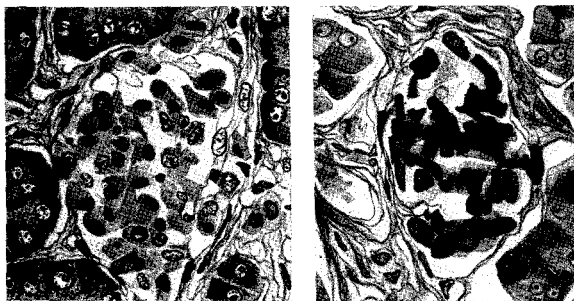


Abb. 12. Inseln von einem alloxandiabetischen Hund. Links Hämatein-Eosinfärbung, rechts Silberimprägnierung zum Nachweis, daß die Inseln praktisch nur aus A-Zellen bestehen. Vgl. mit einer normalen Insel, Abb. 6.

Bemerkenswerterweise bestehen, wie die Abb. 13 zeigt, die im Sinne von WEICHELBAUM sklerotisierten Inseln beim Diabetiker gar nicht aus insulinproduzierenden B-Zellen, sondern überwiegend aus glukagonproduzierenden A-Zellen. Jene Veränderungen von WEICHELBAUM können daher gar nicht die inhibierenden Faktoren für die Insulinproduktion sein. Im übrigen erscheint es äußerst fraglich, ob die Teilhyalinisierung einer Insel oder die pericapilläre Vermehrung des Bindegewebes (Sklerosierung) der Inseln ein unbedingter Beweis für eine verminderte Hormonbildung oder erschwerte Hormonabgabe von seiten der noch vorhandenen Inselzellen sei. Zumindest ist ein solcher Beweis nie erbracht worden. Sehen wir doch in hochaktiven insulinproduzierenden Inseladenomen öfters mächtige hyaline Massen und das Bindegewebe des Stroma in den Adenomen hyalin entartet auftreten.

Was bedeutet nun die Hyperplasie des A-Zellensystems beim Diabetes in funktioneller Hinsicht? Sie bedeutet das Überwiegen des glykogenolytisch-hyperglykämisierenden Faktors der Bauchspeicheldrüse über ein reduziertes Insulinsystem. Letzten Endes liegt also beim Diabetes im Pankreas selbst die hyperglykämisierende Ursache. Dafür sprechen die Resultate der Totalexstirpation des Pankreas bei Diabetikern ganz unzweifelhaft, welche anders gar nicht zu erklären sind.

Diabetiker, welche vor der Operation 100 E Insulin benötigten, kamen nach der Pankreatektomie mit 40 E aus (Fälle der Mayo-klinik, zitiert nach FRANK 1949). Da durch die Entfernung des Pankreas die noch vorhandenen B-Zellen in Wegfall gekommen sind, wäre danach sogar ein weiterer Anstieg des Insulinbedarfes zu erwarten gewesen. Entscheidend aber machte sich die Ausschaltung des A-Zellensystems bemerkbar, so daß es nach der Entfernung des Pankreas nicht zu einer Erhöhung, sondern zu einer sehr starken Senkung des Insulinbedarfes gekommen ist. Der gleiche Effekt ist bei alloxandiabetischen Tieren nach Pankreatektomie festgestellt worden.

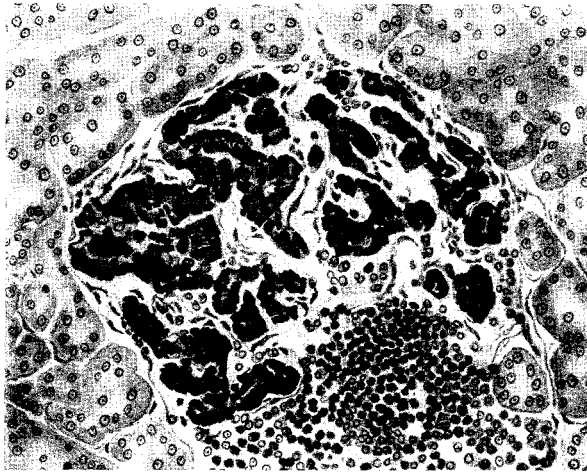


Abb. 13. „Inselsklerose“. Die Insel besteht gar nicht aus B-Zellen, also Insulinlieferanten, sondern aus A-Zellen!, welche Glukagon produzieren.

d) *Das gemeinsame Substrat an den Inseln bei den ausgebildeten experimentellen Diabetesformen und der Vergleich mit dem Diabetes des Menschen.* Im Prinzip den Veränderungen des Inselsystems beim menschlichen Diabetes völlig entsprechend, liegt auch bei allen experimentellen Formen des Diabetes im ausgebildeten permanenten Stadium eine Verschiebung des Verhältnisses der A- und B-Zellen auf die A-Zellen-seite vor. Die Vermehrung der A-Zellen ist eine relative, da die B-Zellen vermindert oder praktisch geschwunden, die A-Zellen aber unverändert erhalten oder in einzelnen Fällen sogar vermehrt sind (FERNER 1948). So verschieden auch die Ursache für die Schädigung und Zerstörung der B-Zellen bei den verschiedenen Formen des experimentellen Diabetes sein mag, im Endeffekt ist das Resultat das gleiche und nur in dem Ausmaß der Erhaltung eines Teiles der B-Zellen variierend. Das gemeinsame Substrat, die Verschiebung auf die Seite der A-Zellen, jenes Zelltyps, welcher ein hyperglykämisierendes Prinzip produziert, erklärt auch die weitgehende gemeinsame Symptomatologie aller dieser Diabetesformen.

Beim Alloxandiabetes bewirkt das Alloxan in diabetogener Dosis verabreicht die Zerstörung und den Schwund des B-Zellensystems. Die A-Zellen bleiben erhalten, unter Umständen sind sie sogar vermehrt. Der Hypophysendiabetes wird dann permanent, wenn ein großer Teil der B-Zellen, wie angenommen wird durch Überanstrengung, irreversibel geschädigt ist und untergeht, während das A-Zellensystem unverändert bleibt oder nur Zeichen einer Funktionssteigerung (Degranulierung) erkennen läßt.

Auch alle anderen Diabetesformen z. B. nach partieller ausgiebiger Pankreatektomie, der Schilddrüsendiabetes usw. zeigen als Substrat die gleiche relative Zunahme der A-Zellen infolge der Verminderung oder des Schwundes der B-Zellen.

III. Die Beziehungen der Hypophyse zum Inselsystem und deren Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes.

1. Das alphacytotrope (diabetogene) Prinzip der Hypophyse als Stimulator der A-Zellen und Ursache der Hyperglykämie.

Daß die Hypophyse einen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat, ist der Klinik aus der nicht seltenen Kombination von Hypophysenerkrankungen und Diabetes mellitus schon seit langem bekannt. Aus einer Zusammenstellung von BORCHARD (1908) über 176 Fälle von Akromegalie geht hervor, daß in 35% mindestens zeitweise Zucker ausgeschieden wurde. DAVIDOFF und CUSHING (1927) finden bei 100 selbst beobachteten Fällen von Akromegalie in 12% einen echten Diabetes und in weiteren 25% eine Glucosurie (zitiert nach FRANK, 1949).

Experimentell zeigten schon JOHNS, O'MULVENNY, POTTS und LAUGHTON (1927), daß nach Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakten Hyperglykämie, Glucosurie und Polyurie auftraten.

Durch tägliche massive Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakt, wochenlang in steigender Menge verabreicht, konnte YOUNG (1937) einen permanenten Diabetes erzeugen. Umgekehrt wurde ein bestehender pankreatopriver Diabetes durch Hypophysenentfernung gemildert (HOUSSAY und BIASOTTI 1930). Diese Beobachtungen führten zu der Vorstellung, daß vom Hypophysenvorderlappen ein diabetogenes Prinzip produziert und abgegeben wird.

Das diabetogene Prinzip scheint zum Wachstumshormon in einer sehr engen Beziehung zu stehen. Darauf weist schon der akromegalische Diabetes hin, noch mehr aber, daß beim Embryo und Kind, also in den Wachstumszeiten die A-Zellen im Pankreas quantitativ so eindrucksvoll überwiegen, daß Beziehungen zwischen Wachstumshormon, A-Zellensystem und diabetogenem Faktor, der geradezu als alphacytotroper präzisiert werden kann, durchaus nahegelegt werden.

Das absolute und relative Überwiegen der A-Zellen in der Embryonal- und Kinderzeit ist das anatomische Substrat für die großen Zucker-

mengen, die gerade während der starken Wachstumsphasen bereitgestellt werden müssen. Der Zucker wird aber offenbar in der Peripherie so rasch verbraucht, daß der Blutzucker beim Neugeborenen und Kind physiologischerweise erheblich niedriger ist als beim Erwachsenen. Der Blutzucker des neugeborenen Kindes beträgt etwa 60 mg-%. Während der Periode der ersten Streckung vom 3.—6. Lebensjahr steigt er rasch auf 85—90 an und fällt in der darauffolgenden ersten Fülle bis etwa zum 10. Lebensjahr auf 80—85 wieder ab, um mit der zweiten Streckung mit dem 12. und 13. Lebensjahr neuerdings auf 95 anzusteigen (ADAM 1947). Der Blutzucker erfährt also eine Erhöhung in den Streckungsphasen und eine Verminderung in der Füllezeit. WEISSE (1949) hat eine Zusammenstellung von 68 Diabetesfällen bei Kindern gegeben und ist dem Alter nachgegangen, in welchem der Diabetes erstmalig auftrat. Es zeigt sich, daß die meisten Diabetesfälle in den Streckungsperioden, d. h. in den Zeiten des steilen Blutzuckeranstieges manifest geworden sind. PRIESEL und WAGNER (1930) fanden eine deutliche zweigipfelige Kurve mit Spitzen im 3. und 13. Lebensjahr, also am Beginn und am Ende der Streckungsphasen. Man muß in Analogie zu den Versuchen mit Hypophysenvorderlappenextrakten an wachsenden Hunden (YOUNG) vielleicht daran denken, daß es in diesen Fällen zu einer Störung der Harmonie der beiden eng verbundenen Faktoren, des Wachstumshormons und des alphacytotropen Faktors und zu einer Wirkungsdissoziation gekommen ist.

Es liegen jedoch auch Hinweise dafür vor, daß ein Teil der Wirkung des alphacytotropen Prinzipes der Hypophyse nicht direkt, sondern über andere endokrine Drüsen stimulierend auf das A-Zellensystem einwirkt.

Der Einfluß der Nebennieren auf die Genese des Diabetes soll daraus hervorgehen, daß die Entfernung der Nebennieren einen bestehenden Diabetes mildert. Umgekehrt können Nebennierenrindensubstanzen Hyperglykämie und Glucosurie bewirken, wenn sie Ratten in ausreichender Menge verabreicht wurden (INGLE). Aber man kann auch auf diese Weise keinen permanenten Diabetes erzeugen, da die Symptome nach dem Absetzen der Injektionen verschwinden. Ähnliche Wirkungen sind bei Ratten auch mit adrenocorticotropen Hypophysenextrakten erzielt worden, welche ebenfalls nur einen temporären, insulinresistenten Diabetes hervorriefen (INGLE). Die Insulinresistenz der Hyperglykämie deutet auf eine Stimulierung der A-Zellen und auf eine gesteigerte Tätigkeit hin.

In anderer Weise ist der diabetogene Effekt nach Verabreichung von Östrogenen, der bei gleichzeitiger Überfütterung bei Ratten erzielt wurde, zu beurteilen. Dieser und die Beobachtung, daß Östrogene die Insulinmenge bei diabetischen Patienten zu reduzieren erlauben, widersprechen sich nur scheinbar. In den Östrogenen haben wir ein Prinzip vor uns, welches vielleicht auf die B-Zellen unmittelbar, nicht über eine Funktionssteigerung der A-Zellen, anfachend wirkt. Eine solche

Funktionssteigerung der B-Zellen kann bei gleichzeitiger Überfütterung ebenfalls zur Erschöpfung führen. Es käme darin auch der sonst bekannte Antagonismus zwischen Keimdrüsen (B-Zellenstimulator) Hypophyse (A-Zellenstimulator) zum Ausdruck.

Da beim experimentellen Diabetes eine Verminderung oder sogar ein Schwund an normal funktionierenden B-Zellen zu verzeichnen ist und alle Diabetesformen durch Insulininjektionen gebessert werden können, schließt HAIST (1949) daraus, daß der Diabetes durch ausreichende Vermehrung des insulinproduzierenden Gewebes im Pankreas geheilt werden könnte. Aber gerade wenn man an das hyperplastische A-Zellensystem im menschlichen Pankreas und seine aktive hyperglykämisierende Funktion denkt, erkennt man, daß es mit der Vermehrung der B-Zellen allein nicht getan wäre. Sie müßte mit einer gleichzeitigen Verminderung des A-Zellensystems bzw. einer Dämpfung seiner Funktion parallel gehen. Es ließe sich denken, daß die Auffindung einer Substanz, die, ähnlich wie das Alloxan auf das B-Zellensystem, eine elektive Wirkung auf die A-Zellen entfalten würde, den Beginn einer kausalen Diabetestherapie bedeuten könnte.

2. Die morphologischen Veränderungen der Inseln unter dem Einfluß der Hypophyse unter extremen experimentellen Bedingungen.

a) *Die Inseln beim Hund nach Zufuhr großer Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakten. Der Hypophysendiabetes.* Nur die tägliche, mehrere Wochen lang fortgesetzte Zufuhr eines geeigneten Hypophysenvorderlappenextraktes in großen Dosen vermochte beim Hund und bei der Katze einen permanenten Diabetes zu erzeugen (YOUNG 1937), welcher unbegrenzt nach Aufhören der Injektionen bestehenblieb. Als Ursache dieses permanenten Hypophysendiabetes konnten RICHARDSON und YOUNG (1938) Schädigungen der LANGERHANSschen Inseln nachweisen, welche auch von anderen Untersuchern beim Hund bestätigt wurden.

Warum bei jungen Hunden ein Hypophysendiabetes nicht erzeugt werden kann, bleibt zunächst ungeklärt. Es dürfte dieses Phänomen mit der besonderen Situation des Inselsystems während des Stadiums der noch nicht abgeschlossenen Inselentwicklung zusammenhängen und berührt die Frage der Transformation von A-Zellen in B-Zellen, die während der Entwicklung und der frühen Jugend erfolgen kann, später aber nicht mehr möglich zu sein scheint.

Die Schädigungen der LANGERHANSschen Inseln durch die Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakt betreffen ausschließlich die B-Zellen. Die A-Zellen bleiben in der Regel völlig unverändert mit einem normalen Gehalt von Körnchen. In einigen Fällen sind verschiedene Grade der Entleerung der α -Granula beschrieben worden (HAM und HAIST 1941), welche nicht der Ausdruck einer Schädigung, sondern der Stimulierung der A-Zellen durch die Hypophysenvorderlappen-

extrakte sind, welche sie mit einer Degranulierung als Zeichen für eine vermehrte Ausschüttung ihres Hormons beantworten.

Die Veränderungen der B-Zellen entsprechen in allen wesentlichen Punkten den von HOMANS und ALLEN bei Tieren beschriebenen, die durch partielle Pankreatektomie diabetisch gemacht worden waren.

Im Verlauf der Injektionen erleiden die B-Zellen einen progressiven Verlust ihrer Körnchen, welcher in der Regel am 7. Tage vollständig ist. Parallel mit der Entgranulierung geht eine starke Verminderung des Insulingehaltes der Bauchspeicheldrüse auf weniger als $\frac{1}{10}$ des Normalwertes (HAIST 1949). Nach Entleerung der B-Zellen tritt eine hydropische Degeneration auf und schreitet rasch fort. Während der frühen Phase finden sich auch Mitosen in den Inseln. Da aber die Zellen in Teilung ihre spezifischen Körnchen und damit ihr Kennzeichen verloren haben, ist die Zugehörigkeit der sich teilenden Zellen zum A- oder B-Zellensystem nicht zu entscheiden.

In den ersten 7 Tagen, das ist bis zur völligen Entgranulierung, sind die Veränderungen an den B-Zellen vollkommen reversibel und hört man mit den Injektionen auf, dann ist 4 Tage nach der letzten Injektion die Granulierung der B-Zellen und das Aussehen der Inseln überhaupt vollkommen wiederhergestellt. Auch der Insulingehalt kehrt zu normalen Werten zurück.

Wenn aber die täglichen Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakt 2—4 Wochen oder länger fortgesetzt werden, dann resultiert gewöhnlich auch nach dem Absetzen der Injektionen ein unbeschränkt weiter andauernder Diabetes. Im Pankreas solcher Hunde sind die Inseln spärlich und Anzeichen des totalen Unterganges vieler B-Zellen nachzuweisen, wodurch die verbliebenen Inseln im ganzen verkleinert sind. Der Insulingehalt des Pankreas ist dauernd stark vermindert. Diese Inseln können zwar mit den gewöhnlichen Färbungen praktisch normal erscheinen, aber spezifische Granulafärbungen erweisen, daß sie hauptsächlich aus A-Zellen bestehen und nur gelegentlich eine geringe Zahl von ungranulierten oder hydropischen B-Zellen enthalten. Letztlich ist also auch hier der Endeffekt eine einschneidende Verminderung der B-Zellen bei unverminderter Zahl der A-Zellen, also eine Balanceverschiebung, welche die Bedingungen für die Ausbildung eines permanenten Diabetes geschaffen hat.

Der entscheidende Unterschied des Hypophysendiabetes und des Alloxandiabetes gegenüber dem pankreatopriven Diabetes ist aber die Erhaltung der A-Zellen des Pankreas bei den beiden ersteren.

Alle diese Resultate konnten nur beim Hund und bei der Katze erhalten werden, nicht aber bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen oder Kaninchen. Nicht einmal während der Injektionen selbst zeigen diese Versuchstiere Anzeichen einer Stoffwechselstörung. Nur ein kleiner Teil der Kaninchen und Ratten wies eine leichte temporäre Glykosurie auf (YOUNG). Über die Erklärung dieses Verhaltens s. S. 424.

Wir wissen nicht, wie sich unter den gleichen experimentellen Bedingungen, nämlich der Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakte, der Mensch verhalten würde, ob nach dem Modus beim Hund oder nach Art der unempfindlichen Tiere.

Eine scheinbar gegensätzliche, in Wirklichkeit aber gleichsinnige Reaktion auf Injektionen massiver Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakt ist von RICHARDSON und YOUNG (1937/38) bei jungen Ratten, welche 2 Wochen lang behandelt wurden, beobachtet worden.

Die Menge des Inselgewebes hatte sich ungefähr verdoppelt, der Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse war gegenüber der Norm annähernd ebenfalls verdoppelt (MARKS und YOUNG 1940). Dies beweist, daß an der Volumenzunahme der Inseln vor allem eine Vermehrung der B-Zellen beteiligt ist.

Eine ähnliche Beobachtung machte OGILVIE (1944) bei Kaninchen. Hier war die Zunahme des Inselgewebes durch eine Vergrößerung der Inseln auf das Doppelte ihrer Ausgangsgröße bedingt. Die Zahl der Inseln aber blieb konstant, es hat sich offenbar um ausgewachsene Tiere gehandelt. Die Autoren meinen, daß die Wirkungen bei der Ratte durch einen pankreatropen Faktor des Vorderlappens hervorgerufen werden, welcher weder mit dem diabetogenen Prinzip noch mit dem Wachstumshormon identisch sei.

Die Veränderungen der Inseln beim Hypophysendiabetes werden von HAM und HAIST so erklärt, daß die progressive Degranulierung und die hydropische Degeneration der B-Zellen durch eine Anfachung dieser Zellen zu exzessiver Funktion bedingt sei. Auf zwei Wegen sollen die Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakt die Überanstrengung der B-Zellen bewirken. 1. Durch Steigerung des Insulinbedarfes der Gewebe und Organe und dadurch, daß sie das Insulin relativ unwirksam machen (dafür liegen allerdings Beweise nicht vor) und 2. durch Ausübung eines trophischen Effektes auf das Pankreas, wofür die vermehrten Mitosen in den Inseln und in den übrigen epithelialen Anteilen des Pankreas sprechen, eines trophischen Effektes, welcher die B-Zellen in einem exzessiven bis zur Destruktion führenden Maße zur Sekretionsleistung veranlassen würde.

Durch alle Bedingungen, welche den Blutzucker erhöhen, werden die B-Zellen zu intensiverer oder gar exzessiver Leistung angefacht, wie z. B. durch Dauereinjektion von Glucose, durch Zufuhr von Hypophysenvorderlappenextrakt, durch ausgiebige partielle Pankreatektomie (da die verminderte Zahl eine größere Leistung vollbringen muß) und durch kohlenhydratreiche Diät. Andererseits werden die B-Zellen durch Faktoren oder Maßnahmen, welche den Blutzucker senken, gebremst oder geschont: durch Hungern und Unterernährung, durch kohlenhydratarme bzw. kohlenhydratfreie Nahrung, durch länger dauernde Insulininjektionen, durch Phloridzin u. ä.

Einige Experimente beleuchten die eben gemachten Angaben. Während intakte Katzen gegen die Hypophysenvorderlappenextraktinjektionen resistent sind, kann man bei Tieren, denen das halbe Pankreas oder $\frac{3}{4}$ der Drüse entfernt wurde, aber deswegen keinen Diabetes bekommen, jetzt durch Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakt einen permanenten Diabetes erzeugen (LUKENS und DOHAN). Jetzt sind an den Inseln die Veränderungen die gleichen wie beim Hund: Degranulation und hydropische Degeneration der B-Zellen. Die Erklärung dafür ist die, daß die in dem Pankreasrest verbleibenden B-Zellen infolge der quantitativen Verminderung den Anforderungen nicht mehr gewachsen sind, Zeichen der Überanstrengung zeigen und zugrunde gehen. Die hydropisch veränderten B-Zellen verharren aber bei der Katze viel länger auf einem reversiblen Stadium als beim Hund (während der ersten 3 Monate des Diabetes vom Beginn der Injektionen gerechnet und auch noch in der ersten Zeit des permanenten Diabetes). Erst nach 3–4 Monaten waren die Inseln atrophisch wie beim Hund nach 3–4 Wochen. Dann waren sie verkleinert, an Zahl vermindert und bestanden fast ganz aus A-Zellen und einigen hydropischen B-Zellen.

Bei Hunden haben CAMPBELL, HAIST, HAM und BEST gezeigt, daß die Erschöpfung und Überanstrengung der B-Zellen durch gleichzeitige Gaben von Insulin verhindert werden kann, ja daß bei partiell pankreatektomierten Katzen mit ausgebildetem Hypophysendiabetes es innerhalb der ersten 3 Monate durch Insulingaben zu einer völligen Wiederherstellung der Inseln und zu einem dauernden Verschwinden des Diabetes kommt. Bei leichtem Diabetes hatte eine bloße Verminderung der Nahrung den gleichen Effekt, auch die Erniedrigung des Blutzuckers durch Phlorrhizin war im selben Sinne wirksam.

Wenn die Entlastung der B-Zellen durch entsprechende Diät, durch Insulin oder Phlorrhizin länger als 3 Monate aufgeschoben wurde, also bis zu einem Zeitpunkt, zu dem die B-Zellen bereits geschwunden waren, trat keine Erholung vom Diabetes mehr ein.

Es fällt auf, daß bei allen Erklärungen der Pathogenese des Hypophysendiabetes den B-Zellen größte Beachtung, den übrigbleibenden A-Zellen eine funktionelle Bedeutung oder aktive Rolle zuzuschreiben gar nicht versucht wird. Sie werden funktionell bisher offensichtlich als bedeutungslos hingegenommen.

Die Gesamtsituation ändert sich aber von Grund auf, wenn wir das glykogenolytisch-hyperglykämisierende Prinzip der A-Zellen in Rechnung setzen. Dann lassen sich die Vorgänge für die Ausbildung und das Substrat des Hypophysendiabetes beim Hund und anderen Versuchstieren erklären.

Im Hypophysenvorderlappenextrakt ist ein Faktor enthalten, welcher (direkt oder indirekt) stimulierend auf die A-Zellen wirkt und sie zu erhöhter Tätigkeit und zu vermehrter Abgabe des Glukagons anfaßt, was sich in einigen Zellen sogar in einer deutlichen Verminderung der Granulationen der A-Zellen dokumentierte, niemals aber zu einer völligen Entgranulierung führte (HAM und HAIST 1941). Die Annahme liegt nahe, daß dieser alphacytotrope Faktor der Hypophyse mit dem bekannten diabetogenen Prinzip von HOUSSAY (1930) identisch ist. Die Stimulierung der A-Zellen hat eine vermehrte Abgabe ihres Hormons, des Glukagons zur Folge. Vermehrte Glykogenolyse in der Leber bedingt die Tendenz zur Blutzuckererhöhung. Diesem funktionellen Übergewicht wird nun das B-Zellensystem seinerseits durch kompensatorische Anstrengungen und vermehrte Insulinausschüttung entgegenzuwirken bestrebt sein. Die Insulinausschüttung erfolgt so überstürzt, daß sie cytologisch in dem progressiven Verlust der Körnchen in den B-Zellen ihren Ausdruck findet. Bei täglich fortgesetztem, aber nicht gesteigerten Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakt werden die B-Zellen der höheren Beanspruchung gewachsen sein, die anfängliche Hyperglykämie und Glukosurie verschwindet wieder. Um sie wieder in Erscheinung treten zu lassen, müssen die A-Zellen durch Erhöhung der injizierten Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakt stärker stimuliert werden und nun tritt beim Hund ein Moment ein, in welchem die B-Zellen infolge Überanstrengung und Erschöpfung zugrunde gehen.

Dies bedeutet, daß auch nach Aufhören der Injektionen infolge der veränderten A-B-Relation der Diabetes permanent geworden ist.

Die B-Zellen sind beim Hund offenbar ganz besonders vulnerabel und leicht zu erschöpfen. Viel leichter als bei der Katze, wo dies erst durch die Wegnahme der größeren Pankreashälfte erreicht werden kann und die numerische Verminderung ähnliche Bedingungen für ihre Erschöpfung schafft, wie sie beim Hund apriori vorhanden sind.

Es liegen beim ausgewachsenen Hund oder bei der Katze keine histologischen Beobachtungen dafür vor, daß die B-Zellen im Stadium gesteigerter Tätigkeit diesen Bedingungen etwa durch Zellteilung gerecht werden könnten, wohl aber dürfte dies für junge Tiere zutreffen.

Die einzelnen Säuger bzw. die Versuchstiere sind hinsichtlich der Empfindlichkeit und der Verhaltensweise der B-Zellen auf gesteigerte Beanspruchung überaus verschieden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß dabei die Ernährungsweise eine Rolle spielt. Carnivoren sind ganz besonders empfindlich.

Bei der Ratte z. B. führt die gleiche Aktivitätssteigerung der A-Zellen, wie sie durch Zufuhr des alphacytotropen Faktors hervorgerufen wird, nicht zum Untergang infolge Erschöpfung, sondern ganz im Gegenteil durch Teilung der B-Zellen zu einer Vergrößerung und Vermehrung der Inseln überhaupt. Dieser Effekt hatte schon früher zur Annahme eines insulotropen Faktors Veranlassung gegeben (ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN). Die Vergrößerung der Inseln durch Teilung der B-Zellen bei der Ratte und beim Kaninchen (s. S. 421) ist aber lediglich eine Reaktion auf die Stimulierung der A-Zellen durch den alphacytotropen Faktor. Es ist derselbe Reiz, der infolge der Teilungsunfähigkeit der B-Zellen bei Hunden und Katzen zum Untergang der B-Zellen führt.

Ratten und Kaninchen bekommen daher niemals einen Hypophysendiabetes, höchstens eine temporäre Glykosurie, wenn die Vermehrung der B-Zellen der Hyperglykämisierung nicht Schritt halten kann.

Auch im normalen hormonellen Geschehen wird von der Hypophyse der alphacytotrope Faktor in physiologischen Quanten zur Stimulierung der A-Zellen abgegeben, dessen sie offenbar für die normale Funktion bedürfen. Wenn man bei einem Tier die Hypophyse entfernt und damit die Stimulierung der A-Zellen entfällt, dann überwiegt das B-Zellensystem und die Insulinproduktion. Die Tiere werden nicht selten spontan hypoglykämisch, da der Antagonist, das Glukagon, reduziert ist. Wird bei einem alloxandiabetischen Hund die Hypophyse entfernt, dann wird der Diabetes milder (Houssay-Hund).

b) *Das Zellbild der Inseln nach Hypophysektomie bei Ratten.* Man muß sich danach die Frage vorlegen, ob die Entfernung des Hypophysenvorderlappens lediglich funktionell als Fehlen der A-Zellenstimulierung

in Erscheinung tritt oder ob sich nicht etwa auch der Wegfall des alphacytotropen Prinzipes der Hypophyse morphologisch in dem Zellbild der Insel dokumentiert. Man wird dabei das Augenmerk insbesondere auf quantitative und qualitative Veränderungen des A-Zellensystems zu richten haben. Nach den bisherigen in der Literatur erschienenen Untersuchungen bewirkt die Hypophysenentfernung keine konstante und charakteristische Veränderung in der morphologischen Struktur der LANGERHANSschen Inseln (SELYE 1947).

Der bisherige negative Befund spräche nach SELYE stark gegen die Annahme, daß die endokrinen Elemente des Pankreas in der Art unter der Kontrolle eines „insulotropen“ Vorderlappenhormons stehen wie die Nebennierenrinde, die Schilddrüse oder die Gonaden unter dem Einfluß der entsprechenden glandulotropen Hypophysenhormone.

Es besteht die Möglichkeit, das bei den histologischen Untersuchungen, sowohl das Augenmerk besonders auf die B-Zellen gerichtet worden war oder Zelldifferenzierungen überhaupt unterlassen wurden.

Bei weißen Ratten (ausgewachsene Tiere) bilden die A-Zellen normalerweise eine lückenhafte Randschale an der Peripherie der Inseln, wie auf S. 400 beschrieben wurde. Die B-Zellen nehmen die zentralen Partien der Inseln ein (Abb. 4).

Bei Ratten, welche 1 Woche bis zu 6 Monaten nach der Hypophysenentfernung, welche von Herrn Prof. TONUTTI ausgeführt worden war, untersucht wurden, erwies es sich, daß die A-Zellen in den Inseln erheblich, in einigen Fällen bis auf einzelne Elemente, zahlenmäßig vermindert waren¹. Aus guten Gründen wird man diese zahlenmäßige Verminderung mit dem Wegfall des alphacytotropen Faktors der Hypophyse in Zusammenhang bringen können. Er erklärt die Neigung zur spontanen Hypoglykämie und die hochgradige Insulinempfindlichkeit. Die B-Zellen erleiden anscheinend durch die Hypophysektomie weder in quantitativer noch in qualitativer Hinsicht eine Veränderung.

3. Theorie zur Erklärung der „Insulinempfindlichkeit und -resistenz“ bei den verschiedenen Formen des experimentellen und menschlichen Diabetes.

Die Unterscheidung eines insulinempfindlichen und insulinresistenten Typus beim Diabetes gründet sich bekannterweise darauf, daß bei ersterem bereits minimale Insulinmengen genügen, um eine Glukosurie zu verhindern, während bei letzterem der Blutzucker überhaupt nur mit erheblichen Insulinmengen zu beeinflussen ist. In manchen Fällen ist die Insulinresistenz beinahe eine totale.

¹ Die ausführlichere Darstellung dieser gemeinsam mit Prof. Dr. TONUTTI durchgeführten Untersuchungen wird in der Z. Zellforschg. erfolgen.

Einer der Gründe für die unterschiedliche Reaktion auf Insulin hängt mit dem Ausmaße zusammen, in dem das A-Zellensystem der Inseln sei es durch die Hypophyse oder von anderer Seite stimuliert wird. Wird das A-Zellensystem zu exzessiver Leistung angefacht und dadurch eine erhöhte Abgabe von hyperglykämisierendem Wirkstoff veranlaßt, dann resultiert daraus ein Diabetestyp, bei dem zugeführtes Insulin gar keine oder nur in entsprechend hohen Dosen überhaupt eine Wirkung entfalten kann. Ein Beispiel für einen solchen resistenten Diabetes ist der experimentelle Hypophysendiabetes in der Phase der täglichen Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakte. Während der Zufuhr der Hypophysenvorderlappenextrakte sind die Tiere auffallend insulinresistent, während der Diabetes der gleichen Tiere, welcher nach Absetzen der Injektionen als permanenter weiterbesteht, durchaus insulinempfindlich ist, da die übermäßige Stimulierung des A-Zellensystems in Wegfall gekommen und nur die normale physiologische der eigenen Hypophyse übriggeblieben ist. Ist die Stimulierung des A-Zellensystems beim Diabetes in physiologischen Grenzen, dann kann das Insulin als Antagonist auch wirksam werden, der Diabetes ist insulinempfindlich.

a) *Normalzustand.* Die Normalisierung der Blutzuckerhöhe im Normalzustand charakterisiert das Schema der Abb. 14a. Der normale Blutzucker ist das Ergebnis des Gleichgewichtes zwischen Insulin- und Glukagonsystem:

A-Zellen-Glukagon-Glykogenolyse-hyperglykämisierend,

B-Zellen-Insulin-Glykogenbildung-hypoglykämisierend.

Die A-Zellen werden in physiologischen Grenzen durch ein Prinzip der Hypophyse stimuliert. Eine einmalige Injektion von Insulin übt eine nachhaltige hypoglykämisierende Wirkung aus, das System ist insulinempfindlich.

b) *Hypophysendiabetes.* Die Zufuhr der hohen Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakt bewirkt eine exzessive Stimulierung der A-Zellen und eine vermehrte Ausschüttung von Glukagon. Dies ist die Ursache einer zunächst noch reversiblen Hyperglykämie. Bei steigenden Dosen kommt es infolge der kompensatorischen Überanstrengung der B-Zellen beim Hund zum Untergang derselben und zum permanenten Diabetes, welcher auch nach Absetzen der Injektionen fortbesteht (Abb. 14b links). In der Reaktion auf das Insulin unterscheidet sich der diabetische Zustand in der Phase der Injektionen und nach Absetzen derselben grundsätzlich: Normale und diabetische Tiere sind während der Einwirkung der Hypophysenvorderlappenextrakte sehr insulinresistent, da die zugeführten Insulinmengen gegen den stimulierten Gegenspieler nicht oder nur in geringem Maße wirksam werden können. Es ist für den Mechanismus sehr bezeichnend, daß bei den Ver-

suchen von YOUNG die Glykosurie nach den Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakt erst am 5. Tage auftrat, anstieg, bei gleichbleibender Dosis allmählich wieder abfiel und am 11. Tag vollständig wieder verschwand. Die B-Zellen hatten ihrerseits kompensatorisch durch Funktionssteigerung das Gleichgewicht wieder herstellen können.

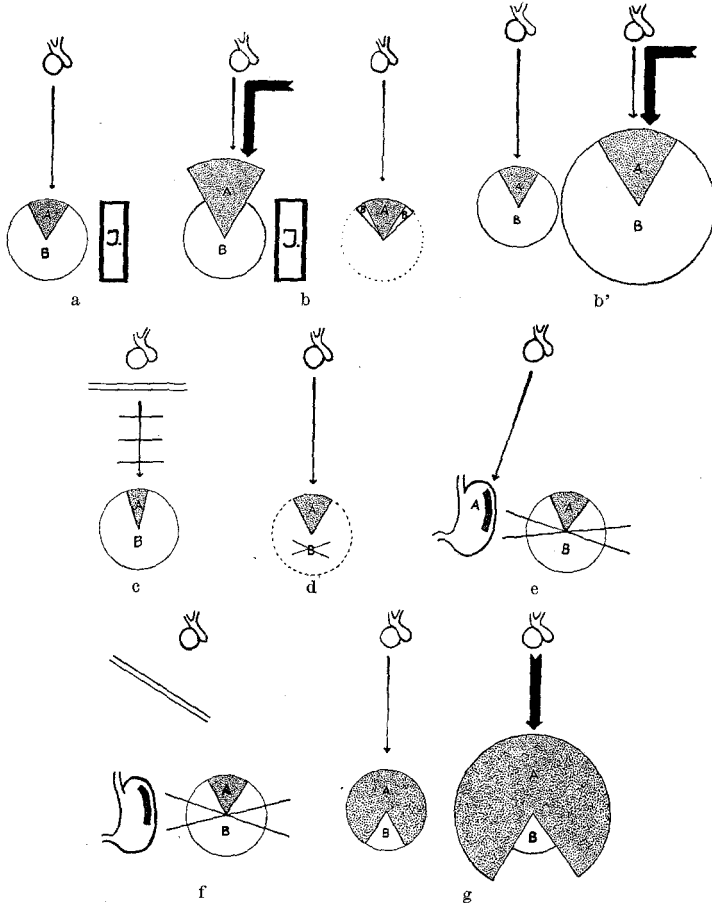


Abb. 14a—g. Schemata zur Erläuterung der Insulinempfindlichkeit und Insulinresistenz bei den experimentellen Diabetesformen. a Normalzustand; b Hypophysendiabetes, Hund; b' Hypophysendiabetes, Ratte; c Hypophysectomie; d Alloxandiabetes; e Pankreatopriver Diabetes; f Houssay-Hund; g Menschlicher Diabetes; links insulinempfindlich, rechts insulinresistent.

Erst bei weiterer Erhöhung der Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakt können die B-Zellen beim Hund nicht mehr unbegrenzt folgen, sie erleiden eine Erschöpfung und es tritt ein Moment ein, bei dem infolge des Zugrundegehens von B-Zellen die Glykosurie auch nach Aufhören der Injektionen bestehenbleibt. Die histologische Untersuchung zeigt, daß der größte Teil der B-Zellen verschwunden ist, ein

Befund, dem eine Verminderung des Insulingehaltes des Pankreas parallel geht.

Nach Absetzen der Injektionen ist aber ein solcher Hund mit weiterbestehendem Diabetes plötzlich insulinempfindlich, da die Überstimulierung der A-Zellen in Wegfall gekommen ist (Abb. 14b rechts).

Der Meinung von FRANK (1949), daß der Young-Hund (Hypophysendiabetes) nichts anderes als ein Minkowski-Hund (pankreatopriver Diabetes) sei, bei welchem die Inseln nicht durch die Pankreasentfernung sondern eben durch die übermäßige Zufuhr von Hypophysenextrakten ausgeschaltet sind, ist entschieden zu widersprechen. Denn der Young-Hund hat neben allenfalls noch funktionierenden wenigen B-Zellen ein intaktes A-Zellensystem seiner Bauchspeicheldrüse, der Minkowski-Hund aber keines von beiden. Letzterer verfügt lediglich noch über die Glukagonquellen in der Magen-Darmschleimhaut (SUTHERLAND).

Aus diesem Grunde kann auch der Young-Hund ohne Insulin monatelang weiterleben und ist weniger unsulinempfindlich, infolge des noch vorhandenen A-Zellensystems als der pankreaslose Hund, welcher ohne Insulin nach kurzer Zeit zugrunde geht und da ihm das A-Zellensystem fehlt, hoch insulinempfindlich ist.

Die Reaktion der Ratte auf die Zufuhr hoher und höchster Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakt ist eine ganz andere als beim Hund. Bei der Ratte antwortet das B-Zellensystem auf die Stimulierung der Glukagonzellen ebenfalls mit gesteigerter Funktion, welche unter allen Umständen den Anforderungen gewachsen bleibt, durch Vermehrung (Hyperplasie) der B-Zellen (Abb. 14b'). Es kommt bei der Ratte nicht zum Untergang der B-Zellen durch Erschöpfung, daher auch nicht zum Hypophysendiabetes. Die Inseln sind bei so behandelten Tieren vielmehr der Zahl und der Größe nach vermehrt (YOUNG und RICHARDSON, ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN).

Daß die Zunahme des Inselsystems bei der Ratte und dem Kaninchen tatsächlich auf das Konto der B-Zellen kommt, beweist die gleichzeitig erhöhte Konzentration von Insulin gegenüber normalen Drüsen. Das A-zellenstimulierende Prinzip der Hypophyse hat beim Hund einen Untergang, bei der Ratte eine Vermehrung der B-Zellen zur Folge. Die Ursache liegt allein in der verschiedenen Reaktionsweise der B-Zellen bei den einzelnen Tierarten.

c) *Hypophysektomie.* Nach Hypophysektomie ergeben sich als Folge des Wegfalles des alphacytotropen Faktors Folgen für die Blutzuckerzügelung, welche sich sowohl experimentell als auch histologisch dokumentieren lassen.

Hunde, denen die Hypophyse entfernt wird, zeigen einen auffallend hohen Grad von Insulinempfindlichkeit (HOUSSAY und MAGENTA 1925, 1927). Schon spontan und ohne Insulingaben können sie hypoglykämische

Zustandsbilder darbieten und bis zum hypoglykämischen Schock kommen, dies nicht nur nach Nahrungsentzug, sondern auch bei ausreichend gefütterten Tieren. Geringste Insulindosen können zum Koma führen. Adrenalin ist nur sehr wenig wirksam. Nach MARKS wird der erniedrigte Blutzuckerspiegel auch nach kleinsten Insulindosen nicht mehr korrigiert, obwohl die Leber reich an Glykogen ist und das Adrenalinsystem keine Insuffizienz aufweist. Adrenalininjektionen führen trotz der großen Glykogenreserven der Leber zu keiner nennenswerten Steigerung des Blutzuckers. Der Antagonist ist eben nicht das Adrenalin sondern das Glukagon. Die Folge des Ausfalls des alphacytotropen Faktors der Hypophyse ist der Wegfall der physiologischen Stimulierung und die numerische Reduktion der A-Zellen (Abb. 14c). Es entsteht ein Defizit an Glukagon als dem glykogenolytischen Faktor. Die Leber ist voll von Glykogen. Funktionell ist das Insulinsystem, also die B-Zellen, im Übergewicht. Daraus ergibt sich die Neigung zur Hypoglykämie und der hohe Glykogengehalt der Leber. Insulin wird die Situation schon in kleinsten Dosen akut verschlechtern, die Tiere sind hoch insulinempfindlich.

d) *Der Alloxandiabetes.* Der Alloxandiabetes ist insulinempfindlich. Die B-Zellen sind zerstört, die übrigbleibenden A-Zellen aber in einem normalen Funktionszustand (Abb. 14d).

e) *Der pankreatoprive Diabetes.* Der pankreaslose Minkowski-Hund bietet der Erklärung seines Zustandsbildes zunächst einige Schwierigkeiten, da er ja beider Zellsysteme entbehrt, beide Antagonisten daher in Wegfall gekommen sind. Es sind aber noch die Stätten der Glukagonproduktion in der Magen-Darmschleimhaut vorhanden, während die Insulinquelle völlig versiegt ist. Zugeführtes Insulin hat keinen Antagonisten zu überwinden, der pankreatoprive Hund ist sehr insulinempfindlich (Abb. 14e).

f) *Der Houssay-Hund.* Der Houssay-Hund (ohne Pankreas und ohne Hypophyse) hat dagegen einen milderen Diabetes, weil die Stimulierung der Glukagonquelle im Magen-Darmkanal durch die Hypophysenentfernung in Wegfall gekommen ist. Er ist daher auch sehr insulinempfindlich (Abb. 14f).

g) *Die Beurteilung der Insulinempfindlichkeit und Insulinresistenz beim menschlichen Diabetes.* Die Insulinresistenz ist, wie die Experimente lehren, weniger in dem den Diabetes kennzeichnenden quantitativen A-Zellenübergewicht begründet, sondern steht insbesondere mit dem Ausmaß im Zusammenhang, in welchem das A-Zellensystem durch den alphacytotropen Faktor stimuliert wird. Ist diese Stimulierung eine mäßige in physiologischen Grenzen, dann ist der Diabetes insulinempfindlich. Ist das A-Zellensystem in exzessiver Weise stimuliert und eine erhöhte Glukagonausschüttung die Folge, dann ist der Diabetes

insulinresistent. Ohne Hypophyse sind die Tiere überaus stark insulinempfindlich, die Zufuhr von Hypophysenvorderlappenextrakt macht sie im gleichen Maße insulinresistent. Beim menschlichen Diabetes würde die Insulinempfindlichkeit oder Resistenz einen Schluß darüber zulassen, in welchem Maße die Hypophyse oder andere inkretorische Drüsen direkt oder indirekt durch Stimulierung der A-Zellen an dem Diabetes kausal beteiligt ist. Als Beispiel für einen insulinresistenten Diabetes kann der akromegalische dienen (Abb. 14g).

Zusammenfassung.

1. Der Zusammensetzung des Inselsystems der Bauchspeicheldrüse aus zwei verschiedenen Zelltypen, den A-Zellen und B-Zellen, entspricht auch ein funktioneller Dualismus. Die A-Zellen (= Silberzellen des Pankreas), welche beim normalen erwachsenen Menschen etwa 20% der Inselzellen ausmachen, sind die Quelle eines Wirkstoffes, welcher durch Glykogenolyse in der Leber den Blutzucker erhöht und somit eine dem Insulin antagonistische Wirkung entfaltet. Die B-Zellen, beim Erwachsenen etwa 80% der Inselzellen, sind die Insulinbildner. Das Inselsystem enthält also zwei hormonelle Faktoren, welche die Blutzuckerhöhe im Sinne von Spiel und Gegenspiel zu beeinflussen vermögen.

2. Zum Inselssystem der Bauchspeicheldrüse gehören aber außer den LANGERHANSschen Inseln noch extrainsulär liegende Inselzellen, bei denen es sich ganz überwiegend um A-Zellen handelt. Sie liegen einzeln oder in kleinen Gruppen im Epithelverband der Gänge und Drüseneinstülpungen.

3. Wenngleich die A-B-Relation in der Einzelinsel naturgemäß in gewissen Grenzen schwankt, erweist sich das durchschnittliche Zahlenverhältnis der A- und B-Zellen bei Auszählen einer größeren Zahl von Inseldurchschnitten bei erwachsenen Menschen bemerkenswert konstant im Sinne der oben angegebenen Prozentzahlen.

4. Für die hormonelle Situation des Kohlenhydratstoffwechsels bedeutet die normale A-B-Relation eine ausgeglichene Balance. Jede Verschiebung geht mit einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels einher, bei Verschiebung auf die A-Zellenseite im Sinne eines Diabetes, bei Verschiebung auf die B-Zellenseite (z. B. Inseladenome, welche praktisch nur aus hochaktiven Riesen-B-Zellen bestehen) im Sinne eines Hyperinsulinismus.

5. Das „Zellbild“ der Inseln ist bei den Säugern sehr unterschiedlich, wofür einige Beispiele gegeben werden (Mensch in den verschiedenen Lebensaltern, Ratte, Meerschweinchen, Hund, Pferd). Dieser Umstand ist bei Experimenten zu berücksichtigen, deren Ergebnisse von einer Tierart auf eine andere nicht übertragbar sind. So erklären sich

auch die unterschiedlichen Reaktionsweisen der Laboratoriumstiere beim experimentellen Diabetes (Hund, Ratte, Meerschweinchen).

6. Im Magen des Hundes werden in der basalen Hälfte der Schleimhaut in reichlicher Menge Zellen nachgewiesen, welche nach Gros-Schultze-Versilberung dicht mit geschwärzten Körperchen erfüllt sind. Diese Feststellung verdient hervorgehoben zu werden, da von SUTHERLAND und DE DUVE (1948) der gleiche blutzuckererhöhende Faktor wie aus dem Pankreas in einer Konzentration, welche die Hälfte der des Pankreas betrug, auch in der Magenschleimhaut des Hundes nachgewiesen wurde.

7. Beim menschlichen Diabetes ist die A-B-Relation in den Inseln regelmäßig in signifikanter Weise auf die Seite der A-Zellen verschoben. Außerdem sind die extrainsulär liegenden Inselzellen vermehrt, häufig kommt es geradezu zu einer Hyperplasie der A-Zellen im Bereiche der Gänge und Drüsenendstücke. In dieser absoluten Vermehrung der A-Zellen bei gleichzeitiger Verminderung der B-Zellen wird die unmittelbare Ursache der Hyperglykämie beim Diabetes gesehen.

8. Die Veränderungen an den Inseln bei allen Formen des experimentellen Diabetes sind insofern grundsätzlich die gleichen wie beim menschlichen, als auch hier nach Ausbildung eines permanenten Diabetes infolge der Verminderung oder des Schwundes der B-Zellen die A-Zellen und damit das hyperglykämisierende Prinzip relativ überwiegen.

9. Die WEICHELBAUMSche Lehre bezüglich des spezifischen Substrates beim menschlichen Diabetes (hydropische und hyaline Degeneration der Inselzellen, Vermehrung des Bindegewebes in den Inseln, Atrophie usw.) wird für die Mehrzahl der Diabetesfälle als nicht spezifisch und in einem Teil der Fälle gar nicht vorhanden, abgelehnt. Das spezifische Substrat ist die Verschiebung der A-B-Relation.

10. Das diabetogene Prinzip der Hypophyse (HOUSSAY) wirkt als alphaeytotroper Faktor anfachend auf die Funktion der A-Zellen und damit hyperglykämisierend. Zufuhr hoher Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakt führt daher beim Hund zur Funktionssteigerung der A-Zellen und infolge kompensatorischer Überanstrengung zum Untergang der B-Zellen und damit zum permanenten Hypophysendiabetes. Anders bei der Ratte. Hier sind die B-Zellen durch ihre erhaltene Vermehrungsfähigkeit den erhöhten Anforderungen gewachsen, die Inseln vergrößern sich entsprechend. Es gelingt bei der Ratte nicht, einen Hypophysendiabetes zu erzeugen.

11. Umgekehrt bewirkt die Hypophysenentfernung infolge des Wegfalles der A-Zellenstimulierung Neigung zu Hypoglykämie durch Funktionsverminderung der A-Zellen, die nach Monaten sogar zu einer numerischen Verminderung der A-Zellen in den Inseln führt.

12. Auf der Basis des funktionellen Dualismus der Inselzellen und der Stimulierung der A-Zellen durch einen alphacytotropen Faktor der Hypophyse wird eine Theorie zur Erläuterung der Insulinempfindlichkeit und Insulinresistenz des menschlichen Diabetes und der experimentellen Formen des Diabetes vorgelegt.

Literatur.

- ADAM, E. O.: Diss. Hamburg 1947. — BARGMANN, W.: Die LANGERHANSschen Inseln des Pankreas. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI, 2. Berlin 1939. — BENSLEY, R. R.: Amer. J. Anat. **12** (1911/12). — BENSLEY, S. H., and C. A. WOERNER: Anat. Rec. **72** (1938). — BEST, C. H., J. CAMPBELL, R. E. HAIST and A. W. HAM: J. of Physiol. **101** (1942). — BÜRGER, M.: Fortschr. Diagn. Ther. **1** (1950). — FERNER, H.: Z. mikrosk.-anat. Forschg **44** (1938). — Anat. Anz., Erg.-H. **88** (1939). — Virchows Arch. **309** (1942a). — Z. Stoffwechselkrkh. **1** (1942b). — Klin. Wschr. **1948**, 481. — Vortrag Anatomenkongr. Bonn 1949. Ref. Anat. Nachr. **1** (1950). — FERNER, H., u. W. STOECKENIUS jr.: Z. Zellforschg **35** (1950). — FEYRTER, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig 1938. Erg. Path. **36** (1943). — FRANK: Die Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels. Basel 1949. — GAEDE, K.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 55. Kongr., Wiesbaden 1949. — GAEDE, K., u. H. FERNER: Klin. Wschr. **1950**. — GAEDE, K., H. FERNER u. H. KASTRUP: Klin. Wschr. **1950**, 388. — GOMORI, G.: Anat. Rec., Suppl. **74** (1939). — Amer. J. Path. **17** (1941). — HAIST, R. E.: Amer. J. Med. Symp. on Diabetes mellitus (1949). — HEARD, R. D. J., E. LOZINSKI, L. STEWART and R. D. STEWART: J. of biol. Chem. **172** (1948). — HESS, W.: Schweiz. Z. Path. usw. **9** (1946). — HULTQUIST, G. T., M. DAHLÉN u. C. G. HELANDER: Schweiz. Z. Path. usw. **11**, 570 (1948). — KATSCH, G.: Dtsch. med. Wschr. **1948**, 271. — KRAUS, E. J.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, 2. 1929. — MEYENBURG, H. v.: Schweiz. med. Wschr. **1946**, 207. — PRIESEL, R., u. R. WAGNER: Erg. inn. Med. **30**, 536 (1930). — RICHARDSON, K. C., and F. G. YOUNG: Lancet **1938I**, 1092. — Biochemic. J. **32** (1938). — SELYE, H.: Textbook of Endocrinology. Montréal, Canada 1947. — SUTHERLAND, E. W., and CH. DE DUVE: J. of biol. Chem. **175** (1948). — TERBRÜGGEN, A.: Virchows Arch. **315** (1948). — THOMAS, T. B.: Amer. J. Anat. **62** (1937/38). — WARREN, SH.: The Pathologie of Diabetes mellitus. Philadelphia 1938. — WEICHELBAUM, A.: Sitzgsber. ksl. Akad. Wiss., Math.-nat. Kl. **117** (1908). — WEISSE, K.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 1171. — WOHLGEMUT, J., u. T. KOGA: Klin. Wschr. **1923**, 386. — WOLTER, J. R.: Z. Zellforschg **36** (1951). — YOUNG, F. G.: Schweiz. med. Wschr. **1946**.

Prof. Dr. med. HELMUT FERNER, Anatomisches Institut,
Hamburg 20, Schottmüllerstraße 1.