

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. BÜNGELER).

Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter.

Von
K. Kloos.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Mai 1951.)

Durch die Vervollkommnung der histologischen Darstellungsmethoden funktionell differenter Elemente der Pankreasinseln hat die Erforschung patho-morphologischer Zustandsbilder des Inselapparates in letzter Zeit eine fruchtbare Belebung erfahren. Andererseits trägt die von BARTELHEIMER inaugurierte Auffassung, viele Formen des Diabetes mellitus (D.m.) seien als Folge einer pankreasfixierten pluriglandulären Regulationsstörung aufzufassen, auch in der Klinik ihre Früchte, um so mehr, als das biologische Denken immer mehr die großen Zusammenhänge im Funktionsablauf der Organsysteme berücksichtigt. Die Darstellung der Pathologie der Regulationsorgane wird nur dann gewinnbringend, wenn morphologische und klinische Befunde eine Deutung unter dem Gesichtspunkt erfahren, daß die Funktionen der verschiedenen Inkretdrüsen sowie aller übrigen Organe als deren „Erfolgssysteme“ innige gegenseitige Verflechtungen aufweisen im Dienste der Aufrechterhaltung eines optimalen Gleichgewichtes der Lebensäußerungen des Gesamtorganismus.

Wieweit wir noch von einer diesen biologischen Gesetzmäßigkeiten gerecht werdenden Deutung des „Mellitussyndroms“ (KATSCH) entfernt sind, wird durch die Feststellung JOSLINS unterstrichen, daß nach seinen Erfahrungen für die geringe Lebenserwartung jugendlicher Diabetiker insbesondere die Art der heute gebräuchlichen Diabetesbehandlung verantwortlich zu machen ist. Die in diesem Zusammenhang besonders eindrucksvollen Charakteristica des D.m. bei Kindern und Adoleszenten (Kopplung mit Wachstumsvorgängen und konstitutionellen Besonderheiten), sind hinsichtlich ihrer Wirkungsprinzipien (*extrapankreatische* Regulationsstörung) auch im Experiment demonstrierbar (EVANS, HOUSSAY, YOUNG).

Andererseits ist das Vorkommen von D.m. auf dem Boden schwerer *primärer* Pankreasveränderungen unbestritten. Sogar für die sehr seltenen Fälle von Säuglingsdiabetes (RAMOS und NOGALES) besteht grundsätzlich diese Möglichkeit. Bei einer einschlägigen Mitteilung von

LIMBER und MILLER handelte es sich um den Folgezustand einer intrauterin erworbenen Rubeoleninfektion. Ein Beispiel für die Entstehungsmöglichkeit eines D.m. bei embryonaler Entwicklungsstörung des Pankreas hat ZINKGRÄF kürzlich aus unserem Institut beschrieben. In diesem Zusammenhang erhebt sich die Frage nach dem Wesen der familiären Disposition zum D.m., die bislang ausschließlich als Ausdruck einer erbgenetischen Belastung der Probanden aufgefaßt wird. Seitdem die Fertilitätsstörungen bei Diabetikerinnen durch die Einführung der Insulintherapie weitgehend behoben werden konnten, ist man auf schwere Pankreasveränderungen bei Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter aufmerksam geworden, die jedoch, wie andere Veröffentlichungen (FERNER, LIEBEGOTT, NAKAMURA, NORDMANN) zeigen, auch in anderem Zusammenhang vorkommen bzw. beobachtet wurden, ohne daß etwas von einer klinisch manifesten Stoffwechselerkrankung der Mutter bekannt war. Damit wird die Frage nach den Folgen dieser wohl meist in Abhängigkeit von einer hormonalen Dysregulation bei der Mutter entstandenen fetalen Entwicklungsstörung bedeutungsvoll für die Erforschung der Pathogenese des D.m. in weiterem Sinne.

Von klinischer Seite hat das Problem: Diabetes und Gravidität insbesondere in der anglo-amerikanischen Literatur eine eingehende Darstellung erfahren. Bezüglich der Zusammenhänge von dabei häufig beobachteten Entwicklungsstörungen beim Kind und der Zuckerkrankheit der Mutter ergeben sich nun interessante Gesichtspunkte, da es gelingt, die fetale Fehlentwicklung durch hohe Sexualhormongaben ab 6. Schwangerschaftswoche in einem großen Teil der Fälle zu verhindern. Was die tierexperimentellen Ergebnisse zahlreicher Autoren (BYERLY, DURAISWAMI, IDZUMI, NEEDHAM, LANDAUER, ROMANOW und BAUERNFEIND, WARKANY und NELSON) sowie entsprechende Beobachtungen beim Menschen (GREGG, IVANOVSKY) über die exogene Natur gewisser Mißbildungen vermuten ließen, scheint auch für den menschlichen Keimling unter den besonderen Bedingungen einer mütterlichen Regulationsstörung Geltung zu haben. Auch das in jüngster Zeit entgegen allgemein-pathologischen Gesetzmäßigkeiten oft als pathogenetische Einheit propagierte Syndrom des Hydrops congenitus kann nur als ein „Dysregulationssyndrom“ schlechthin aufgefaßt werden, es findet sich bei Früchten diabetischer Mütter in einem relativ hohen Prozentsatz.

Die Bearbeitung der bei der Gravidität der Diabetikerin auftauchenden Probleme gibt somit Anlaß, die pathogenetischen Beziehungen auch anderer Krankheitsbilder zu klären, sie zeigt gleichzeitig der ätiologischen Erforschung der Mißbildungen beim Menschen neue Wege. Unter diesem besonderen Gesichtspunkt haben wir die folgende Untersuchung an 5 Feten bzw. Neugeborenen zuckerkranker Mütter vorgenommen. Die

weitreichende Fragestellung erfordert zum Teil eine eingehendere Berichterstattung und Besprechung der Befunde.

Eigene Beobachtungen¹.

Fall 1. Vorgeschichte: Die Mutter, Frau R., 26 Jahre alt, aus gesunder Familie. 1944: Totgeburt bei Nabelschnurumschlingung. Während der 2. Schwangerschaft trat im 2. Monat ein leichter D.m. auf. Diät nur im 5. Monat eingehalten, Insulin war nicht erforderlich. Die Zuckerausscheidung schwand während der letzten Schwangerschaftswochen vollständig, die übrigen Symptome (starke Gewichtsabnahme, Hunger, Durst) gingen ebenfalls zurück.

Am 19. 9. 45 *Spontangeburt* eines lebensfrischen ausgetragenen Knaben. Bei der Mutter traten sofort Kopfschmerzen sowie eine leichte Benommenheit ein. Mehrere Eklampsieanfälle 12—24 Std post partum. Blutzucker nach der Geburt 240 mg-, nach dem ersten Anfall 340 mg-, nach 36 Std 294 mg-. Blutdruck 155/110. Im Urin geringe Eiweißausscheidung. Harnflut nach 24 Std mit Blutdruckabfall auf 125/90. Stoffwechsellaage bei einer Einstellung auf 180 g Kohlenhydrate, täglicher Zuckerausscheidung zwischen 0 und 20 g und Blutzuckerwerten zwischen 175 und 220 mg-% ohne Insulingaben stabilisiert. Das *Kind* wog 3900 g, Hautweichteile pastös gequollen. Nach 24 Std Cyanose, Atmung oberflächlich, Bewußtsein getrübt. Besserung durch Lobelin und Coffein. Nach weiteren 12 Std tonisch-klonische Krämpfe, die nach 4stündiger Dauer durch Zufuhr von 20 cm³ 25%iger Glucose per os beseitigt wurden. Nach 12 Std wieder leichte Krämpfe, die nach Rohrzuckergaben verschwanden. Am 3. Tag plötzlich tödliche Asphyxie.

Pathologisch-anatomische Diagnose (S.-Nr. 302/45). Männliches Neugeborenes (52 cm, 3500 g). Auffallend üppiger Panniculus adiposus (am Oberbauch 0,5 cm!) von fester Konsistenz und goldgelber Farbe. Mäßige Hypertrophie des Herzens. Geringe Fettleber. Hypoplasie des Pankreas und des Thymus. Aspirationsherde in beiden Lungenunterlappen, kleinfleckige Pleurablutungen. Schleimhautpetechien der Harnblase.

Gewichte: Gehirn 320 g Herz 29 g Leber 121 g Nieren 21 g
Milz 21 g Lungen 77 g Hypophyse 0,05 g Schilddrüse 4 g
Thymus 2,45 g Pankreas 1,57 g Nebennieren 7,35 g

Histologische Untersuchung². *Pankreas:* Läppchen im ganzen etwas umfangreicher als bei gesunden Vergleichsfällen. Endstücke im großen und ganzen deutlich ausdifferenziert. Die Inseln fallen infolge ihrer ausgesprochenen Vergrößerung

¹ Bei der Untersuchung der ersten 3 Fälle war Fräulein Dr. U. HEYSE beteiligt. Herrn Prof. PHILIPP, Direktor der Universitäts-Frauenklinik und Herrn Prof. REINWEIN, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Kiel, sowie Herrn Dozent Dr. med. habil. BROGLIE, Chefarzt der Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Neumünster, sind wir für die Erlaubnis zur Einsichtnahme in die Krankheits- und Geburtsberichte zu Dank verpflichtet, ferner Herrn Dr. MESSTORFF, Chefarzt der Gynäkologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Neumünster, für die Übersendung eines durch Interruptio gewonnenen Feten (Fall 4, E.-Nr. 4717/50) zur wissenschaftlichen Bearbeitung.

² Das Pankreas der Feten und Neugeborenen wurde größtenteils in BOUINscher Flüssigkeit fixiert und in Serienschnitten mit der Inselzellenfärbung nach GOMORI aufgearbeitet. Von den übrigen Organen und Geweben wurden die einschlägigen histologischen Präparate angefertigt, bei den inkretorischen Organen entsprechende Fixierungs- und spezifische Färbemethoden angewandt. Von Leber, Herzmuskel und Niere wurden schließlich auch Carminpräparate nach BEST hergestellt (Einzelheiten s. unten!).

und ihrer deutlichen bindegewebigen Abgrenzung auf. Sie sind von runder, ovaler oder eiförmiger Gestalt, gelegentlich auch unregelmäßig konfiguriert. Sie bestehen aus ziemlich breiten trabekulären Zellverbänden in innigem Kontakt mit einem weitleumigen Capillargeflecht, Endothelzellen zum Teil etwas geschwollen. Die Inselzellen sind polygonal, besitzen Kerne von vielgestaltiger Form und unterschiedlicher Größe sowie Färbbarkeit. Ihre Größe entspricht im allgemeinen der eines doppelten Erythrocyten, daneben Riesenkerne von 10–20facher Größe. Gelegentlich blasig aufgequollene Kerne und Kernvacuolen. Das Plasma der Zellen ist im allgemeinen auffallend hell und fein granuliert, in Mallory-Schnitten orange-farben, bei ausgesprochen hellen Zellen fehlen Granula oder sind schwach graublau angedeutet. Am Rande der Inseln, vereinzelt mehr in der Mitte, finden sich einige

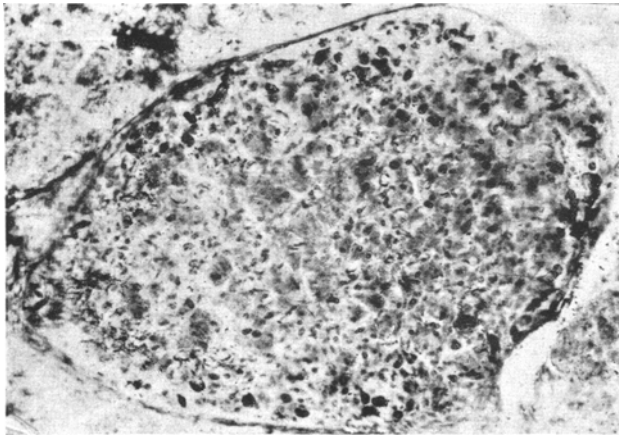


Abb. 1. (Fall 1, S.-Nr. 302/45.) Interstitielle Riesenzelle mit spärlichen, vorwiegend peripher gelegenen Silberzellen (GROS-SCHULTZE).

Zellen mit dichterem, gröber gekörntem Plasma von rotvioletter Tüngierung. Bei Silberimprägnation lassen sich diese Granula versilbern (Abb. 1). Die ovalen bis länglichen Kerne dieser Zellen sind chromatinreich und kleiner als die Kerne der oben beschriebenen Elemente. Auch im Azanschnitt ist die unterschiedliche Färbung der spärlichen Randzellen, die mit leuchtend roten Granula ausgezeichnet sind, gegenüber der Mehrzahl der Inselzellen, die nur ein blaß getöntes Plasma besitzen, auffällig (A-Zellen und B-Zellen). Zellen mit bläulichem Plasmaton (D-Zellen) wurden im Azanpräparat ganz vereinzelt angetroffen. Inseln sind sowohl in unmittelbarer Umgebung des Ganges wie innerhalb der Läppchen anzutreffen, zahlreiche Inselfelder in verschiedenen Entwicklungsstadien. Bei relativ großen Gebilden dieser Art mit noch weit auseinanderliegenden Parenchymsträngen erscheinen Schnittbilder, in denen inner- und exkretorisches Parenchym aufs innigste vermischt sind (Abb. 2). Zusammen mit auffallend großzelligen Endabschnitten des Gangsystems sind vielfach endophytische Stränge in unmittelbarer Nachbarschaft der Endstücke in Form von größeren Komplexen anzutreffen, so daß der Eindruck erweckt wird, als bedecken die Endstücke kappenartig die intracinarischen zu Inselzellkomplexen umgewandelten Drüsenabschnitte (Abb. 3). Einzelne rot granulierte Zellen werden auch innerhalb der Endstücke epithelien angetroffen. Ferner sieht man A-Zellen eingestreut in das Epithel der kleinen und großen Gänge. An den kleinen Gängen vereinzelt auch große B-Zellen. Das Epithel der Gänge

selbst ist regelmäßig, in den kleinen Gängen gelegentlich von hellen Zellen durchsetzt, stellenweise kleine und große endophytische Gangsprossen (Abb. 4).

Hypophyse. Im Zentrum des Vorderlappens ein größeres, kavernöses Hämangiom; Hyperämie und leichtes Ödem. Reichlich große acidophile Zellen in den

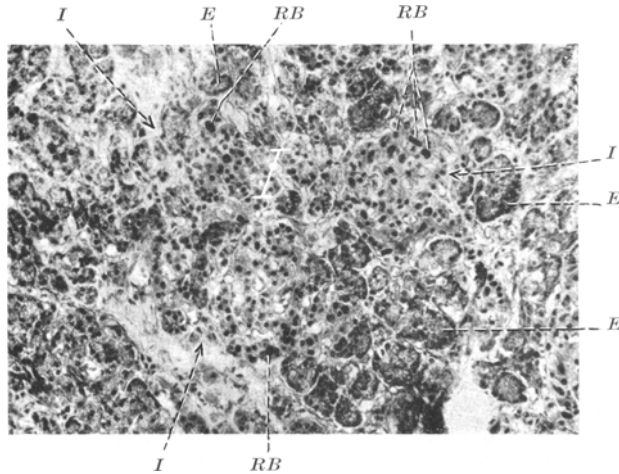


Abb. 2. (Fall 1, S.-Nr. 302/45.) Inselfelder (*I*) mit ungewöhnlich fortgeschrittener Inselzeldifferenzierung (im Bild große einzeln abgesetzte Zellelemente) mit Zeichen der Funktionssteigerung der B-Zellen [im Bild Riesenzellen mit polymorphen Kernen (*RB*)]. Gut ausdifferenzierte exkretorische Endstücke (*E*).

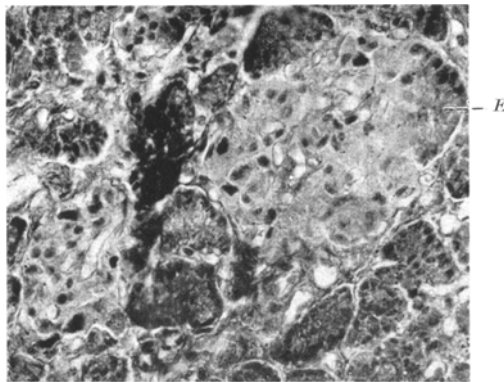


Abb. 3. (Fall 1, S.-Nr. 302/45.) Intraacinäre Insel, fast nur aus hydrophisch veränderten B-Zellen bestehend. Kappenförmiger Rest des exkretorischen Endstückes (*E*).

seitlichen und ventralen Anteilen, sowie in den dorsalen Randpartien. Basophile Zellen auffallend plump und polymorph; vielfach zwei- und mehrkernige Riesenzellen, unterschiedlicher Gehalt an Granula. Relativ wenig γ -Zellen mit großem schaumig aufgelockertem Zelleib. Zahlreiche Kernhaufen im Vorderlappen verstreut; spärliche Kolloidtröpfchen. Die Hypophysenhöhle ist mit hellkörnigem Gerinnsel und desquamierten Epithelien ausgefüllt. An der Hinterwand einzelne papilläre Epithelproliferationen. Einwuchern von unregelmäßigen, soliden und

tubulären Zellsträngen in das breite dorsale Bindegewebe. Kleine Zellstrangcysten im Hinterlappen.

Nebennieren. Relativ breite äußere Rinde. Einzelne intra- und extracapsuläre Rindenknötchen. Kleine Blutbildungsherde in der inneren Rinde.

Schilddrüse. Eng zusammenliegende breite, stark reticulierende Parenchymstränge. Fetalen Zelltyp.

Thymus. Zahlreiche HASSALSche Körperchen. Starke Auflockerung des Marks und der lückenhaften Rinde.

Hoden. Neugeborenenstruktur.

Herz. Vereinzelt kleine Fetttröpfchen und reichlich große, kernnahe Vacuolen in den Muskelfasern. Glykogenfärbung negativ (Obduktion 4 Tage post mortem).

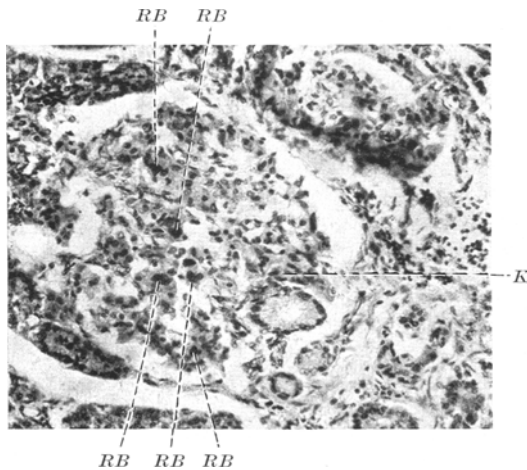


Abb. 4. (Fall 1, S.-Nr. 302/45.) Inselknospen und -sprossen an kleinen Gängen (K). Größerer Inselgewebekomplex mit mehrkernigen Riesen-B-Zellen (RB).

Leber. Sehr ausgedehnte Blutbildungsherde in den sinusartig erweiterten Läppchen-capillaren sowie im GLISSONSchen Gewebe. Grobtropfige Verfettung der hochgradig dissoziierten Leberzellen, vereinzelt hydropisch gequollene Kerne. Glykogen nicht nachweisbar.

Milz. Lebhaftes Myelo- und Erythropoese.

Nieren. Trübe Schwellung und spärliche feinstropfige Verfettung der Hauptstückepithelien. Glykogen nicht nachweisbar.

Lungen (Unterlappen). Beginnende Aspirationspneumonie.

Skelettmuskel. Geringe perivasculäre Leukopoese.

Zusammenfassung. 26jährige Zweitgebärende mit leichtem D.m., der im 2. Monat der letzten Schwangerschaft zum erstenmal in Erscheinung trat und während der 2. Graviditätshälfte allmählich verschwand. Eklampsie und Koma nach der Geburt.

Männliches Neugeborenes, 3 Tage post partum an Aspirationspneumonie verstorben mit fetaler Erythroblastose, Herzhypertrophie, Hypoplasie des Pankreas. Histologisch auffallende Veränderungen am Inselapparat: Vergrößerte Inseln mit reichlichen, zum Teil hyper-

trophischen B-Zellen, zahlreiche Inselzellsprossen und Inselfelder ebenfalls mit auffallend viel ausdifferenzierten Elementen und teilweise hypertrophischen B-Zellen.

Fall 2. Vorgeschichte: Die Mutter, eine 28jährige, kleinwüchsige Frau von 147 cm Größe (dysproportionierter Kleinwuchs) aus gesunder Familie. Sie war angeblich von Geburt an sehr klein und ist bis zum 21. Lebensjahr gewachsen. Menarche mit 14 Jahren. Regelmäßige Menses. Ende 1939, im 18. Lebensjahr, D.m. (Einstellung mit 20 E Altinsulin). 1. Gravidität 1945: Frühgeburt im 7. Monat. Das Kind hat etwa 12 Std gelebt. Blut- und Urinzucker waren während der Schwangerschaft zurückgegangen. September 1946 Insulinmangel, erhebliche Verschlechterung des D.m. 1947 28 E Altinsulin täglich. 2. Gravidität 1947, Fehlgeburt im 2. Monat, dabei keine auffällige Änderung der Stoffwechselverhältnisse. 3. Gravidität ab Mai 1948 mit Verschlechterung des D.m. ab 3. Schwangerschaftsmonat (40 E Altinsulin). 3 Wochen vor errechnetem Termin kam die Geburt in Gang. Hydramnion (4000 cm³). Nach 37 Std Blasensprengung und Zangenextraktion. Im Wochenbett schwankten die Blutzuckerwerte zwischen 120 und 250 mg-% bei 44 E Altinsulin täglich.

Das Kind, 3190 g schweres Mädchen, war vom 1. Tage an cyanotisch, Atmung oberflächlich. Pastös aufgetriebene Weichteile. Tod unter den Zeichen zunehmender Somnolenz am 6. Lebenstag.

Pathologisch-anatomische Diagnose (S.-Nr. 99/49). Weibliches Neugeborenes (48 cm, 2945 g, alle Reifezeichen vorhanden). Auffallend stark entwickelte Fettpolster der Unterhaut. Allgemeiner Hydrops. Icterus neonatorum. Geringer Mikrocephalus, Brachycollis. Vitium cordis congenitum: kleinfingernagelgroßer Defekt des Septum membranaceum. Hypertrophie und Verfettung des Herzmuskels. Fleckförmige Verfettung der Leber. Milztumor. Verfettung der Nieren. Hypoplasie des Pankreas und des Thymus. Leichter Hydrocephalus internus und externus. Hypostase und Atelektase der hinteren Lungenabschnitte.

<i>Gewichte:</i>	Gehirn 235 g	Herz 28 g	Leber 120 g	Nieren 20 g
	Milz 18 g	Lungen 66 g	Schilddrüse 1,5 g	Thymus 2 g
	Pankreas 1,3 g	Nebennieren 7 g.		

Histologische Untersuchung. *Pankreas:* Relativ große Läppchen mit ausgeprägter Differenzierung des Endbaums. Die Anzahl der Inseln ist relativ gering, die Einzelinseln sind jedoch sehr groß (Abb. 5a). Rieseninseln, manchmal von der Größe eines Läppchens, sind vorwiegend im mittleren Teil des Organs gelegen, besonders häufig am Rande der Läppchen. Meist gleichmäßig runde oder oval-eiförmige Inseln neben kürbisähnlichen und relativ wenigen unregelmäßig geformten Gebilden sowie Doppelinseln, alle mit deutlicher Kapsel. Sie sind gelegentlich durch schmale Stiele aus indifferenten plasmaarmen Syncytien mit kleinen Gängen verbunden. Sie bestehen aus unregelmäßig netzförmig angeordneten, oft syncytialen Epithelsträngen von unterschiedlicher Breite (meist liegen 3—4 Kerne nebeneinander). Im Gomoripräparat zeigt das Zellplasma vorwiegend eine blaß-blaugraue Tingierung, die Kerne sind hell, bläschenförmig, von recht unterschiedlicher Größe und meist ovaler Gestalt. Teile dieser syncytialen Zellverbände sind manchmal besonders hell. In Capillarnähe außerdem streifenförmige Gewebslücken, in denen noch einige oft degenerativ veränderte Kerne und Reste von Zellplasma angetroffen werden. A-Zellen nur in spärlicher Zahl innerhalb der Inseln verstreut, in unmittelbarer Nähe von Capillaren. Inseln, die eine stärkere Anhäufung von A-Zellen aufweisen, zeigen diese meist im Zentrum der Inseln in Nähe von undifferenzierten, plasmaarmen Proliferationsherden oder Kernhaufen. Dort liegen gelegentlich auch einige B-Zellen. An den Einmündungsstellen der Stiele finden sich hellblau getönte

polygonale Zellen. Die Stiele münden teils geradewegs, teils gebogen in die Inseln ein, dabei kann sich das Stielgewebe gelegentlich kuppenartig an einen Teil der Inseloberfläche anschmiegen. Einige besonders große Inseln zeigen durch eingelagerte Bindegewebsreste, daß sie ihre jetzige Gestalt durch konzentrischen Zuwachs schalenartig angelagerter syncytialer Zellverbände erhielten. Während die Peripherie der Läppchen vielfach regelrechte Endstücke erkennen läßt, zeigen die vorgeschalteten Gänge vielfach Kernwucherung und syncytiale helle Plasma-

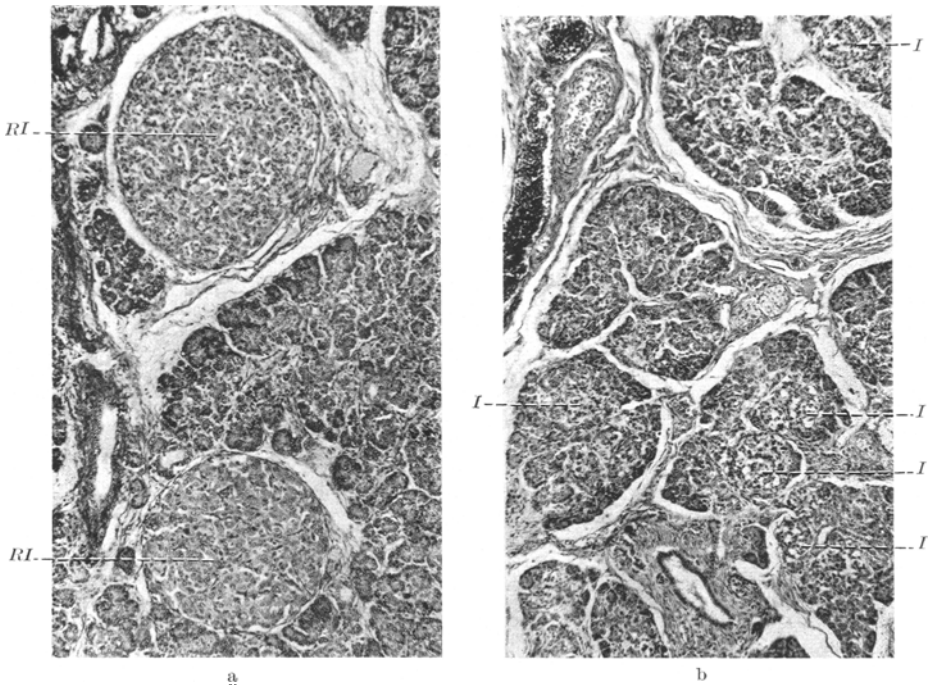


Abb. 5a u. b. (Fall 2, S.-Nr. 99/49.) a Interstitielle und paralobuläre Rieseninseln, (RI), fast nur aus B-Zellenkomplexen bestehend (Vergr. 60mal); b (S.-Nr. 397/45; gleiche Vergrößerung wie Abb. 5a). Gleichaltriger Kontrollfall mit regelrechten, wesentlich zahlreicheren, aber bedeutend kleineren spätfetalen Inseln (I).

strukturen, die in regelrechtes Inselgewebe, Knospen und Sprossen verschiedener Größe und Form ausmünden und zu Inseldrüsen und Inseln überleiten. Diese selbst sind jedoch relativ spärlich, besonders im Kopfteil der Drüse. Daneben sieht man Inselsprossen auch aus Endstücken und kleinen intralobulären Gangteilen, sie bestehen teils vorwiegend aus indifferenten Syncytien, teils fast ganz aus ausdifferenzierten Inselzellen, wobei B-Zellen ein starkes Übergewicht haben. Auch zwischen den Endstückepithelien vereinzelt A- und B-Zellen. In Nähe der kleinen Gänge mit stark gewucherten Wandepithelien vielfach auffallend breit aufgelockerte und mit großen SCHWANNschen Zellen durchsetzte Nervenstämmchen. Zwischen dem Epithel dieser kleinen und der mittleren Gänge vereinzelt A-Zellen eingestreut. In den größeren Gängen neben Zellkomplexen mit unregelmäßigen Kernbildern homogen graublau gefärbte Einzelelemente.

Hypophyse. Auffallend großer Vorderlappen mit breiten Zellzügen, vorwiegend aus chromophoben stark aufgelockerten Elementen bestehend. Mengenmäßig an

2. Stelle große acidophile Zellen, gelegentlich in breiten syncytialen Verbänden, die 2- und mehrkernige Riesenzellen enthalten. Fast überall amitotische Kernteilungsfiguren. Basophile Zellen, ebenfalls plasmareich, mit auffallend großen Kernen ausgestattet und hell schaumig vacuoligem Zellplasma. Gelegentlich auch Kernpyknosen. Überall verstreut fetale Zellproliferation und Kernhaufen. Lockeres anilinblaues Kolloid verstreut in kleinen follikelähnlichen, intratrabeculären Hohlräumen. Die Hypophysenhöhle enthält etwas lockeres Gerinnsel sowie einige Erythrocyten. Von der mehrschichtigen Hinterwand dringen solide und tubuläre basophile Zellstränge in das dorsale Bindegewebe ein.

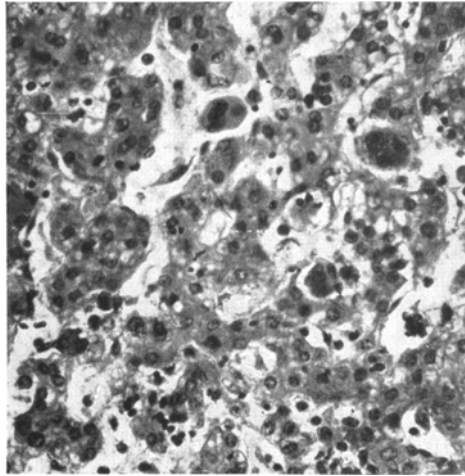


Abb. 6. (Fall 2, S. Nr. 99/49.) Leber. Cellulärer Abbau von Blutbildungsherden, phagocytierende mehrkernige Riesen-Sternzellen. (Im Zelleib vielfach Zellschatten und Kernreste sichtbar!) Ödem, fein- bis mitteltropfige Leberzellverfettung. (Vergr. 184mal.)

Nebennieren. Am Rand der relativ breiten, lipoidreichen Außenrinde lebhaft Zellproliferation.

Schilddrüse. Gleichmäßiger follikulärer Bau des Parenchyms. Wenig helles, fein vacuoliges Kolloid in den relativ großen Lichtungen.

Thymus. Schmale Bezirke zellreichen Markgewebes, mit reichlich Zellen der weißen Blutreihe sowie einigen Erythroblasten durchsetzt. Breite lymphocytenreiche Rinde.

Herz. Stellenweise geringe feinkörnige Verfettung der Muskelfasern.

Leber. Fein- bis mitteltropfige Verfettung der Leberzellen. Die blutreichen Capillaren sind vielfach sinusartig erweitert. Blutbildungsherde in wesentlich geringerem Ausmaß als bei Fall I. Im periportal Bindegewebe relativ viele, zum Teil eosinophile Myelocyten. Innerhalb der Läppchen nur sehr kleine Herde, zum großen Teil aus übersegmentierten Leukocyten mit Anzeichen des Abbaues. Knötchenförmige Proliferation und großzellige Hyperplasie des Reticuloendothels mit mehrkernigen Riesenzellen, die neben einer feintropfigen Verfettung des Plasma-leibes phagocytierte Kernreste unreifer Blutzellen und von Leukocyten erkennen lassen (Abb. 6).

Milz. Einzelne Blutbildungsherde.

Nieren. Zahlreiche fetale Glomerulusanlagen, cystisch erweiterte Kapseln mit eingedicktem homogenem und körnigem Niederschlag sowie vereinzelt Erythrocyten, auch in der Lichtung benachbarter Hauptstücke. Feintropfige basale Verfettung der geschwollenen Epithelien, geringe Glykogeneinlagerung. Blutbildungsherde.

Lungen. Hyperämie und Ödem. Im Bereiche geblähter Lungenabschnitte „hyaline“ Membranen in den Alveolen.

Zusammenfassung. 28jährige 3gravida, 2para von dysproportioniertem Kleinwuchs mit mittelschwerem juvenilem D.m. Verschlechterung der Stoffwechsellaage ab 3. Graviditätsmonat. Hydramnion. Weibliches Neugeborenes, das am 6. Lebenstag verstarb, mit Hydrops congenitus, Herzfehler, unterentwickeltem Gehirn und Hypoplasie des Pankreas. Histologisch hochgradige Hyperplasie der zahlenmäßig zu geringen Inseln. Starke Vermehrung der B-Zellen mit Zeichen starker Funktionssteigerung. Spärliche extramedulläre Blutbildungsherde, in der Leber mit cellulärem Abbau derselben.

Fall 3. Vorgeschichte: 4. Gravidität der unter Fall 2 erwähnten Frau. Die Stoffwechsellaage hatte sich nach der Geburt des vorigen Kindes nicht gebessert. Im Verlaufe der 4 Monate später eingetretenen Schwangerschaft mußten die Insulinalgaben auf 48 E Altinsulin täglich erhöht werden.

Januar 1950, Ende des 8. Schwangerschaftsmonats, *Spontangeburt* einer toten mißgebildeten, männlichen Frucht aus Beckenendlage. Die kindlichen Herztöne waren kurze Zeit vor der Blasensprengung noch nachweisbar. Hydramnion (5500 cm³), große ovale und gelappte sowie ödematöse Placenta (1000 g). Nabelschnur (43 cm) mit porzellanartig verdichtetem Gewebe. Blutzuckerspiegel im Nabelschnurblut 105 mg-%. Bei der Mutter sank der während der Schwangerschaft um 170 mg-% schwankende Blutzuckerspiegel während der Geburt auf 109 mg-%. Wochenbett komplikationslos, diätetische Einstellung mit 200 g Kohlenhydrate bei 1800 Calorien und 36 E Depotinsulin mit leichter Glykosurie (3—10 g), Blutzuckertageskurve zwischen 180 und 190 mg-%. Retinitis diabetica. Tuberkulöses Spitzeninfiltrat der linken Lunge. Dezember 1950 aktiver Herd im rechten Obergeschoß. Eine Verkalkung der Beckenarterien hatte bei der Pat. nicht bestanden.

Pathologisch-anatomische Diagnose (S.-Nr. 70/50). Männliche Totgeburt (Frühgeburt Mens VIII, 40,5 cm, 1970 g). Allgemeiner Hydrops, Adipositas. (Goldgelber Panniculus adiposus von 0,3—0,5 cm an Brust- und Bauchhaut.) Osteosklerose, allgemeine Anämie. Multiple Mißbildungen: Lippenspalte rechts, doppelseitige Gaumenspalte, Brachycephalie. Hydrocephalus internus und externus. Vitium cordis: Truncus arteriosus communis, Defekt des Kammerseptums, Persistenz der Vena cardinalis inferior, Hypoplasie der Vena cava inferior. Hypertrophie der rechten Kammermuskulatur. Anämie des Herzmuskels. Darmstenose an der Flexura duodeno-jejunalis. Dilatation des Duodenums. Milztumor. Abnorme Lap-pung der Milz. Insertion des großen Netzes an der Milzvorderseite, erbsgroße Nebennilz. Verkürzung des kleinen Netzes und des Ligamentum hepato-duodenale. Lebertumor mit besonders starker Ausprägung des Lobus caudatus. Hyperplasie der Nieren, der Nebennieren und der Hypophyse. Hypoplasie des Pankreas und des Thymus. Hypoplasie des Penis. Zahlreiche Hautpetechien, vorwiegend an den Extremitäten.

<i>Gewichte:</i>	Gehirn	190 g	Leber	136 g	Nieren	18 g
	Milz	23,4 g	Hypophyse	0,11 g	Schilddrüse	0,9 g
	Thymus	1,4 g	Pankreas	0,7 g	Nebennieren	8 g

Histologische Untersuchung. Pankreas: Erhebliche Unterentwicklung der Gesamtdrüse, Kopf mit angedeuteter Zweiteilung. Während dort relativ große Drüsenläppchen vorhanden sind, die vielfach nur durch schmale Züge eines kollagenen ausdifferenzierten Bindegewebes voneinander getrennt werden, finden sich im mittleren und besonders im Schwanzteil auffallend kleine Läppchen zwischen sehr breiten ödematös durchtränkten Arealen eines embryonalen Bindegewebes. Auf einem Längsschnitt durch das caudale Drittel des Organs wird fast der gesamte zentrale Bezirk von diesem gefäßtragenden mesenchymalen Gewebe eingenommen.

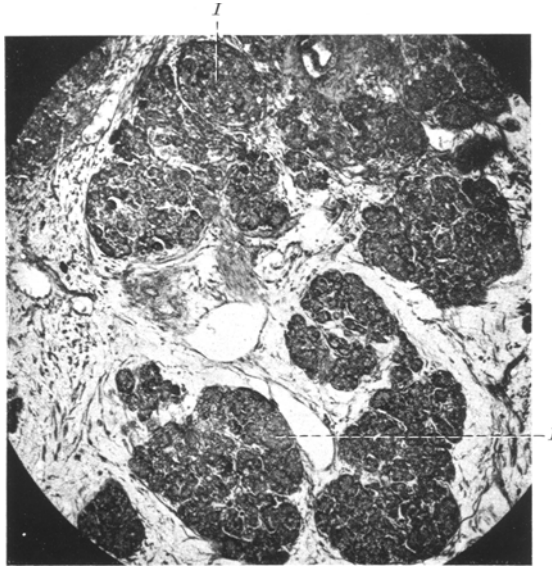


Abb. 7. (Fall 3, S.-Nr. 70/50.) Pankreas, caudales Drittel (gleiche Vergrößerung wie Abb. 5). Starke Unreife des Pankreas: Kleine, an Zahl relativ geringe Läppchen mit teilweise fetalen Drüsenläppchen; reichlich mesenchymales Zwischengewebe. Paralobuläre Inseln (I), die entsprechend ihrer Größe und Struktur den Entwicklungsgrad des exkretorischen Pankreasparenchyms wesentlich übertreffen.

so daß hier nur ein verhältnismäßig schmaler Parenchymrandsaum besteht, der zudem noch von breiten Zügen mesenchymalen Gewebes durchsetzt wird (Abb. 7).

Der lobäre Gangbaum endet in diesen Bezirken in relativ spärlich ausgebildeten primitiven Drüsenläppchen, die lediglich eine geringe endständige Auftreibung erkennen lassen (Abb. 7). Im Kopfteil sind gelegentlich Endstücke sichtbar. In allen Abschnitten der Drüsenläppchen zahlreiche Inselknospen und -sprossen. Auf diese Weise entstehen ganz groteske Bilder aus unregelmäßig lappenartigen und knolligen Gewebsverbänden, die im einzelnen aus kernreichen Syncytien mit exzentrischer Wucherungstendenz und innigem Kontakt zu Capillaren dargestellt werden; alle möglichen Übergangsbilder zu relativ großen Inseln mit doppel- und mehrreihigen Zellsträngen (Abb. 8). Typische Inselfelder sind selten. Häufig entstehen die Inseln aus einem einzigen Inselgewebskeim. Größere Inseln besitzen durchweg einen Fortsatz, der sie mit einem kleinen intralobulären Gang verbindet. (Einzelheiten der Stielformen und Einstrahlungsart wie bei Fall 2.) Gelegentlich finden sich Läppchen, bei denen fast sämtliche Verzweigungen des Hauptganges aus Inselzellsträngen bestehen („Inselläppchen“) (Abb. 8). Zahlreiche Inseln im

Interstitium in Nachbarschaft und Verbindung mit Gängen aller Kaliber („Ganginseln“). Verstreute Blutbildungsherde greifen gelegentlich auf das Inselgewebe

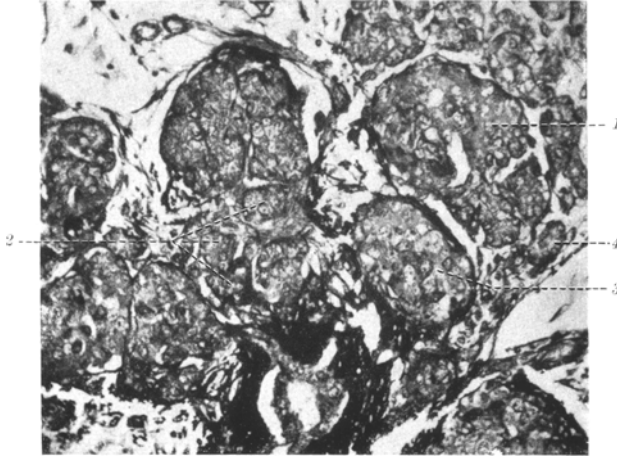


Abb. 8. (Fall 3, S.-Nr. 70/50.) Pankreasläppchen, fast nur aus inkretorischem Gewebe bestehend, sog. „Inselläppchen“; plumpe Inselzellsprossen (1), Inselzellknospen (2), kleine Insel (3). Mangelhafte Differenzierung des spärlichen exkretorischen Parenchyms (4) in den Randpartien.

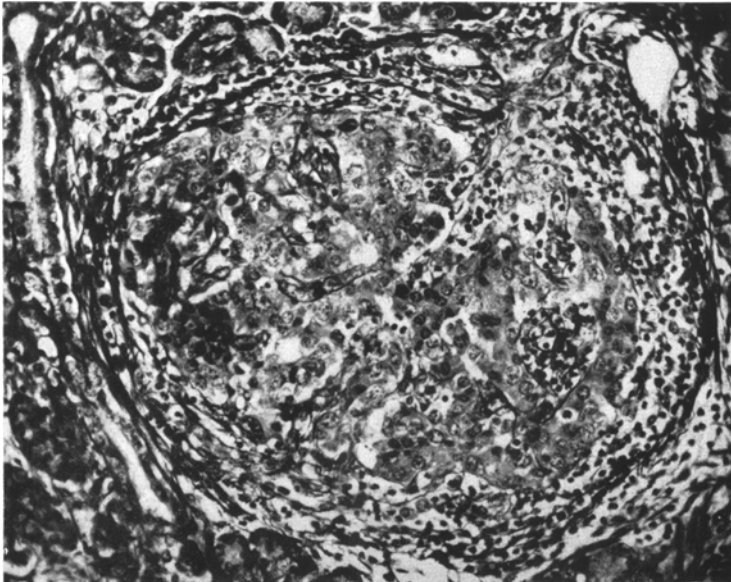


Abb. 9. (Fall 3, S.-Nr. 70/50.) Große paralobuläre Insel, innerhalb von lymphofollikulärem Gewebe = „Follikelinsel“ (vgl. NEUBERT).

über, meistens in Form lymphoiden Gewebes ähnlicher Art, wie von NEUBERT beschrieben (Abb. 9).

Die Inseln enthalten sehr viel große, relativ helle B-Zellen mit stark ausgeprägter Zell- und Kernpolymorphie und in Form proliferierender Syncytien (Amitosen!). Meist stellt sich das Plasma im Gomori-Präparat in hellgrau-blauem Farbton dar, daneben sieht man grobkörnige Auflockerung oder vollständigen Plasmaverlust (Abb. 10) mit teils hydropisch verquollenen, gelegentlich auch pyknotisch geschrumpften Kernen, vielfach in Capillarnähe gelegen. Andererseits sind hier auch junge kleine sternförmige A-Zellen mit dichten Granula sowie indifferente Kernhaufen mit nur geringem, dichtem Plasmasaum lokalisiert. In größeren Ganginseln des Schwanzteiles auffallend große, deutliche granuliert A-Zellen, vorwiegend peripher gelagert. Ein Übergang von A-Zellen zu B-Zellen war nirgends nachweisbar. Dagegen oft in Capillarnähe im Inselzentrum junge relativ dunkle und dicht granuliert B-Zellen in der Umgebung von indifferenten Kernhaufen und Proliferationsherden. Vereinzelt fanden sich fortgeschrittene degenerative Veränderungen im gesamten Inselzellverband (Abb. 11). Größere endophytische Proliferationsknospen an kleinen interlobulären Gängen bestehen überwiegend aus relativ hellen B-Zellen. Bei den intraacinären Gangsprossen und den Inselfeldern besteht dagegen der basale Teil meist aus indifferenten Komplexen, die Spitze vorwiegend aus B-Zellen, dazwischen sind vereinzelt A-Zellen eingestreut.

Das Gangepithel läßt eine gewisse Unruhe und stellenweise eine Häufung von hellen Zellen erkennen. In den großen Gängen ist das Epithel auffallend niedrig. Die eingestreuten A-Zellen sind hier vorwiegend klein, in den mittleren Gängen größer. Dort auch reichlich B-Zellen.

Hypophyse. Blutbildungsherde, Hyperämie, breite Parenchymbalken vorwiegend aus γ -Zellen, in den subcapsulären Abschnitten viel große Acidophile. Fetale Zellen und Kernhaufen sind verhältnismäßig selten. Zahlreiche Kolloidkugeln.

Nebennieren. Fetale Struktur mit auffallend hochgetriebener Innenrinde, äußere Rindenschicht teilweise sehr schmal. Einzelne Blutungen. Verstreute Blutbildungsherde.

Schilddrüse. Nur vereinzelt Follikel mit dichtem Kolloid. Meist indifferente Parenchymstränge und -haufen mit netzförmiger Auflockerung im Zentrum. Dazwischen dünn- und dickflüssiges Kolloid. Zahlreiche Mitosen und Amitosen.

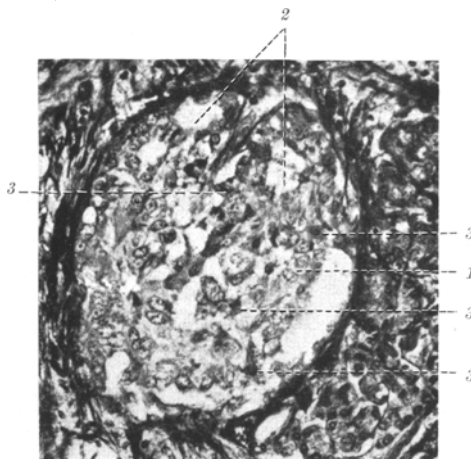


Abb. 10. (Fall 3, S.-Nr. 70/50.) Degranulierung (1) und hydropische Degeneration (2) der B-Zellen. Auffallend wenig und unregelmäßig verstreute A-Zellen (3).

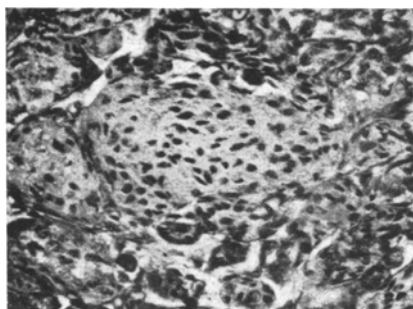


Abb. 11. (Fall 3, S.-Nr. 70/50.) B-zellenreiche Insel mit degenerativer Cytoplasmaversinterung und Kernpyknose der Epithelien. (Vergr. 184mal).

Thymus. Auffallend plasma- und faserreiche Markstrukturen. Mitosen. Rinde spärlich entwickelt. Im Interstitium lockere Blutbildungsherde, einzelne Blutungen.

Herz. In der Wand beider Kammern umfangreiche, vorwiegend myelopoetische Blutbildungsherde, auch unter dem Endokard; im Epikard sind sie geringer, vorwiegend perivascular gelagert (Abb. 12).

Leber. Stark aufgelockertes Läppchengefüge, gelegentlich auffallend große Leberzellen mit glykogenhaltigen Vacuolen. Auch vereinzelte hydropisch gequollene Kerne enthalten Glykogen. Ausgedehnte Erythro- und Myelopoese.

Milz. Umfangreiche Blutbildung.

Nieren. Reichlich grobscholliger Glykogengehalt in den Schleifenepithelien.

Skelet. Die enchondrale Ossifikation ist insbesondere in der proximalen Femurmetaphyse und in den Wirbelkörpern verzögert. Die Knorpelmarkkanäle sind auf-

fallend weit, die Schicht des Säulenknorpels ist verlängert, die Richtungsbälkchen sind nur mäßig kalkinkrustiert, sie enthalten noch an vielen Stellen Knorpelzellen. Die sehr eng liegenden Gitterstrukturen quellen vielfach diaphysenwärts — inmitten von breiten Osteoidschalen — zu unförmig blattartigen Gebilden auf, sie können sich verflüssigen oder krümelig zerfallen. Die Osteoidbälkchen sind teilweise zu landkartenartigen Bezirken miteinander verbacken. Nirgends durchgehende Osteoblastensäume, meist lagern sich den Bälkchen dunkle schmale Fibrocytenkerne an. Das

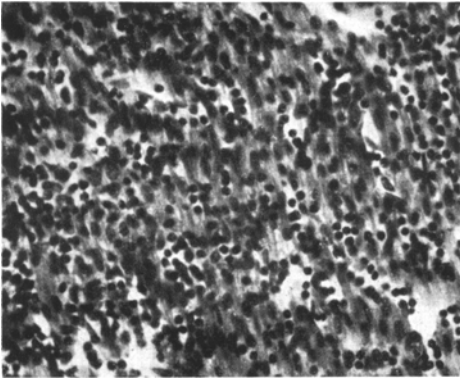


Abb. 12. (Fall 3, S.-Nr. 70/50.) Herzmuskel mit dichter Infiltration von rundkernigen plasmaarmen Zellelementen. (Vergr. 184mal.)

Mark ist auffallend reich an Fibroblasten und kollagenen Fasern. Stellenweise finden sich dazwischen hyaline Massen, die sich vom Osteoid deutlich unterscheiden. Hier kommt die sonst schon eingeeengte Blutbildung ganz zum Erliegen. Dagegen findet man im Primordialmark Blutzellen.

Zusammenfassung. 29jährige, 4gravida, 3para; gleiche Mutter wie bei Fall 2. Mäßige Verschlechterung des D.m. während der Schwangerschaft. Hydramnion, Totgeburt mens. VIII mit zahlreichen Mißbildungen und Hydrops congenitus. Erhebliche Hypoplasie des Pankreas infolge Entwicklungshemmung des exkretorischen Parenchyms zugunsten einer Hyperplasie des Inselapparates, der bemerkenswerte Abartungen der Formalgenese erkennen läßt (Vorherrschen der interstitiellen und Ganginsehn, Fehlen von Inselfeldern, Bevorzugung der Inselentstehung aus endophytischen Einzelkeimen, Entstehung von sog. Inselnippchen usw.). Fortgeschrittene B-Zellendifferenzierung sowie Zeichen für eine Funktionssteigerung der vorzeitig ausgereiften B-Zellen. — Starker Glykogengehalt im Plasma und vereinzelt im Kern der Leberzellen und der Tubulusepithelien der Nieren. Umfangreiche extramedulläre Blutbildungsherde besonders in Milz und Leber, sowie im Bereiche der Herz-

muskulatur bei hochgradiger Verzögerung der enchondralen Ossifikation mit Marksklerose. Starke Entwicklungsverzögerungen der Schilddrüse.

Fall 4. Vorgeschichte: Die 30jährige Mutter (L. K.) litt seit dem 18. Lebensjahr an einem schweren juvenilen D.m. Anfang 1950 Einstellung auf 200 g Kohlenhydrate und 30 g Fett bei 30 E Depotinsulin. Blutzuckerspiegel meist um 350 mg-% (von 280—410 mg-% schwankend). Glykosurie von 20—70 g Zucker täglich, gelegentlich geringe Acetonurie. — Menarche mit 15 Jahren, unregelmäßige Menstruationen. Letzte Menses 15. 2. bis 20. 2. 50. Im 3. und 4. Schwangerschaftsmonat, nach 6 Wochen anhaltenden Prodromalerscheinungen, schwerer Ikterus mit wesentlicher Verschlechterung des D.m.: Trotz 60 E Depotinsulin gelegentliche Acetonurie. Nüchternblutzucker 160 mg-%. Diät: 1600 Calorien (200 g Kohlenhydrate, 87 g Eiweiß, 40 g Fett, Glykosurie von 25 g bei 1250 g Wasserausscheidung. Starke Untergewichtigkeit, Furunkulose. Da auch von seiten des Kindesvaters eine erbliche Belastung für D.m. vorlag, wurde am 6. 7. 50 eine Interruptio mit anschließender Sterilisation per lap. vorgenommen. Kurz vor der Operation machte sich mehr und mehr eine Insulinempfindlichkeit bemerkbar, die nachher sofort verschwand. Geringe Besserung der allgemeinen Stoffwechsellaage: 60 E Depotinsulin bei 2050 Calorien (200 g Kohlenhydrate, 30 g Kohlenhydrate in Gemüse, 103 g Eiweiß, davon tierisch 54 g und 70 g Fett); Blutzucker 270 mg-% bei geringer Glykosurie (10 g).

Männliche Frucht von 19,5 cm Scheitel-Fuß-Länge (= 128 mm Scheitel-Steiß-Länge) ohne Mißbildungen. Placenta 10 × 10 × 2 cm.

Histologische Untersuchung (E.-Nr. 4717/50). *Pankreas:* Im Kopfteil große Läppchen aus stark verzweigten fetalcn Drüsen-schläuchen. Reichlich Blutbildungs-herde. Hauptsächlich an den größeren Gangteilen zahlreiche meist kleine Inselknospen und -stränge. Kleine Inseln vorwiegend in der Nähe größerer Gänge aus relativ plasmareichen indifferenten sowie großen A- und B-Zellen. Auf Serienschnitten ergibt sich, daß A-zellenhaltige Symplasmen gelegentlich einen großen Teil der B-zellhaltigen Inselteile schalenartig umgeben. Der Anteil der A-Zellen an den kleinen Knospen und Sprossen ist größer als in den größeren Inselzellkomplexen, aber auch hier trifft man B-Zellen inmitten indifferenten Syncytien an, während Insel sprossen fast nur aus A-Zellen oder andere, lediglich aus plasmareichen indifferenten Typen relativ selten sind.

Viele der größeren inter- und intralobulären Ausführungsgänge fallen durch ihre unregelmäßige Form auf. Das Epithel ist meist abgeplattet, das Zellplasma meist dunkel-homogen, im Gomori präparat bläulich tingiert. Dazwischen einzelne A-Zellen. In den mittleren Gangabschnitten sind A-Zellen relativ häufig anzutreffen, aber auch hier finden sich kleinere, auffallend homogen tingierte B-Zellen.

Hypophyse. Vorwiegend embryonale Zellstränge und indifferente Kernhaufen; gelegentlich Mitosen, zahlreiche Amitosen. Sonst größtenteils chromophobe Zellen. Basophile an 2. Stelle, acidophile Zellen sind auffallend groß. Das Hinterwand-epithel der Hypophysenhöhle zeigt einzelne große helle Zellen. Teils solide, teils tubuläre Zellstränge durchsetzen das besonders reichlich entwickelte dorsale Bindegewebe. Blutbildungs-herde in der dorsalen Kapsel des Hinterlappens.

Nebennieren. Breite Außenrinde.

Schilddrüse, Thymus und Hoden ohne Besonderheiten.

Leber. Umfangreiche Hämopoese. Stark auseinandergedrängte Läppchen. Leberzellen zum Teil vacuolig. (Material formalinfixiert). Feinkörnige Eisen- und Fettspeicherung. Gelegentlich knötchenförmige Proliferation der Sternzellen.

Milz. Mäßige Hämopoese. Geringe feinkörnige Eisenablagerungen in den Adventitiazellen der Trabekelgefäße.

Nieren. Epithelien der Hauptstücke und der dicken Schleifenteile gering vacuolig (Formalinfixierung). Vereinzelte Blutungen im Zwischengewebe.

Zusammenfassung. 30jährige Frau mit schwerem juvenilem D.m. und Ikterus während der (1.) Schwangerschaft. Dabei Verschlechterung des D.m. bei zunehmender Insulinempfindlichkeit. Interruptio in der Mitte des 5. Schwangerschaftsmonats mit anschließender Besserung der Stoffwechsellaage.

Wohlgebildete männliche Frucht. Histologisch am Pankreas auffallend große Läppchen aus sehr locker angeordneten fetalcn Drüsenschläuchen mit reichlichen kleinen Inselzellknospen. Größere inselähnliche Zellkomplexe waren erst in geringem Ausmaße vorhanden. Starke Unruhe des Gangepithels mit „endokriner“ Differenzierung zahlreicher Einzelelemente.

Fall 5. Vorgeschichte: Die 40jährige Mutter (Frau R.) leidet seit dem 21. Jahr an D.m. Damals habe eine schwere Stoffwechselstörung mit starken Schwankungen und gelegentlicher Ausscheidung von Aceton bestanden, anfänglich seien auch Sehstörungen aufgetreten. 1933 diabetisches Koma, anschließend Ikterus. Danach relativ konstante Stoffwechsellaage, doch hohe Insulingaben. — Menarche: 18 Jahre, regelmäßige Menses. 9 Schwangerschaften: 1. mit 24 Jahren (1934): Frühgeburt Mens VII. Das Kind hat nur kurze Zeit gelebt. 2. 1935: Häufiges Erbrechen, besonders gegen Ende der Schwangerschaft. Spontangeburt eines übergroßen toten Kindes. 3. 1937: Frühgeburt Mens VIII. Tod nach 2 Std. Während der 2. Schwangerschaftshälfte war eine leichte Besserung des D.m. eingetreten, die auch nach der Geburt anhielt. 4. 1938/39: Geburt eines gesunden, relativ schweren Mädchens (4250 g). Das heute noch lebende und gesunde Kind ist relativ grazil. 5. 1940/41: 5250 g schweres Mädchen mit starker Weichteilschwellung und leichter Gelbsucht. Auch dieses Kind lebt und ist heute etwas schwächig. Post partum bei der Mutter Neigung zu Schockzuständen. Umstellung auf Depotinsulin (2mal 20 E) Blutzucker meist über 200 mg-%, nur geringe Glykosurie. 6. 1941/42: Komplikationsloser Verlauf, das Kind habe über 6000 g gewogen und sei wegen seines kräftigen Körperbaues, seiner Fettpolster und der langen Haare besonders aufgefallen. Auch heute ist diese 3. Tochter besonders groß und kräftig. 7. 1942/43: Häufige Schockzustände, trotz Rückgang auf 2mal 10 E Depotinsulin. Im Verlaufe einer Pyelitis kam es im 4. Monat zum Abort. Danach Einstellung auf 2mal 20 E Depotinsulin. 8. 1944: Ebenfalls häufig Schockzustände (zur gleichen Zeit schwere körperliche Strapazen). Nach 4½ Monaten Abort (wohlgebildete männliche Frucht). 1948 fieberhafter Infekt mit Verschlechterung des D.m., weitere Verschlimmerung nach einer Cholecystitis Ende 1949 (täglich 2mal 15 E, 1mal 10 E Depotinsulin, 200 g Kohlenhydrate, 80 g Eiweiß, 8 g Fett), geringe Glykosurie bei Blutzuckerwerten zwischen 200 und 300 mg-%. Blutdruck 140/95. 9. Schwangerschaft ab April 1950 (errechneter Geburtstermin 25. I. 51). Wegen gelegentlicher Schockneigung Insulinmenge August 1950 herabgesetzt. Urin und Blutzucker fielen ab. Ab September (4½ Monate) sehr häufig Schockzustände, oft nach Insulinverabreichung. Gewichtsabnahme. Am 30. 11. schwerer hypoglykämischer Schock (Blutzucker 42 mg-%). *Spontangeburt* einer wohlgebildeten männlichen Frucht am 1. 12. Anschließend starke Blutdruckschwankungen und erhebliche Glykosurie und Albuminurie. Trotz ganz geringer Insulinmengen abwechselnd präkomatöse und hypoglykämische Zustände. Leichte Acotämie, Rest-N nicht erhöht. Unter Cortiron und kleinen häufigen Insulingaben allmähliche Stabilisierung der Stoffwechsellaage.

Pathologisch-anatomische Diagnose (S.-Nr. 1124/50). Totgeburt (männliche Frühgeburt Mens VIII, 39 cm, 1260 g). Leichter allgemeiner Hydrops, zum Teil vorhandene Reifezeichen. Splanchnomegalie (Herz, Leber, Nebennieren, Hypophyse, Hoden). Hypoplasie des Thymus. Leichter Hydrocephalus internus. Coecum und Colon ascendens mobile mit leichter Formbildungsstörung. Pleurapetechien. Kleine Blutungen des Epikards und der Thymuskapsel.

<i>Gewichte:</i>	Gehirn	210 g	Herz	12,5 g	Leber	52 g
	Nieren	12,1 g	Milz	3 g	Lungen	32,3 g
	Hypophyse	0,1 g	Schilddrüse	0,3 g	Thymus	1,6 g
	Pankreas	1,6 g	Nebennieren	6,6 g	Hoden	1,4 g
	Placenta	310 g	(10 × 19 cm)			

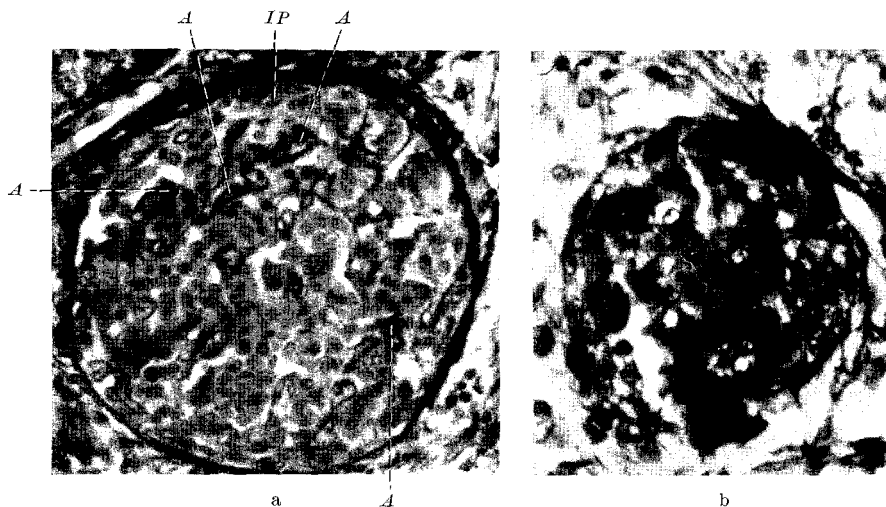


Abb. 13 a u. b. (Fall 5, S.-Nr. 1124/50.) a Insel aus breiten syncytialen Strängen. Bei Gomori-Färbung fast ausschließlich blaßblaugraue Granulierung des Plasmas, nur am Rande Verbände mit indifferentem Plasma (*IP*). Ganz vereinzelt kleine A-Zellen (*A*). b (S.-Nr. 1024/50, gleiche Vergrößerung wie a) gleichaltriger Kontrollfall. Vorwiegend Verbände aus großen A-Zellen, im Bild dunkel.

Blutzucker im peripheren Blut des Feten 48 mg. %, im Herzblut 64 mg. %.

Histologische Untersuchung. Pankreas: Kleine Läppchen zwischen breiten mesenchymalen Interstitien im Kopfteil. In der Mitte, besonders aber im Schwanzteil, große, oft eng zusammenliegende Läppchen. Meist fortgeschrittene Differenzierung der Endstücke. Auffallend zahlreiche Inselzellknospen, Inselfelder sowie relativ große Inseln. In den peripheren $\frac{2}{3}$ der Drüse intralobuläre Inseln etwas zahlreicher als im Kopfteil. Im Schwanzteil vereinzelte Inselläppchen. Schon kleinere Insel sprossen zeigen oft eine kugelige Form. Die ausgebildeten Inseln unterscheiden sich deutlich in ihrer Struktur von den Inseln gesunder Vergleichsfälle: breite meist symplasmatische Zellzüge mit 2 oder 3 Kernreihen (Abb. 13). Der Anteil der B-Zellen sowie der peripher gelegenen indifferenten Elemente ist relativ groß. A-Zellen sind meist regellos in den Gesamtverband eingestreut, gelegentlich auch in größeren zusammenhängenden Syncytien, die mit indifferenten Elementen durchmischt sind. Beim Übergang der Stiele in die Inseln lockern sich die indifferenten, gelegentlich an größeren Oberflächenanteilen konzentrisch angelegerten Syncytien auf und wandeln sich in B-Zellen-Elemente um. An der Spitze der sich zu Inselfeldern zusammenfügenden Sprossen trifft man B-Zellen, indifferente

Syncytien sowie A-Zellen in buntem Wechsel an. Manche kleinere, von großen Ausführungsgängen ausgehende Inseln bestehen vorwiegend aus großen, leuchtenden A-Zellen sowie kleineren B-Zellsträngen, die von einzelnen A-Zellen durchsetzt werden. Das Wachstum dieser Elemente erfolgt zum Teil ebenso wie bei den intralobulären Inseln durch schalenartige Anlagerung indifferenter, mit A-Zellen durchsetzter Syncytien. In den mittleren und größeren Gängen ziemlich unregelmäßiges Epithel, niedrig-kubische dunkelkernige, neben hellen Zellen, die oft eng zusammengeballt sind und große blasige Kerne besitzen. Dazwischen regellos, nicht allzu dicht, kleine und größere A-Zellen. Vereinzelt auch B-Zellen, meist gegen das Grundhäutchen vorgeschoben. Kleine endophytische Sprossen bestehen entweder überwiegend aus ausdifferenzierten B- sowie A-Zellen oder aus indifferenter Syncytien mit eingestreuten ausdifferenzierten Einzelementen.

Hypophyse. Auffallend großer Vorderlappen. Vorwiegend chromophobe Elemente. Acidophile und basophile Zellen groß, letztere vacuolig aufgelockert, mit sehr großen, aufgelockerten Kernen. Indifferente Kernhaufen besonders zwischen den seitlichen A-Zellnestern. Kleine Follikel. Hypophysenhöhle ist bis auf kleine Resthöhlen durch proliferiertes Epithel ausgefüllt. Größere Zellstrangcysten mit eingedicktem, teils acidophilem, teils basophilem Kolloid neben soliden, stark polymorphen Epithelsträngen im angrenzenden Hinterlappengewebe mit Anschluß vorwiegend der basophilen großzelligen Elemente an große und blutreiche Capillaren.

Nebennieren. Schmale Außenrinde.

Schilddrüse. Unregelmäßig breite syncytiale Parenchymbänder, Amitosen. Gelegentlich reticuliertes Zellgefüge mit hellem feinschaumigem Niederschlag in den Spalträumen. Am Rande einige Follikel mit vacuoligem anilinblauen Kolloid.

Thymus ohne Besonderheiten.

Hoden. Wenige Zwischenzellen.

Herz. Starkes interfibrilläres Ödem mit deutlicher vacuoliger Auflockerung und geringer feintropfiger Verfettung der Muskelfasern. Glykogen nicht nachweisbar.

Leber. Starkes dissoziierendes Ödem, schwere fettige und vacuolige Degeneration der Leberzellen. Kerne vielfach hydropisch, doch ohne Glykogengehalt. Gelegentlich Amitosen. Zentrale Leberzellnekrosen. Größere Blutbildungsherde. Sternzellen mäßig geschwollen, teilweise fettgespeichert. Eisenfärbung negativ.

Milz. Verstreute Blutbildungsherde. Einzelne subcapsuläre Blutungen. Eisenfärbung negativ.

Nieren. Zahlreiche fetale Glomerulusknospen und Tubulusstränge. Feintropfige Verfettung der Hauptstück- und Schleifenepithelien. Glykogenfärbung negativ. Einige Blutungen in Mark und Rinde.

Lungen. Fetale Atelektase.

Skelet. Sowohl im Oberschenkelknochen wie an den Rippen findet sich eine deutliche Verzögerung der Knochenentwicklung. Die Spongiosabälkchen sind im Bereiche des Femur bis zur Diaphysenmitte auffallend plump und enthalten umfangreiche Bezirke von nicht kalkinkrustierter Knorpelgrundsubstanz. Dort, wo Kalkinkrustationen nachweisbar, sind diese von auffallend geringer Dichte und diskontinuierlich in den Bälkchen verstreut. Der Osteoidanbau findet nur zögernd statt. Dementsprechend ist die „präparatorische Verkalkungszone“, hier also ohne wesentliche Verkalkung, auffallend langgestreckt. Große zusammenhängende Osteoblastensäume finden sich nirgends, Osteoklasten werden fast vollständig vermißt. Bereits im Primordialmark greift eine sehr intensive Blutbildung Platz.

Zusammenfassung. 40jährige 9gravida, 7para. Nur 3 ausgetragene lebende Kinder, die bei der Geburt auffallend groß und schwer waren.

2 Frühgeburten, 1 ausgetragene Totgeburt. Bleibende Besserung des seit dem 18. Lebensjahr bestehenden D.m. nach der 3. Schwangerschaft. Gegen Ende der letzten Gravidität immer häufiger werdende hypoglykämische Schockzustände, in deren Zusammenhang es zur vorzeitigen Geburt am Ende des 8. Monats und zum Absterben des Kindes intra partum kam.

Leichter Hydrops congenitus, mäßige Entwicklungshemmung des Gehirns und des Dickdarms, Unterentwicklung von Thymus und Schilddrüse, Herzhypertrophie. Relativ großes Pankreas mit auffallend zahlreichen Inseln, Inselzellknospen und -sprossen („Polynesie“). Fortgeschrittene Differenzierung der Inselzellen vorwiegend zu B-Zellen, nur gelegentlich A-zellenreiche Syncytien oder kompakte Haufen plasmareicher A-Zellen in Ganginseln. — Große Hypophyse, histologisch mit Zeichen fortgeschrittener Ausreifung aller Anteile. In der Leber neben verstreut angeordneten größeren Blutbildungsherden Zeichen einer schweren, in den Läppchenzentren bis zur Nekrose gesteigerten Parenchymschädigung. Starkes Überwiegen der Blutbildungsleistung des Knochenmarks auf Kosten seiner osteoblastischen Potenz sowie mit hochgradiger Beeinträchtigung der Osteoklastenbildung (Verzögerung der Knochenbildung und Osteosklerose im Röhrenknochenschaft infolge permanentem Knochenanbau bei fehlendem Abbau).

Das quantitative und qualitative Inselbild der Feten und Neugeborenen.

Die Vermehrung des Inselgewebes im Pankreas von Totgeburten, Früh- und Neugeborenen diabetischer Mütter ist seit langem bekannt (Literaturzusammenstellung s. bei HERYSE). Die bisher vorliegenden Untersuchungen über die Art dieser Inselgewebshyperplasie reichen jedoch nicht aus, um uns einen genügend klaren Einblick in die funktionelle Bedeutung der Veränderungen zu geben. Wie fühlbar dieser Mangel ist, zeigt die Unsicherheit bei der Beurteilung dieser Befunde im Zusammenhang mit den in letzter Zeit von klinischer Seite verschiedentlich aufgeworfenen Problemen, die sich aus der Kombination von Diabetes und Schwangerschaft ergeben (BARTELHEIMER, HÖRMANN, NAVRATIL u. a.); ihre Klärung ist für die weitere Erforschung allgemein-pathologischer Fragen auf dem Gebiete der Regulationskrankheiten von grundsätzlicher Bedeutung.

Hinsichtlich der pathologisch-anatomischen und histologischen Veränderungen am Pankreas, insbesondere am Inselapparat, wurden bei allen Kindern große Unterschiede festgestellt, die sich nicht mit den verschiedenen Formen und Schweregraden des mütterlichen Diabetes in Beziehung setzen ließen, und die ganz unabhängig von den Entwicklungsstadien der Gesamtdrüse waren. Dieser Mangel an festen Korrelationen, der bei den Feten ab 8. Schwangerschaftsmonat besonders bedeutsam wird, steht im Einklang mit der klinischen Erfahrung, daß bei Diabetikerinnen die Schwangerschaftsprognose oftmals recht unsicher ist. Nach den klinischen Erfahrungen (JOSLIN, WHITE usw.) ist

für den ungünstigen Ausgang einer Gravidität die Schwere der mütterlichen Stoffwechselstörung nicht unbedingt entscheidend. Dies kann als ein Hinweis dafür gelten, daß Grad und Art der Entwicklungsstörung beim Kind von der Wirksamkeit verschiedener, sich gegenseitig beeinflussender pathogenetischer Teilkomponenten abhängig sind, ein Phänomen, welches grundsätzlich die Symptomatik solcher Krankheiten kennzeichnet, die wir als Regulationsstörungen bezeichnen.

Die früher häufig erörterte Vorstellung, die Pathologie der Neugeborenen diabetischer Mütter stelle lediglich die Folge einer abnormen Kohlenhydratmast während der embryonalen Entwicklung dar, hat einer kritischen Prüfung nicht standgehalten (BARTELHEIMER). Auch aus unseren Untersuchungen lassen sich zahlreiche Anhaltspunkte dafür gewinnen, daß die nachgewiesenen Entwicklungsstörungen im wesentlichen auf einer Dysfunktion der hormonalen Regulation teils auf seiten der Mutter, teils des fetalen Organismus beruht.

Um die sich hieraus ergebenden Vorstellungen genauer erläutern zu können und um einige Anhaltspunkte über die Art der konkurrierenden stoffwechselsteuernden Faktoren zu gewinnen, sowie ihre Wechselwirkungen in Abhängigkeit von quantitativen und zeitlichen Bedingungen sollen zunächst einige Feststellungen über die Masse des inkretorischen Gewebes im Pankreas des Feten und Neugeborenen folgen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind zum Teil in Tabellen (Tabelle 1—4) zusammengestellt.

Methodisch sind wir bei diesen Untersuchungen so vorgegangen, daß wir auf Längsschnitten durch das jeweilige Pankreas zunächst sämtliche Inseln ausgezählt haben. Zum Vergleich mit den Angaben in der Literatur wurde ferner die Dichtigkeit der Insellagerung jeweils auf eine Fläche von 50 mm² Drüsengewebe festgestellt, und zwar sowohl für die Gesamtdrüse wie für die einzelnen Drüsenteile: bei Feten des 5. Schwangerschaftsmonats für Kopf- und Schwanzteil gesondert, bei den übrigen Fällen für Kopf, Mitte und Cauda. Von allen „reifen“ Inseln sowie von kompakten Inselknospen wurden zwei, jeweils der größte und der kleinste, Durchmesser festgestellt und daraus der mittlere Durchmesser errechnet. Vom mathematischen Standpunkt aus gesehen, ist dieses Verfahren nicht korrekt, doch wurde diese Methode ebenfalls zum Zwecke des besseren Vergleiches mit den bisher in der Literatur veröffentlichten Insellflächenwerten beibehalten, da das Ziel der quantitativen Inselforschung lediglich in der Gewinnung approximativer vergleichbarer Werte bestehen kann. Schließlich wurde das Verhältnis von Inselgewebe zum exkretorischen Parenchym des Pankreas rechnerisch bestimmt. Für die Fälle 1—3 geschah dies nach der Papiergewichtsbestimmungsmethode (HAMMAR), für die übrigen Fälle nach einer etwas abgewandelten Methode, nämlich durch Errechnung der Insellfläche mit Hilfe der Kreisformel, wobei als Radius der festgestellte mittlere Radius eingesetzt wurde. (Die Messungen und Berechnungen der ersten drei Fälle sind von Fräulein HEYSE ausgeführt worden, die Ergebnisse von Fall 1 und 2 sind in der Dissertation von HEYSE — allerdings in etwas anderer Form — bereits veröffentlicht.)

Über das Zahlenverhältnis der einzelnen Inselzelltypen haben wir uns dadurch einen annähernden Eindruck verschaffen können, daß wir an Gomorischnitten je 5 große (= ältere) und 5 kleinere (= jüngere) Inseln in jedem Pankreasteil der untersuchten Drüsen nach den in der Literatur angegebenen Richtlinien ausgewertet haben. Durch Serienschnittkontrolle wurde sichergestellt, daß sich das Verhältnis

Tabelle 1. Zahl und Größe der Inseln, Anteil des Inselgewebes am Gesamtparenchym im Schnitt (Flächenverhältnis) und bezogen auf die Gewebsmasse (errechnetes Gewichtsverhältnis).

Fall Nr.	Kör- per- länge cm	Ge- schlecht	Inselzahl (Gesamt- pankreas)		Mittlerer Inseldurch- messer (Ge- samtpankreas) μ	Anteil großer Inseln						Verhältnis der Inselfläche zur Parenchym- fläche (Gesamt- pankreas) %	Gewichtsverhältnisse			
			ab- solute Zahl	je 50 mm ²		75 bis 100 μ	100 bis 150 μ	150 μ und größer	300 bis 400 μ	400 bis 500 μ	500 μ und größer		Gesamt- pankreas g	Verhält- nis zum Körper- gewicht %	Paren- chym- gewicht g	Insel- gewicht g
4	19,5	♂	24	235	53	29	4					1,44	1,6	0,12	1,2	0,07
5	39	♂	1274	685	74		22					5,8	0,7	0,036		0,06
3	40,5	♂	175	162	175				7,3			8,2	1,3	0,044		0,234
2	48	♀	270	110	235				45	14,1	3,3	18,2				
1	52	♀	379	158	187				31	9,8	1,5	13	1,57	0,045		0,194

Kontrollen.

K. 1	15	♂	19	409	63	26	10					2,5				
K. 2	26	♂	49	272	68	26	10					1,97				
K. 3	37	♂	330	500	66		14	1,2				3,5				

Man beachte! Fall 4. Relativ geringe Zahl meßbarer Inselgewebekomplexe und kleiner mittlerer Inseldurchmesser.

Fall 5. Sehr große Zahl der Inseln ohne deutliche Vergrößerung des mittleren Inseldurchmessers. Größerer Flächenanteil des Inselgewebes als bei K. 3.

Fall 3. Auffallend geringe Anzahl meßbarer Inselgewebekomplexe bei deutlicher Inselhypertrophie mit 7,3% „Rieseniseln“ (Durchmesser über 300 μ). Der Flächenanteil des Inselgewebes ist trotz verringerter Inselzahl erheblich größer als bei dem Parallelfall 5, das errechnete „Inselgewicht“ jedoch infolge der Hypoplasie des Gesamtpankreas geringer.

Fall 2. Hochgradige Inselhypertrophie (59,4% „Rieseniseln“) bei auffallend geringer Inselzahl. Besondere Größe des Inselgewebsanteils am Gesamtpankreas im Schnitt.

Fall 1. Gleiche, nicht ganz so ausgeprägte Entwicklungsabartung wie bei Fall 2 (42,3% „Rieseniseln“). Gegenüber Normalwerten mindestens 3fache Erhöhung des Inselgewebsanteils am gesamten Pankreasgewebe auf dem Schnitt.

Tabelle 2. Verhältnis des errechneten „Inselgewichtes“ zum Körpergewicht und dem Gewicht der Organe.

Fall Nr.	Körperlänge cm	Geschlecht	Inselgewicht g	Inselgewicht						
				zum Körpergewicht %	zum Herzgewicht %	zum Lebergewicht %	zum Hypophysengewicht %	zum Nebennierengewicht %	zum Schilddrüsen- gewicht %	zum Thymus- gewicht %
5	39	♂	0,07	0,0056	0,56	0,13	70	1,06	23	4,3
3	40,5	♂	0,06	0,003	—	0,044	54,5	0,75	6,6	4,3
2	48	♂	0,234	0,008	0,83	0,195	—	3,34	15,6	11,7
1	52	♂	0,194	0,005	0,67	0,16	—	2,64	4,85	7,9

Man beachte die großen Schwankungen der Verhältniswerte zwischen Inselgewebsmasse und Körpergewicht bzw. dem Gewicht der Organe bei den einzelnen Fällen als Ausdruck für die „extrafetalen“ Beziehungen der Entwicklungsabartung des Inselapparates sowie der übrigen Regulationsorgane. („Normalwerte“ zu Vergleichszwecken bzw. Anhaltspunkte über die physiologische Schwankungsbreite der gegenseitigen Organbeziehungen sind bisher nicht bekannt; bei Kontrollfall 3 [mens. VIII] betrug das Verhältnis des „Inselgewichtes“ zum Körpergewicht etwa 0,005 %!).

der Einzelelemente in Schnitten durch die Inselperipherie nicht wesentlich von dem der zentralen Teile der untersuchten Inseln unterschied. Inselzellknospen, Inselzellsprossen und nur locker zusammengefügte Inselfelder wurden bei dieser quantitativen Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Auswahl der ausgezählten Inseln wurde im allgemeinen dem Zufall überlassen, um eine subjektiv bedingte Einseitigkeit des Materials zu vermeiden. Wir haben uns außerdem überzeugt, daß das Differenzierungsbild der dabei erfaßten Inseln dem durchschnittlichen Verhalten des Inselapparates im jeweiligen Fall entsprach. Wie schon aus dem histologischen Bericht ersichtlich, wurden im allgemeinen zwischen den Inseln des einzelnen Falles nur gelegentlich geringe Differenzierungsschwankungen, insbesondere bei jüngeren Ganginseln angetroffen.

Entsprechend den histologischen Befunden haben wir bei der quantitativen Auswertung indifferente (= „inselpotente“) Zellen bzw. Syncytien (Kernzählung), A-Zellen sowie B-Zellen ausgezählt und bei letzteren noch helle, d. h. weitgehend degranulierte und ferner in Zerfall begriffene Elemente registriert. Diese wurden bei unseren Fällen in relativ großer Anzahl, bei den Kontrollen nur in spärlicher Menge angetroffen. In Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur deuten wir die Plasmaveränderungen der hellen B-Zellen als Ausdruck einer gesteigerten Funktion der Insulinproduzenten, ihr Erschöpfungszustand findet offenbar in der Zerfallsform dieser Zellen ihren morphologischen Niederschlag. Die Kerne weisen bei den hellen Zellen oft eine Vergrößerung und Aufhellung sowie vielfach auch eine unregelmäßige Form auf, bei den B-Zellen mit Plasmazerfall finden sich degenerative Kernveränderungen. Man mag darüber streiten, ob der Cytoplasmazerfall dieser Zellen teilweise auf Artefakten beruht (Zeit der Obduktion nach dem Tode, Aufbewahrung der Leiche usw.), wofür das Vorhandensein derartiger Zellen, wenn auch in geringer Anzahl bei den Kontrollfällen spricht; wesentlich scheint uns jedoch die Feststellung, daß derartige Elemente in besonderer Häufigkeit bei unseren Untersuchungsfällen angetroffen wurden. Sie stellen somit zumindestens Zellen dar, die infolge der intravitalen Veränderungen ihres Cytoplasmas postmortalen Einflüssen gegenüber besonders anfällig sind.

Ganz allgemein ergab sich bei der quantitativen Auswertung des Inselapparates unserer Fälle, daß bei Kindern diabetischer Mütter *sowohl eine Vermehrung wie eine Verminderung der Anzahl der Inselanlagen* beobachtet werden kann. Die bei den späteren Entwicklungsstadien als konstantes Merkmal feststellbare Hyperplasie des Inselgewebes kann demnach sowohl auf dem Boden einer Vermehrung der Inseln (= „Polynesie“) als vorwiegend auch durch eine Hyperplasie der Einzelanlagen zustande kommen. Für die einzelnen Fälle ergaben sich folgende Besonderheiten:

Fall 4 (männlicher Fet, 128 mm Scheitel-Steiß-Länge). Inselähnliche kompakte Inselzellkomplexe waren im Vergleich zu den Kontrollen nur recht spärlich. Außerdem war das gegenüber den Kontrollen völlig veränderte Bild im Aufbau der exkretorischen Läppchen bemerkenswert.

Die Zahl der Läppchen war im ganzen verringert, der Umfang der einzelnen Läppchen dagegen wesentlich größer als bei ungestörter Entwicklung (vgl. Abb. 14). Die interlobären Gangäste wichen stark auseinander. In unmittelbarem Kontakt mit dem Gangsystem fanden sich sehr zahlreiche Inselzellknospen.

Die qualitative Auswertung der Inselelemente ließ, wie auch in Tabelle 3 für die ausgezählten Inselzellkomplexe dargestellt ist, eine fortgeschrittene Differenzierung der Zellen besonders in den größeren Inselzellkomplexen erkennen. Die Anzahl indifferenter „inselpotenter“ Elemente war wesentlich geringer als bei den Kontrollen. Das A:B-Zellenverhältnis zeigte jedoch keine Änderung. Allerdings waren B-Zellen mit Zeichen der Funktionssteigerung (helle und Zerfallszellen) wesentlich vermehrt, nämlich 7%, gegenüber 0,6%—2% bei den Kontrollfällen (vergleiche auch die Angaben in der Literatur: BARGMANN, FERNER, NEUBERT u. a.).

Fall 5 (männliche Frühgeburt, 39 cm Scheitel-Fuß-Länge). Pankreas mit relativ zahlreichen Inseln, wobei sich die Größe der Inseln und kompakter Inselkomplexe nicht wesentlich unterschied von den Werten, die wir bei dem etwas jüngeren Kontrollfall (K 3) feststellen konnten (vgl. mittlerer Inseldurchmesser und der prozentuale Anteil relativ großer Inseln in Tabelle I). Berücksichtigt man jedoch die sich bei der mikroskopischen Betrachtung darstellende auffallend große Anzahl kleinerer Inselzellknospen und -stränge, so gewinnt man den Eindruck, daß auch hier die Entwicklung des Pankreas überwiegend im Zeichen der Inselgewebsbildung steht. Der Wert des Flächenanteils des meßbaren Inselapparates am Gesamtparenchym der Drüse liegt rund $\frac{2}{3}$ höher als die Kontrollzahl (K 3). Der tatsächliche Effekt dieser Entwicklungsabartung im Hinblick auf die überreichliche Bildung insulinproduzierenden Gewebes ist jedoch, wenn man das errechnete Gesamtgewicht des Inselapparates ins Auge faßt, relativ gering, da das Pankreas im ganzen eine gewisse Entwicklungshemmung, wenigstens im Vergleich zu dem Kontrollfall, aufweist.

Was die Zelldifferenzierung in den Inseln anbetrifft, so beträgt der prozentuale Anteil der in den großen Inseln vorhandenen insulinproduzierenden Elemente das Doppelte des B-Zellenprozentsatzes bei K 3. Auch bei den kleinen unfertigen Inselzellkomplexen ist bemerkenswerterweise das gleiche Verhältnis gegenüber den Kontrollwerten gewahrt. Die Ausdifferenzierung der Inselzellen erfolgt demnach nicht erst nach Abschluß der Inselbildung und auch nicht über die Vorstufe der

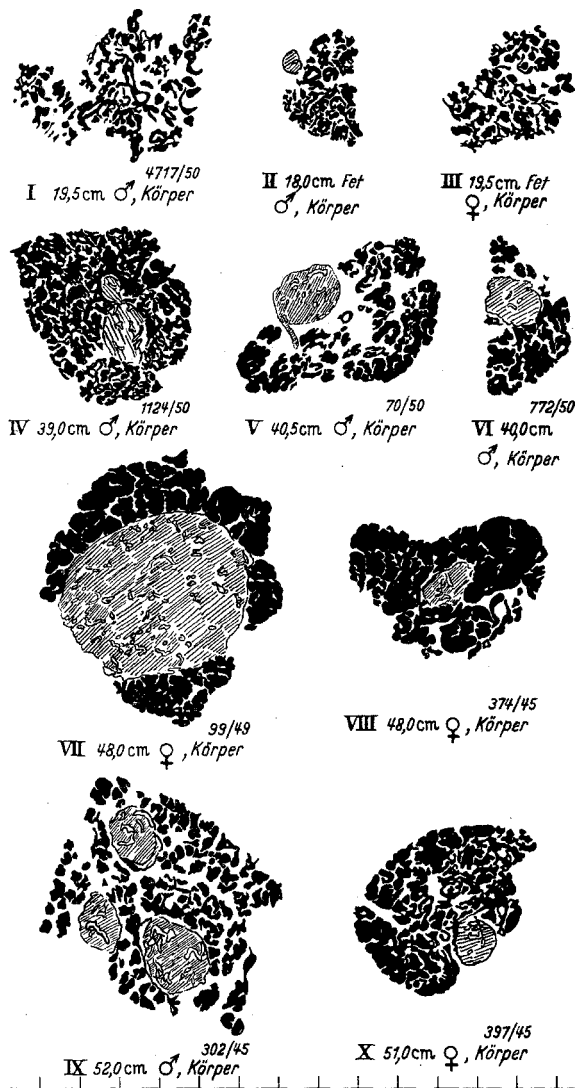


Abb. 14 I–X. Zeichnerische Darstellung je eines charakteristischen Pankreasläppchens der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter (linke Reihe) — dem Alter nach von oben nach unten geordnet — sowie von gleichaltrigen Kontrollfällen (rechts). Nachzeichnung des mit dem Projektionsmikroskop gewonnenen Bildes bei gleicher Vergrößerung. Fertige Inseln: schraffiert. Maßstab: Jeder Teilstrich 100 μ . Oberste Gruppe: Frühfetales Pankreas. I Fall 4. Starke, auch über die physiologische Variationsmöglichkeit hinausgehende Entwicklungsverzögerung der Pankreasläppchen bei gleichzeitiger Vermehrung der Parenchymknospen. 2. Gruppe: Fetales Pankreas am Ende des 8. Schwangerschaftsmonats. IV Fall 5. Gut ausentwickeltes relativ großes Läppchen mit zahlreichen und meist relativ großen Inseln. V Fall 3. Starke Verzögerung der Läppchenentwicklung bei vorgeschrittener Inselreife. 3. Gruppe: Fetales Pankreas Mitte des 10. Schwangerschaftsmonats. VII Fall 2. Rieseninsel bei einem gut ausdifferenzierten Pankreasläppchen. Untere Zeile: Neugeborenenpankreas. IX Fall 1. Läppchen mit Zeichen einer mäßigen Entwicklungsverzögerung der exkretorischen Parenchymanteile, relativ reichlich und ziemlich große Inseln.

„Mantelinseln“ (FERNER), wie dies übrigens auch durch die mikroskopische Untersuchung belegt wird. A-Zellen, die bei K 3 die doppelte Anzahl der B-Zellen ausmachen, betrug bei unserem Fall 5 nur knapp $\frac{2}{3}$ der Zahl der Insulinproduzenten. Auffallend gering war die gleichfalls gegenüber den Kontrollwerten bei K 3 herabgesetzte Zahl der indifferenten Inselzellen.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Veränderungen am Inselapparat im vorliegenden Fall hauptsächlich auf einer Vermehrung der Inselanlagen sowie auf einer Beschleunigung der Inselzelldifferenzierung mit gleichzeitiger Richtungsänderung der Differenzierung beruhen, ihr Ausmaß war nicht besonders hoch.

Auch aus den vergleichenden Studien an histologischen Pankreaspräparaten von Fall 5 und K 3 ging einwandfrei hervor: *A- und B-Zellen sind selbständige, ausdifferenzierte Zellen aus einem gemeinsamen Keimmaterial, nämlich der indifferenten Zelle des Gangsystems, die als inselipotente Zelle entweder an Ort und Stelle oder, in der Mehrzahl, nach endophytischer Wucherung abseits vom Gang sich mehr oder weniger frühzeitig zu dem morphologisch und funktionell festgefügteten Typ der A-Zelle (Glucagonproduzent) oder B-Zelle (Insulinproduzent) ausbildet.* Auch größere, proliferierende Inselzellsprossen bestanden an unserem Material nie allein aus ausdifferenzierten Zellen, sondern ließen trotz unter Umständen sehr dichter Lagerung der Einzelelemente immer wieder indifferente Zellen oder indifferente Zell- und Kernkomplexe sichtbar werden.

Über die Verhältnisse des *insulären Gangorgans* haben die Untersuchungen vor allem von FEYRTER und seinen Mitarbeitern interessante Aufschlüsse gegeben. Die zur Zeit noch diskutierte Streitfrage, ob die neben A- und B-Zellen im Gangepithel auftretenden hellen versilberbaren Zellen eine besondere Rolle für die Endokrinie dieses Organteiles spielen, konnten wir an unserem Material nicht untersuchen, weil es nach der Darstellung von A- und B-Zellen mittels der Gomori-Methode nicht in ausreichendem Maße für die Anwendung entsprechender Silbermethoden zur Verfügung stand.

In Gomori-Präparaten sind die „Hellen Zellen“ des Gangepithels deutlich von A- und B-Elementen unterschieden. Abgesehen von großen hellen Zellen mit hydropisch degenerierten Kernen und geringen faserig-granulären, blaugrauen Plasmaresten, die wir als helle B-Zellen ansprechen möchten, sieht man andere Elemente, in ihrer Morphologie den Beschreibungen von FEYRTER, BAUMANN, CREUTZFELDT, FERNER u. a. entsprechend, in Einzeln oder kleinen Haufen und Zeilen innerhalb des Gangepithels gelegen; vielfach wölben sie das Grundhäutchen vor. Dabei kann gelegentlich auch eine Anhäufung solcher Zellen in der Nähe oder in unmittelbarem Kontakt von endophytischen Inselzellkomplexen angetroffen werden: dort erschienen die A-Zellen oftmals etwas geschrumpft. Die zwischen dem Gangepithel auffindbaren B-Zellen zeigten durchweg eine Abweichung hinsichtlich Form und Größe von B-Zellen anderer Lokalisation. Die Zellen waren im ganzen meist deutlich kleiner als die Insel-B-Zellen, die Kerne waren dunkler, die Plasmastrukturen auffallend dicht.

Fall 3 (männliche Frühgeburt, 40,5 cm Scheitel-Fuß-Länge). Erhebliche Entwicklungshemmung des exkretorischen Gewebes. Geringes Gesamtgewicht der Drüse, weit auseinanderliegende, zahlenmäßig stark verringerte Läppchen mit deutlichem Differenzierungsangel der Endstücke (vgl. Abb. 1 und 2).

Tabelle 3. Das Mengenverhältnis differenzierter und indifferenter Zellarten in den Inseln bei Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter und bei gesunden Vergleichsfällen.

Körperlänge und Geschlecht (Fall Nr.)	Art der Inseln	A:B	B in % aller Inselzellen (—)	Indifferente Zellen in % aller Inselzellen
19,5 cm ♂ (Fall 4)	große Inseln	1:1,07	32,6 (518)	36,8
	kleine Inseln	1:0,8	22,7 (220)	50,9
	alle Inseln	1:1	29,7 (738)	41
39 cm ♂ (Fall 5)	große Inseln	1:1,6	44 (2520)	28,6
	kleine Inseln	1:1,4	40,5 (742)	30,7
	alle Inseln	1:1,6	43,2 (3262)	29,1
40,5 cm ♂ (Fall 3)	große Inseln	1:3,4	72,9 (3540)	5,5
	kleine Inseln	1:2	62,1 (708)	7,3
	alle Inseln	1:3	71,1 (4248)	5,8
48 cm ♀ (Fall 2)	große Inseln	1:4,9	74,5 (9459)	9,6
	kleine Inseln	1:7,3	78,8 (808)	10,4
	alle Inseln	1:5	74,8 (10267)	9,7
52 cm ♂ (Fall 1)	große Inseln	1:2,7	58 (4231)	20,2
	kleine Inseln	1:2	52,4 (1504)	21,2
	alle Inseln	1:2,5	56,6 (5735)	20,4

Kontrollfälle.

15 cm ♂ (K. 1)	große Inseln	1:2,7	35,4 (559)	51,5
	kleine Inseln	1:1,1	18,6 (209)	64,6
	alle Inseln	1:2,4	32,1 (768)	55
26 cm ♂ (K. 2)	große Inseln	1:1,1	22,1 (925)	57,8
	kleine Inseln	1:0,79	17,1 (461)	61,3
	alle Inseln	1:1	20,5 (1386)	59
37 cm ♂ (K. 3)	große Inseln	1:0,55	22,7 (2118)	35,8
	kleine Inseln	1:0,5	20,7 (1008)	37,9
	alle Inseln	1:0,53	22,1 (3126)	36,5

Man beachte! Fall 4. Der Anteil differenzierter Zellen ist wesentlich größer als bei den Kontrollfällen, der Unterschied ist besonders bei den größeren Inseln auffällig.

Fall 5. B-Zellenvermehrung vorwiegend durch Änderung der Differenzierungsrichtung (Verschiebung der A:B-Zellenrelation), ferner durch Differenzierungsbeschleunigung (Verringerung des prozentualen Anteils indifferenter Zellen).

Fall 3. Ähnliche Veränderungen wie bei Fall 5; jedoch wesentlich höherer Anteil von B-Zellen in den Inseln (an das Zahlenverhältnis beim Erwachsenen ange-nähert) durch stärkere Differenzierungsbeschleunigung. Die größere Zahl von indifferenten Zellen in den kleinen (jungen) Inseln erklärt sich durch die benötigte Reifezeit „inselpotenter“ Elemente (für B-Zellen länger als für A-Zellen: vgl. den relativ größeren Anteil von A-Zellen an den Gesamtinselzellen in kleinen Inseln im Vergleich zu großen).

Fall 2. Auffallend zellreiche (hyperplastische) Inseln. Nachlassen des Differenzierungsreizes für B-Zellen. Der Nachschub an inselpotenten Elementen ist geringer: Verschiebung der A-B-Zellenrelation in den kleinen (jungen) Inseln

Die *Zahl der Inseln*, bezogen auf die Flächeneinheit von 50 mm^2 war um $\frac{3}{4}$ geringer als die des Parallelfalles (Fall 5). Sie betrug nur $\frac{1}{3}$ des Kontrollwertes K 3. Die Zahl entspricht somit in ihrer Größenordnung den von NAKAMURA in seinem Fall 18 (syphilitische Frühgeburt im 7. Graviditätsmonat) errechneten Inseln. Bemerkenswert war die relative *Größe der Inseln* (vgl. Tabelle 1). Der Gesamtflächenanteil des Inselgewebes im Schnitt durch das Gesamtpankreas betrug ohne Berechnung kleiner Inselzellknospen und einzeln liegender Inselzellsprossen 8,2% und übertrifft somit den Vergleichswert des Parallelfalles 5 fast um 50%, den des Kontrollfalles K 3 über das Doppelte. Wegen der starken Entwicklungshemmung der gesamten Drüse resultiert jedoch in diesem Falle nur eine Gesamtmasse des meßbaren Inselgewebes von 0,06 g, ein Wert, der die Menge des unter physiologischen Verhältnissen zu erwartenden Gesamtgewichts des Inselgewebes nicht erreicht. Diese Tatsache ergibt sich aus der Errechnung des relativen Inselgewichtes bezogen auf das Gesamtkörpergewicht im Vergleich mit der Kontrolle K 3. Bei diesem Fall ließ sich ein Wert von 0,0049% relativer Inselgewebsmasse errechnen, während der entsprechende aus Tabelle 2 ablesbare Wert für Fall 3 erheblich niedriger liegt (0,003%).

Wie schon die histologische Betrachtung vermuten ließ, ist dagegen bei Fall 3 der Anteil der B-Zellen an den Gesamtinselzellen ungleich größer als im Parallelfall 5. Er erreicht den doppelten Wert. Die B-Zellen machen im vorliegenden Fall innerhalb der großen abgeschlossenen Inseln fast 73% aller Zellen aus. Diese relative Vermehrung der B-Zellen geht vorwiegend auf Kosten der indifferenten („inselpotenten“) Inselzellen).

Der prozentuale Anteil indifferenter Zellen beträgt sowohl in den großen Inseln wie in den kleineren meßbaren Inselzellkomplexen nur etwa 6% aller Inselzellen, ist also um $\frac{5}{6}$ geringer als die Zahl der entsprechenden Elemente bei der Kontrolle K 3.

Die Feststellung einer gleichermaßen reduzierten Anzahl von indifferenten Zellen bei kleinen Inselgewebekomplexen gewinnt noch eine besondere Bedeutung, da wir nach unseren Serienschnittuntersuchungen diese inkretorischen Gewebsanteile als unreife bzw. jüngere Inseln ansprechen dürfen. A-Zellen sind im Vergleich zu Fall 5 um ein Geringes vermehrt anzutreffen. Auch im vorliegenden Fall war es uns nicht möglich, sog. Übergangszellen (FERNER) nachzuweisen. Es ergibt sich daher aus diesen Befunden, daß die abnorm gesteigerte und vorzeitig in Gang gekommene Ausdifferenzierung von B-Zellen *nicht über das Stadium der A-Zellen verlaufen ist, sondern daß diese Elemente aus indifferenten „inselpotenten“ Zellen stammen müssen.*

wesentlich größer als in den großen (älteren) Inseln, der Anteil indifferenter Elemente in großen und kleinen Inseln annähernd gleich. Der Zellzuwachs gegenüber Fall 3 ist größtenteils zu B-Zellen ausdifferenziert.

Fall 1. Verhältnisse entsprechen der Einwirkung eines geringeren Differenzierungsreizes für Insulinproduzenten als bei den vorigen Fällen: Geringerer Grad von Hyperplasie der Inseln, geringerer Anteil von B-Zellen, geringere Abweichung der A:B-Zellenrelation und größerer Anteil von indifferenten „inselpotenten“ Elementen (Zellnachschub, Zelldifferenzierung und Richtungsänderung der Differenzierung geringer als bei den Fällen 2 und 3).

Die vorgeschrittene Differenzierung des embryonalen Inselgewebes als Teilausdruck eines Anpassungsversuchs des stoffwechselregulierenden Inkretsystems ist jedoch, wahrscheinlich im Zusammenhang mit der schweren allgemeinen Entwicklungshemmung des Pankreas und dem Defizit an Gesamtinselgewebsmasse (s. oben) im vorliegenden Falle offenbar noch nicht dem Bedarf an entsprechenden hormonproduzierenden Elementen gerecht geworden. So fanden sich bei der histologischen Untersuchung am B-Zellensystem morphologische Zeichen, die im Sinne einer erheblichen Leistungssteigerung und Überbeanspruchung der Insulinproduzenten gedeutet werden dürfen (Zell- und Kernpolymorphie, Riesenzellen, Kernknospung, Degranulierung des Zelleibs bei etwa 38% der Elemente). Diese Veränderungen sind ferner als Ausdruck dafür zu werten, daß der Nachschub an inselpotenten Elementen nicht genügend groß oder anhaltend war bzw. nicht mit den entsprechenden Anforderungen an das inkretorische Inselgewebe Schritt gehalten hat (vgl. Fall 5).

Auffallend war die relativ geringe Anzahl von Inselzellknospen. Die zwischen den Epithelien besonders im Bereich der mittleren *Gänge* relativ zahlreich verstreuten B-Zellen waren klein, mit besonders dunklem Plasma und pyknotischem Kern ausgestattet, von runder oder stiftförmiger Gestalt wie sie sonst nur bei indifferenten oder allenfalls bei kleinen, hier ebenfalls vertretenen A-Zellen angetroffen wird. Wir möchten auch diese Befunde in Anlehnung an den sich aus dem Verhalten des übrigen Inselgewebes ablesbaren Funktionszustand des inkretorischen Pankreasgewebes dahingehend deuten, daß die an inselpotenten Elementen des Gangsystems angreifenden hochgradig gesteigerten Differenzierungsreize zu einer vorzeitigen Erschöpfung der Keimlager sowie zu einer frühzeitigen Degeneration solcher differenzierter Elemente führen, die aus noch nicht voll ausgereiften inselpotenten Gangepithelien stammen. Im gleichen Sinne wären die quantitativ geringeren, doch qualitativ gleichartigen Befunde am Gangsystem von Fall 5 als Ausdruck einer überstürzten Inselzellbildung des ungenügend vorgereiften Stammgewebes sowie in atypischer Lokalisation zu deuten.

Die Frage, ob die Hemmung der Gesamtentwicklung des Pankreas vorwiegend auf dem Boden der allgemeinen Entwicklungshemmung der Frucht entstanden ist, läßt sich an Hand dieses Falles nicht sicher entscheiden. Aus den zuletzt erörterten Befunden ergibt sich jedoch die große Wahrscheinlichkeit, daß die abnormen Leistungsanforderungen an das inkretorische System zumindest für die Hemmung der Weiterentwicklung des Pankreas in der 2. Schwangerschaftshälfte eine mitbestimmende Rolle spielen.

Fall 2 (weibliche Frühgeburt, 48 cm Scheitel-Fuß-Länge). Die *Anzahl der Inseln* war hier absolut und bezogen auf die Vergleichsfälle, auffallend klein. Dennoch erreichte die Gesamtfläche des Inselgewebes den höchsten bei unserem Material festgestellten Wert. Das Verhältnis zur Gesamtparenchymfläche betrug 18,2%. Die Ursache hierfür liegt in der starken Hyperplasie der Einzelinseln (vgl.

Tabelle 1). Das Gesamtpankreas hatte nur die Hälfte seines Sollgewichtes erreicht. Ähnlich wie bei Fall 2 ist auch hier die einseitige und vorzeitige Differenzierung des indifferenten Keimmaterials vorwiegend zu insulinproduzierendem Inkretgewebe für die Entwicklungshemmung der Gesamtdrüse verantwortlich zu machen.

Das Verhältnis von A- zu B-Zellen war hier in weit höherem Maße zugunsten der B-Zellen verschoben als bei Fall 3. Sie machen nun den für Inseln des Neugeborenenpankreas ganz ungewöhnlichen 6fachen Wert der A-Zellen aus (vgl. FERNER 1950 sowie unser Kontrollfall K 3). Sogar das durchschnittliche Zahlenverhältnis differenzierter Inselzellen bei Erwachsenen wird noch zugunsten der B-Zellen überschritten. Das morphologische Bild der Inseln zeigt außerdem an, daß das B-Zellensystem sich in einem Zustand hochgradig gesteigerter Leistung befindet, wovon die hohe Zahl von 41% B-Zellen und Granulaverlust (helle degranulierte und Zerfallszellen) neben den erwähnten Kernveränderungen ein beredtes Zeugnis geben.

Gegenüber den ebenfalls B-zellenreichen Inseln des Erwachsenen unterscheiden sich die hier vorliegenden Komplexe durch die relativ große Anzahl von indifferenten, plasmaarmen, ungranulierten Zellen, die zusammen mit plasmaarmen Kernhaufen besonders in der Nähe der Inselstiele und Inselcapillaren lokalisiert sind. Die Zahl dieser in lebhafter Proliferation befindlichen Elemente ist zudem erheblich größer als bei Fall 3, obwohl wegen der fortgeschrittenen Gesamtentwicklung weit eher mit einer Verminderung undifferenzierter Zelltypen zu rechnen war.

Im stark proliferierten und mit vielen hellen Zellen durchsetzten Epithel der kleinen und mittleren Gänge sind B-Zellen neben einigen A-Zellen nur selten anzutreffen. Im Gegensatz zum üblichen Verhalten (FERNER) fand man lediglich zwischen den stark polymorphen Epithelien der großen Gänge häufiger B-Zellen, die ebenfalls wie bei Fall 3 degenerative Züge erkennen lassen; A-Zellen waren hier vermindert.

Schließlich ist das Verhältnis von A-Zellen zur Gesamtheit der inkretorischen Elemente innerhalb meßbarer Inselzellkomplexe bemerkenswert. Während sich bei Fall 1 und 3 22% aller inkretorischen Zellen einschließlich indifferenten Typen als A-Zellen auswiesen, fanden wir in diesem zweiten Fall trotz der großartigen Zunahme von B-Zellen noch 14,6% A-Zellen. Der Kontrollwert bei K 3 belief sich auf 37,1%. Die absolute A-Zellenzahl ist jedoch entsprechend der starken Vergrößerung der Inseln im zweiten Falle auch gegenüber der Norm deutlich erhöht, offenbar im Dienste einer gewissen Angleichung der Inselgewebsdifferenzierung an die physiologischen Bedürfnisse bei der Steigerung des Kohlenhydratstoffwechsels im rasch wachsenden fetalen Organismus. Nirgends traf man Bilder an, die für eine Umwandlung von A- in B-Zellen sprechen. Mit der Ansicht von FERNER über die Umwandlung der A- zu B-Zellen in den fetalen und kleinkindlichen Mantelinseln ließe sich auch unser Befund über das Verhältnis von A- zu B-Zellen in den kleinen Inselzellkomplexen kaum vereinbaren, da dieses noch weit mehr (1:7,3) als das in den großen Inseln (1:4,9) zugunsten der B-Zellen verschoben ist. Auch bei diesem Fall wurden Täuschungsmöglichkeiten durch Serienschnittkontrollen ausgeschlossen.

Die Verhältnisse an den Inselzellen dieses Falles weisen somit ebenfalls darauf hin, daß sich *B-Zellen primär aus indifferenten inselpotenten*

Elementen entwickeln. Später sind Inselzellen selbst vermehrungsfähig, wie die unter dem Einfluß der gesteigerten Leistungsbeanspruchung besonders häufig angetroffenen Kernknospungen und Amitosefiguren gezeigt haben.

Fall 1 (männliches Neugeborenes, 52 cm Scheitel-Fuß-Länge). Entwicklungshemmung des Pankreas mit Verminderung der Läppchenanlagen (Verminderung des Gesamtdrüsengewichtes) bei regelrechter Größe und Differenzierung vorhandener Läppchen.

Die Zahl der Inseln ist mit 158 auf 50 mm² geringer als unter physiologischen Verhältnissen (HEYSE: 194/50 mm²). Die Größe des mittleren Durchmessers aller Inseln übertrifft mit 187 μ erheblich den Kontrollwert (HEYSE: 103 μ). 42% aller Inseln sind „Rieseninseln“, der Anteil der Inselgewebsfläche an der Fläche des Gesamtparenchyms im Schnitt beträgt 13% und liegt damit weit über der Sollzahl (HEYSE: 0,53% bis 4,1%). Die gesamte Inselgewebsmasse erreichte nicht ganz die großartigen Ausmaße wie bei Fall 2.

Auch hinsichtlich der relativen Zunahme der B-Zellen nimmt Fall 1 eine Mittelstellung ein. 57% des gesamten inkretorischen Zellbestandes stellen sich als B-Zellen dar, in den großen Inseln fanden sich 58%, in den kleinen Komplexen 52% B-Zellen. A-Zellen und indifferente Zellen waren relativ reichlich vertreten (22% bzw. 20,4% aller Inseldamente). Das Gangepithel wies annähernd physiologische Verhältnisse auf. Auffällig war lediglich die Vergrößerung und Aufhellung von Gangzellen in den peripheren Abschnitten.

Zur Formalgenese der Inselabartung.

Faßt man die bisher aus unseren Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse zusammen, so ergibt sich zunächst, daß die FERNERSche Hypothese sowie die auch noch von amerikanischen Autoren (vgl. SELYE) vertretene Auffassung von der Umwandlungsfähigkeit der fetalen und kleinkindlichen A-Zellen zu Insulinproduzenten (B-Zellen) im Rahmen der Inselreifung nicht aufrechterhalten werden kann; der sich aus der Pathologie der Inselzelladenome („Nesidiome“) (BARGMANN, TERBRÜGGEN u. a.) und des experimentellen Alloxandiabetes (CREUTZFELDT) ergebenden Kritik der Transformationsthese muß beigeppflichtet werden. Hinsichtlich der Cytogenese der funktionstüchtigen Elemente im Inselapparat scheinen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen wie im Hypophysenvorderlappen (ROMEIS), wo auch ein unmittelbares Nebeneinander verschiedener Typen chromophiler Elemente besteht, die jeweils eigene, biologisch wohl abgegrenzte Differenzierungsprodukte indifferenter Vorstufen darstellen.

Nach den Untersuchungen von BENSLEY und WOERNER, BÜRGER, GAEDE, FERNER und KASTRUP, HAERD, LOZINSKI, STEWARD und STEWART, SUTHERLAND und DE DUVE wird in den A-Zellen ein glykogenolytisches, hyperglykämisierendes

Hormon („Glucagon“ Bürger) produziert. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Erwachsenen zeichnet sich der Inselapparat bei gesunden Feten, Neugeborenen und Kindern durch den Reichtum an glucagonproduzierenden A-Zellen, also Elementen des dissimilatorischen Prinzips aus. Trotzdem ist der Blutzuckerspiegel bei Neugeborenen und Kindern niedriger als bei Erwachsenen. Diese Besonderheiten bzw. die sich scheinbar widersprechenden histologischen und chemischen Befunde sprechen für die fundamentale Bedeutung des Stoffwechsels in der „Peripherie“ — d. h. an den kohlenhydratverbrauchenden Gewebeelementen als formbildendem Prinzip für das übergeordnete Regulationsorgan. Der hohe Kohlenhydratverbrauch in den schnell wachsenden und sich rasch differenzierenden Organen bei Feten, Neugeborenen und Kindern fordert im Gegensatz zu den Verhältnissen im Erwachsenenorganismus immer die Bereitstellung großer Kohlenhydratmengen, dementsprechend ist die A:B-Zellenrelation im Inselapparat erheblich zugunsten der Glucagonproduzenten verschoben.

Die Entwicklungsabartung des Inselapparates von Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter sowie der Vergleich unserer Befunde in den einzelnen Fällen zeigen einerseits, welch großen Schwankungen das quantitative und qualitative Bild der fetalen Inseln unterliegen kann. Diese Differenzierungslabilität entspricht dem Wesen eines Regulationsorgans. Man wird jedoch dem Verständnis der Pathogenese der verschiedenartigen histologischen Zustandsbilder nicht näherkommen, wenn man sie allein unter dem Gesichtspunkt einer quantitativ und qualitativ unterschiedlichen Leistungsanforderung von seiten der Peripherie betrachtet. Nach Lage der Dinge darf vielmehr angenommen werden, daß dieser Leistungsbedarf der Peripherie bei Feten der gleichen Entwicklungsstufe und ohne Zeichen schwerer allgemeiner Entwicklungsstörungen nur innerhalb geringer Grenzen schwankt. Es scheint jedenfalls recht gezwungen, hierin die Begründung für die von uns beobachtete Vielgestaltigkeit des Inselapparates bei Feten diabetischer Mütter zu sehen. In diesem Zusammenhang können daher gerade unsere Untersuchungsergebnisse als Beweis dafür herangezogen werden, daß die qualitative Ausstattung des fetalen Inselapparates abhängig ist von übergeordneten Faktoren, und zwar in Form von humoralen Einflüssen von seiten der Mutter. In diesem Zusammenhang mag die Klärung der Frage lohnend und reizvoll erscheinen, wie häufig überhaupt formale Abweichungen des fetalen Inselapparates auf den Einfluß fehlerhafter placentaler wirkender humoraler Faktoren zurückzuführen sind.

Für den Fall der Inselabartung bei den Feten diabetischer Mütter erscheint die Richtung der Entwicklungsabweichung zunächst verständlich, wenn sie als Ausdruck eines kompensatorischen Hyperinsulinismus gewertet wird. Sie wäre im Zusammenhang mit der Unterfunktion der mütterlichen insulinproduzierenden Inselemente als morphologisches Substrat einer sinnvollen korrelativen Differenzierungsbeschleunigung aufzufassen. Auch die individuellen Unterschiede in Form und Lokalisation dieser „Anpassungshyperplasie“ finden unter Berücksichtigung

unserer Untersuchungsergebnisse eine befriedigende Erklärung: Die verschiedene *Größe*, vielleicht auch der Zeitpunkt einer bestimmten Überschwelligkeit des „adäquaten“ Reizes spielt offenbar in dieser Hinsicht eine maßgebliche Rolle.

Danach wirkt sich eine starke (frühzeitige) Stimulierung der Entwicklung des inkretorischen Gewebes hemmend auf die weitere Aussprossung indifferenter Gangbaumanteile aus und stört damit die Gesamtentwicklung der Bauchspeicheldrüse. Die Zahl der Inselanlagen ist zunächst relativ, unter Umständen auch absolut vermehrt. Eine noch stärkere Anpassungsanforderung führt darüber hinaus zu einer vorschnellen Ausdifferenzierung und Erschöpfung noch unreifer Gangepithelien, wodurch die Zahl der Inselanlagen vermindert wird und die Entwicklungshemmung der Gesamtdrüse entsprechend stärkere Ausmaße annimmt (vgl. unsere Fälle 1—3, s. auch ANGYAL). Ein gewisser Ausgleich dieser primären Unterentwicklung des Inselapparates kann unter diesen Umständen noch durch eine sekundäre, besonders hochgradige Hyperplasie der zur Ausbildung gelangenden Inselanlagen sowie eine Hypertrophie einzelner B-Zellen zustande kommen.

Wenn man auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse der Transformationstheorie amerikanischer Autoren und FERNERS nicht zustimmen kann, so erhebt sich die Frage nach der formalgenetischen Deutung der nach FERNER bei ungestörter Entwicklung des Inselapparates obligatorisch bei Feten und Neugeborenen in Erscheinung tretenden „Mantelinseln“. Es ist dabei die bei unseren Fällen unter Beweis gestellte Abhängigkeit einer verschiedenartigen Ausreifung indifferenter „inselpotenter“ Zellen von jeweiligen Erfordernissen des Stoffwechselregimes im „Symbiosesystem“ Mutter/Kind zu berücksichtigen. Da unter gewöhnlichen Verhältnissen ihr prozentualer Anteil gegenüber den Insulinproduzenten in der ersten Zeit der 2. Schwangerschaftshälfte größer ist als zur Zeit der Geburt, so müssen wir daraus schließen, daß während der embryonalen Entwicklung Differenzierungsreize für A-Zellen in stärkerem Maße auf die inselpotenten Elemente einwirken. Die für die Entwicklung von Insulinproduzenten verantwortlichen Faktoren machen ihren Einfluß nur zögernd geltend. Die Differenzierung von B-Zellen greift demnach vorwiegend in den reiferen Anteilen der Inselzellkomplexe Platz. Es handelt sich dabei um die am weitesten vorgetriebenen Abschnitte der Inselzellsprossen, die sich entsprechend ihrer Tendenz zur Einrollung nach dem Zusammenschluß der Inselfelder zu kompakten Inseln vornehmlich im Kern der „reifen“ Inseln befinden.

Hat man diese Art des Reifungsmechanismus im Auge, so werden auch die vielgestaltigen Bilder verständlich, die sich unter der Einwirkung abweichender Differenzierungsreize entwickeln; ferner bedarf es keiner besonderen Erklärung, daß unter den die B-Zellendifferenzierung beschleunigenden Verhältnissen bei Feten diabetischer Mütter weder Mantelinseln vermehrt angetroffen werden noch Übergangszellen zu finden sind, und daß schließlich bei Frühgeboreneninseln mit weit höherem B-Zellenanteil als dem Zahlenverhältnis bei Erwachsenen entspricht, die architektonische Eigenart der fetalen Insel immer gewahrt bleibt.

Das Fehlen von A-Zellennekrosen in den Inseln des Kleinkindes, das FERNER als Stütze für die Transformationstheorie in Anspruch nimmt, kann ebenfalls nicht als Beweis für die physiologische Umwandlung der A-Zellen in B-Zellen gedeutet werden. Es dürfte überaus schwer sein, den physiologischen, sehr langsam ablaufenden Zellverschleiß in Parenchymen morphologisch nachzuweisen. Vielleicht

weisen hier die Vorstellungen HELMKES neue Wege. Dagegen hat NAKAMURA bereits 1924 bei Säuglingen und Kleinkindern eine Atrophie sowie eine degenerative Verfettung der peripheren Inselzellverbände beschrieben, die, soweit seinem Text zu entnehmen ist, in lokalisatorischer Hinsicht den A-Zellmänteln entsprechen. Unser Material war nicht geeignet, zu dieser Frage eindeutig Stellung zu nehmen.

Offenbar liegt der Differenzierungsfähigkeit zu A- und B-Zellen — ähnlich wie im Hypophysenvorderlappen — auch eine gewisse topographische Ordnung zugrunde. FERNER hat in seiner 1950 veröffentlichten Arbeit darauf hingewiesen, daß unter physiologischen Umständen zwischen den Epithelien der großen Ausführungsgänge des Pankreas mehr A-Zellen, zwischen den Epithelien des peripheren Gangbaums mehr B-Zellen eingestreut sind. Wir konnten außerdem die Feststellung treffen, daß trotz des offenbar bei unseren Fällen vorliegenden außerordentlich großen „B-Zellenbedarfs“ die differenzierten Elemente in den großen Inseln aus der Nachbarschaft der Hauptgänge vorwiegend, gelegentlich sogar ausschließlich aus A-Zellen bestehen. Für die praktische Auswirkung der korrelativen Differenzierungsabweichung des Inselgewebes auf den Diabetes der Mutter hat dieses morphogenetische Prinzip insofern Bedeutung als in den frühen Entwicklungsstadien des fetalen Pankreas noch keine wesentliche Mehrproduktion von B-Zellen möglich ist, somit also auch keine nennenswerten Mengen von Insulin gebildet werden.

Diese Befunde stehen mit der klinischen Erfahrung im Einklang, daß ein Diabetes in den ersten Schwangerschaftsmonaten bei manchen Frauen sich verschlechtert oder überhaupt erst manifest wird. Andererseits kann gar nicht so selten mit einer spontanen Besserung der Stoffwechsellage in der 2. Hälfte der Schwangerschaft gerechnet werden, in einem Zeitabschnitt, in dem das fetale Pankreas über eine genügende Anzahl von peripheren Gangverzweigungen verfügt, deren Epithel als hauptsächliches Keimlager der insulinproduzierenden B-Zellen zu gelten hat.

Auf die Besonderheiten in der Funktion des Helle-Zellsystems des Gangbaumes weisen die topographischen Beziehungen dieser Elemente zu Proliferationsvorgängen im Gangepithel hin. Letztere betreffen sowohl das eigentliche Gangepithel (mehrreihige Zellpolster) wie die Bildungsorte endokriner Elemente.

Zur Pathogenese der Inselabartung.

Es liegt nahe, den wesentlichen pathogenetischen Faktor für die übermäßige Entwicklung des insulinproduzierenden Inselgewebes im fetalen Pankreas bei Diabetes der Mutter in Zusammenhang zu bringen mit der Insulinbildungsschwäche des mütterlichen Inselapparates. Auch in der Literatur wird dieser Standpunkt meist vertreten und dabei der erhöhte Blutzuckerspiegel der Mutter, der sich diaplacental dem Kinde überträgt (NEUWEILER u. v. a.), als unmittelbares pathogenetisches Prinzip angeschuldigt. Der beim Erwachsenen die B-Zellenfunktion als adäquater Reiz regulierende Blutzuckerspiegel soll nach dieser Ansicht die vorzeitige und überreichliche B-Zellenentwicklung beim Feten in die Wege leiten.

Tabelle 4. (Errechnete) A-Zellen- und B-Zellenmasse im Inselapparat von Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter (ab VIII. Graviditätsmonat) im Verhältnis zu den Sollwerten (K 3) und zur Höhe des Blutzuckerspiegels der Mutter.

	K 3	Fall 5	Fall 3	Fall 2	Fall 1
Körpergewicht (g)	1010	1260	1970	2945	3500
B-Zellensystem (g)	0,011	0,0326	0,0426	0,18	0,109
A-Zellensystem (g)	0,023	0,0193	0,0138	0,03	0,040
B-Zellenüberschuß (g) berechnet nach K 3 und bezogen auf das Körpergewicht		0,0206	0,0216	0,148 ¹	0,071 ¹
A-Zellendefizit (g) berechnet nach K 3 und bezogen auf das Körpergewicht		0,0087	0,0302	0,036 ¹	0,039 ¹
Durchschnittliche Höhe des Blutzuckerspiegels bei der Mutter während der Gravidität		starke Schwankungen, häufig hypoglykämische Zustände	etwa 170 mg %	Blutzucker? (unter 170 mg %)	leichter Diabetes, zuletzt ganz symptomlos
Täglicher Insulinbedarf der Mutter während der Gravidität		35 E Depotinsulin	48 E Altinsulin	40 E Altinsulin	kein Insulin

¹ In Wirklichkeit geringer (Erklärung im Text)!

Man beachte! Keine festen Beziehungen zwischen dem bei den einzelnen Fällen stark differierenden Ausmaß der B-Zellenhyperplasie und der Schwere der Kohlenhydratstoffwechselstörung der Mutter.

Auch zahlreiche experimentelle Untersuchungsergebnisse, z. B. die von MEYTHALER und GRAFE sowie von ANDERSON und LONG, welche die Steigerung der Insulinproduktion bzw. die akute Ausschüttung von Insulin aus den Pankreasinseln durch Glucoseinfusion in Pankreasgefäße und bei Durchströmung des isolierten Organs zeigen, unterstreichen die Bedeutung dieses Wirkungsmechanismus.

Um einen Einblick in die Korrelationen zwischen Blutzuckerspiegel der diabetischen Mutter, also der Größe des diaplacentaren Zuckerangebotes beim Keimling, und dem Funktionszustand des fetalen Inselapparates zu gewinnen, haben wir die sich aus unseren Messungen und Zählungen ergebenden annähernden Gewichtsanteile des gesamten B-Zellen- sowie des A-Zellensystems bei unseren 3 aus der 2. Schwangerschaftshälfte stammenden Frühgeborenen (Fall 2, 3 und 5) und dem Neugeborenen (Fall 1) errechnet und die erhaltenen Werte den Sollgewichten des gleichermaßen ausgewerteten Kontrollfalles 3 gegenübergestellt (Tabelle 4). Dabei ergab sich bei allen krankhaften Fällen ein deutlicher Überschuß an insulinproduzierendem Gewebe sowie ein Defizit für das glucagonbildende System, das jedoch hinsichtlich seiner Größenordnung nicht die Höhe des Überschusses an B-Zellenmasse erreicht.

Die Vergleichswerte wurden nicht aus den errechneten absoluten Zahlen gewonnen, sondern bezogen auf das entsprechende Körpergewicht des Kindes. Die Werte lassen somit nur einen annähernden Vergleich zu. Allerdings ist die durch Auszählung der Einzelelemente ermittelte Relation zwischen A- und B-Zellensystem bei unseren Fällen insofern ungenau, als die starke Zellhypertrophie der inselproduzierenden Einzelelemente, sowie die relative Kleinheit der A-Zellen bei dieser Methode nicht erfaßt werden kann. Es ergibt sich daraus, daß der Überschuß an B-Zellenmasse bei Fall 3 und 5 in Wirklichkeit noch größer sein muß, das Defizit des A-Zellensystems dagegen wahrscheinlich den tatsächlichen Verhältnissen entspricht.

Bei Fall 1 und 2 müssen die wirklichen Werte für den B-Zellenmassenüberschuß und das A-Zellenmassendefizit unter den in der Tabelle verzeichneten Zahlen liegen, da mit fortschreitender Embryonalentwicklung eine mäßige Zunahme der B-Zellen und eine entsprechende A-Zellenverminderung gegenüber K 3 zu erwarten ist. Doch lassen sich die einzelnen für Fall 1 und 2 aufgeführten Werte untereinander vergleichen. Der in der Tabelle besonders auffälligen Konstanz des A-Zellenmassendefizits bei den Fällen 1—3 kommt nach dem Gesagten jedoch keine Bedeutung zu.

Bringt man die Berechnungsergebnisse mit den jeweiligen Eigenheiten der mütterlichen Kohlenhydratstoffwechselstörung in Beziehung, was trotz der oben gekennzeichneten Ungenauigkeiten gut möglich ist, so vermißt man jedwede Parallele zwischen B-Zellenmassenverhältnissen sowie Art und Schwere des D. m.

Daß diese Zahlenverhältnisse nicht als Stütze für die Umwandlungstheorie FERNERS in Anspruch genommen werden können, ergibt sich aus unseren bisherigen Erörterungen über das histologische Bild des Inselapparates und auch deswegen, weil die recht unterschiedliche Anzahl von indifferenten Inselzellen bei dieser Aufrechnung nicht zum Ausdruck kommt (vgl. Tabelle 3).

Die stark differierenden Zahlenverhältnisse bei dem hier unternommenen Versuch einer Gegenüberstellung von mütterlichem Blutzuckerspiegel und B-Zellenhyperplasie des Feten sprechen demnach ebenso wie die Orthologie des fetalen Inselapparates in der 2. Schwangerschaftshälfte mit den sich laufend verschiebenden A:B-Zellenrelationen gegen die Bedeutung des Blutzuckerspiegels als allein wirksames Differenzierungsprinzip.

Die Verhältnisse bei Feten diabetischer Mütter zeigen darüber hinaus, daß die unabhängig vom Blutzuckerspiegel laufend abgewandelten Korrelationen zwischen der Masse des dissimilatorischen und des assimilatorischen Steuerungsprinzips für den Kohlenhydrathaushalt bei älteren Feten einem übergeordneten regulativen Einfluß untersteht. Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen können die Regulationsorgane des Kindes hierfür nicht verantwortlich gemacht werden.

Die *vegetativen Steuerungscentren* bei unseren Feten zeigten sehr unterschiedliche Befunde, die im großen und ganzen dem allgemeinen Entwicklungsstand bzw. dem Ausmaß der allgemeinen Entwicklungshemmung entsprechen. Das erhebliche Gewichtsdefizit des Gehirns auch bei übergewichtigen Kindern mit Splanchnomegalie (JOSLIN, ROOT, WHITE usw.) und bei unseren Fällen demonstriert die besonders starke Entwicklungshemmung des Zentralnervensystems. Idiotie bei

Kindern diabetischer Mütter gehört zu den bekannten Folgeerscheinungen dieser Art von Schwangerschaftsstörungen (JOSLIN usw.).

An der *Hypophyse* konnten wir demgegenüber durchweg Zeichen einer gewissen Entwicklungsbeschleunigung feststellen. Cytologisch waren jedoch sehr unterschiedliche Befunde nachweisbar (s. oben).

Wir sehen uns auf Grund dieser Befunde nicht in der Lage, der Meinung von OKKELS und BRANDSTRUP über die hormonelle Eigenständigkeit des fetalen Organismus beizustimmen. Auch die rasche Einregulierung des Kohlenhydratstoffwechsels nach der Geburt bei überlebenden Kindern (BARTELHEIMER) spricht gegen eine derartige Abnahme.

Die *Schilddrüse* zeigte ungleiche Befunde, meist jedoch eine starke Entwicklungshemmung. Auf das Vorkommen von Kretinismus bei Kindern diabetischer Mütter verweisen JOSLIN, ROOT, WHITE usw.

Der *Thymus* war ebenfalls durchweg auffallend klein und zeigte eine Hemmung seiner Gewebedifferenzierung. Nach HOELZER ist die Unterentwicklung dieses Organs wahrscheinlich als Parallelerscheinung zu der Entwicklungshemmung der Schilddrüse aufzufassen.

An den *Nebennieren* war die äußere Rinde teils breit und proliferierend, teils schmal, besonders bei Fall 3. Hier war außerdem die besonders hochgetriebene innere Rinde bezeichnend, ein Befund, der sich im Sinne der Auffassung von ROTTER, HÖRMANN, PHILIPP in Parallele zu der besonderen Aktivität des hormonproduzierenden Zellsystems der Placenta bei diesem Falle (s. unten) stellen läßt.

Durch zahlreiche tierexperimentelle Ergebnisse und Beobachtungen aus der Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels und der Regulationskrankheiten beim Menschen ist bekannt, daß hyperglykämische Zustände vielfach auf dem Umweg einer extrapankreatisch bedingten A-Zellenüberfunktion im Inselapparat zustande kommen. Die große Bedeutung dieser pathogenetischen Zusammenhänge für den menschlichen D.m. ist kürzlich von FERNER dargelegt worden. Dabei spielt die Tätigkeit des kontrainsulären Prinzips im Hypophysenvorderlappen eine wesentliche Rolle.

Zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen sprechen dafür, daß die makroskopisch hervorstechenden Eigenschaften bei Kindern diabetischer Mütter: Frühreife, Übergröße, Adipositas, sowie die dem besprochenen Syndrom beigeordneten Ereignisse: Intrauteriner Fruchttod und Neugeborenentod nicht die Folge einer Kohlenhydratmast bei Hyperglykämie von Mutter und Kind darstellen. Alle diese Erscheinungsformen sind letzten Endes offenbar Folgezustände der diaplacentaren Auswirkung einer bestimmten funktionellen Störung des hormonalen Regulationssystems der Mutter.

JOHN, PATON, GILBERT und DUNLOP u. a. haben über das Auftreten derartiger Veränderungen bei Früchten berichtet, deren Mütter später zwar an Diabetes erkrankten, während der fraglichen Gravidität jedoch klinisch gesund waren.

Nach BARNES und MORGANS ist die diaplacentare Wirksamkeit des mütterlichen Hypophysenvorderlappenwachstumhormons für das Größenwachstum des Feten entscheidend.

Diese Beobachtungen haben eine grundsätzliche Bedeutung für die Klärung zahlreicher Teilfragen aus dem Problemenkreis Schwangerschaft und Diabetes. Offenbar kann es (bei bestimmten konstitutionellen oder erbgenetischen Voraussetzungen?) unter dem Einfluß besonderer, das Inkretsystem umstimmender Faktoren in der Schwangerschaft zu gleichen oder ähnlichen Konstellationen im hormonellen Regulationssystem kommen, wie sie auch sonst für die Entstehung des D.m. vielfach eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Die Möglichkeit einer Verhütung der fetalen Entwicklungsstörungen mit (hypophysenvorderlappendämpfenden) Sexualhormongaben, die in 75% der Fälle nachgewiesenen Hormonausscheidungsstörungen der Mutter (Vermehrung von Prolan, Verminderung von Follikulin und Progesteron) (WHITE, LORAINÉ) sowie die experimentelle Erzeugung gleicher Erscheinungen bei Feten mit Prolaninjektionen (SNYDER und HOPES) könnten dahingehend interpretiert werden, daß der Dysfunktion des mütterlichen Hypophysenvorderlappens oder in gleicher Art wirkender Drüsen eine primäre pathogenetische Bedeutung für diese pathologischen Zustandsbilder beim Feten zukommen.

Zwischen der Schwere der mütterlichen Stoffwechselstörung und dem Grad der Entwicklungsabartung der Frucht lassen sich jedoch ebenso wenig wie bei der Betrachtung der Blutzuckerverhältnisse strenge Parallelen nachweisen.

Die unterschiedliche Größe des am fetalen Pankreas angreifenden Reizes kann demnach nicht allein vom Ausmaß der entsprechenden Funktionsänderung des mütterlichen Hypophysenvorderlappens abhängig sein.

Betrachtet man Tabelle 2, so ist besonders auffällig, die Konstanz des Verhältnisses von Inselgewicht zum Körpergewicht, also zur gesamten lebenden Masse, bei Fall 1 und Fall 5, nämlich dort, wo bei den Kindern keinerlei größere Abweichungen des Gesamthabitus — abgesehen von den Störungen der Blutbildung und Blutgewebsschrankenfunktion — nachgewiesen wurden. Dabei waren in beiden Fällen die Stoffwechselverhältnisse bei der Mutter völlig verschieden, und auch das Bild des Inselapparates beim Feten ließ in seinen Einzelheiten keine Parallelen erkennen. Ein solches Verhalten kann unseres Erachtens nur durch die Einschaltung eines 2. regulatorischen Prinzips erklärt werden, das in der Lage ist, die von der Mutter auf das Kind übertretenden Reize zu hemmen oder zu modulieren.

Die volle Wirkfähigkeit dieses weiteren regulatorischen Prinzips wird anscheinend nur dann erreicht, wenn größere Entwicklungshemmungen bei der Frucht ausbleiben (vgl. Fall 3 mit schweren Entwicklungsstörungen sowie nur der Hälfte der relativen Inselgewebsmasse — bezogen auf das Körpergewicht der Frucht — wie bei Fall 5, der sich im gleichen Entwicklungsstadium befand, s. Tabelle 2).

Die für die Gesamtentwicklung des Kindes entscheidenden Einflüsse werden zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt wirksam als das hormonale Regulationssystem des Feten eine funktionelle Bedeutung erlangt.

Die außerordentlichen quantitativen Schwankungen bei der Manifestierung von Inselanlagen kommen also primär ohne Mitwirkung der gegenregulatorischen Funktionen von seiten der fetalen Inkretorgane zustande. Berücksichtigt man die oft anscheinend gegensätzlichen Beziehungen zwischen Schwangerschaftserfolg und Schwere des Diabetes (JOSLIN, ROOT, WHITE usw.), sowie die Tatsache, daß bei Frauen in der „prädiabetischen“ Phase der gleiche wechselvolle Ablauf von Schwangerschaften beobachtet wird — schließlich das Vorkommen von Frühaborten in gleichem Zusammenhang, so können wir im Hinblick auf den hier zu unternehmenden Versuch, die Klärung der bisher noch strittigen Pathogenese der Schwangerschaftsstörungen dieser Art zu fördern folgende Feststellungen erheben:

1. Schwangerschaftsstörungen bei diabetischen Frauen sind weitgehend unabhängig von der Höhe des Blutzuckerspiegels.
2. Das auslösende Prinzip für die Entwicklungsabartung des Feten ist in einem durch die Gravidität besonders akzentuierten übergeordneten wahrscheinlich hormonalen und kontrainsulär gerichteten Faktor zu suchen.
3. Das Ausmaß des beim Feten eintretenden Schadens wird offenbar modifiziert durch regulatorische Kräfte der Frucht, die bereits vor der Entwicklung des embryonalen Hormondrüsensystems in Erscheinung treten. Der Wirkungsgröße derartiger frühfetaler Schutzfaktoren kommt wahrscheinlich ein entscheidender Einfluß zu auf das Schicksal der Frucht.
4. Erst vom 3.—4. Graviditätsmonat ab ist frühestens mit dem Einsetzen einer *hormonellen* Gegenregulation von seiten des *fetalen Inkretdrüsensystems* zu rechnen.
5. In solchen Fällen, bei denen das für die Entwicklung der Gesamtf Frucht schädliche kontrainsuläre Wirkungsprinzip der Mutter ein gewisses Übergewicht besitzt und zur Entwicklungsstörung des Feten in den ersten Schwangerschaftsmonaten geführt hat, kann noch eine spätere Angleichung der gegenregulatorischen Kräfte des Feten im Zuge der Ausdifferenzierung des fetalen Inkretorgansystems erfolgen. Das sehr lebenskräftige indifferente Keimgewebe des embryonalen Inselgewebes beantwortet die übergroße Reizwirkung durch vorschnelle und gerichtete Differenzierung sowie übermäßiges Wachstum (Anpassungshyperplasie).

Der Keimling besitzt in der Placenta, d. h. im Epithel ihres fetalen Anteiles ein Organ, das schon zu einem sehr frühen Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung einen hohen Grad funktioneller und morphologischer Differenzierung erreicht. Nach PHILIPP ist das Chorion die wirksamste innersekretorische Schwangerschaftsdrüse.

Die wichtigsten uns in diesem Zusammenhang interessierenden Wirkstoffe der Placenta sind das Chorionhormon (Choriotrophin, choriogenes gonadotropes Hor-

mon), Follikelhormon und Corpus luteum-Hormon. Nach PHILIPP und HÖRMANN soll das Choriotrophin vorwiegend in der Langhanszellschicht produziert werden, während die beiden anderen Wirkstoffe aus dem chorealen Syncytium stammen. Nach der Ansicht von PHILIPP und anderen Autoren übernimmt während der Gravidität die Placenta unter anderem die Funktion des mütterlichen Hypophysenvorderlappens, der selbst dabei eine weitgehende Ausschaltung erfährt.

Wir hatten Gelegenheit, vergleichende Untersuchungen an der Placenta von Fall 3—5 durchzuführen. Wir verdanken das Untersuchungsmaterial von Fall 3 und 5 Herrn Priv.-Doz. Dr. HÖRMANN, Universitäts-Frauenklinik Kiel, im Rahmen einer Absprache über die gemeinsame Darstellung der pathologischen Morphologie dieses Organs bei verschiedenen Krankheitsbildern des Feten und der Mutter.

Bei Fall 3 bestanden Zeichen einer starken frühembryonalen Entwicklungshemmung mit zahlreichen Mißbildungen, eine hochgradige Unterentwicklung des Pankreas mit auffallend geringer Zahl der im einzelnen stark hyperplastischen, mit einer fortgeschrittenen Zelldifferenzierung ausgestatteten Inselanlagen; im Hypophysenvorderlappen waren eosinophile Zellen in auffallend großer Zahl vertreten, die Schilddrüse zeigte eine starke Entwicklungshemmung und schließlich bestand eine hochgradige allgemeine extramedulläre Hämopoese mit schwerem Leberparenchymschaden bei Einengung der Blutbildung im Knochenmark auf dem Boden einer schweren Knochenentwicklungsstörung.

Die Placenta wies eine *erhebliche Entwicklungshemmung* auf (Abb. 15). Meist fehlen in den Resorptionszotten die zentralen Gefäße; nur wenige, dabei auffallend weiträumige subchoreale Capillaren sind sichtbar. Die Endothelien sind hier und an den gelegentlich vorhandenen zentralen Gefäßen großkernig, vielfach gewuchert und bilden dann kernreiche Syncytien. Das Capillargrundhäutchen ist durchweg stark verquollen. Neben einem mäßigen eiweißreichen Ödem zwischen dem reticulären Maschenwerk des feinfibrillären Stromas finden sich reichlich große Zellen mit polymorphen Kernen, proliferierende Kernhaufen sowie freie eosinophile („Hofbauer“-) Zellen. Häufig finden sich Reste von Langhans-Epithel. Das choreale Syncytium ist durch auffallend große, helle Kerne und besonders zahlreiche Proliferationsherde ausgezeichnet.

Anders liegen die Verhältnisse bei Fall 5: Der Fetus zeigte ein sehr viel geringeres Ausmaß der allgemeinen Entwicklungshemmung, Mißbildungen fanden sich nicht. Die in ihrer Gesamtentwicklung ebenfalls etwas beeinträchtigte Bauchspeicheldrüse war durch die besonders große Zahl von Inseln (Polynesie) ausgezeichnet. Im Hypophysenvorderlappen sowie in den intermediären Anteilen der Hypophyse fiel der Reichtum an chromophilen Elementen auf. Dagegen zeigte die Schilddrüse noch ein frühembryonales Zustandsbild. Die extramedulläre Blutbildung war nur

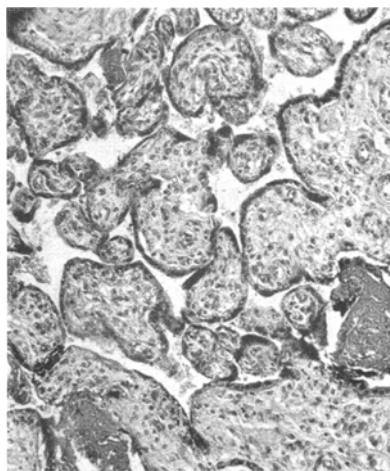


Abb. 15. (Fall 3, S.-Nr. 70/50.) Placenta mens. VIII bei Totgeburt mit Hydrops congenitus und zahlreichen Hemmungs- und Mißbildungen (Diabetes der Mutter). Hochgradige Reifungsstörung der Resorptionszotten: Großer Zottendurchmesser, Reste des Langhans-Epithels, großzelliges, nicht „fetalisiertes“ Stroma. (Vergr. 65mal.)

wenig über das normale Maß gesteigert. Die Knochenentwicklung wies keine Störungen auf.

Der fetale Teil der *Placenta* ließ das Bild *vorzeitiger Reife* erkennen: Die regelmäßigen Zotten waren auffallend klein, vielfach wurde der gesamte Zottenquerschnitt von weitleumigen und prall blutgefüllten Gefäßen eingenommen. Die wenigen noch sichtbaren Stromaanteile bestanden aus reifem kollagenem Bindegewebe. Das choreale Syncytium wies erhebliche regressive Merkmale auf (Abb. 16).

Nach HÖRMANN kommt die morphologisch faßbare Ausreifung der Zotten, d. h. ihre Vascularisierung und Fibrillisierung gegen Ende des 2. Graviditätsmonats in Gang und findet im Laufe des 5. Monats ihren Abschluß. Es ist dies der Zeitpunkt, zu dem die Differenzierung der hormonproduzierenden Zellen in den verschiedenen inkretorischen Drüsen des Feten — vor allem im Hypophysenvorderlappen und in den Pankreasinseln — ein nennenswertes Ausmaß erreicht.

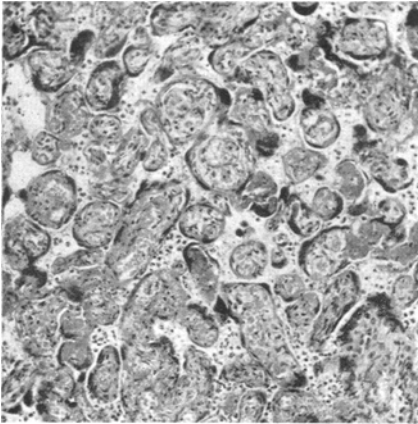


Abb. 16. (Fall 5, S.-Nr. 1124/50.) Placenta mens. VIII bei Totgeburt mit bereits teilweise vorhandenen Reifezeichen; leichter Hydrops congenitus, Splanchnomegalie (Diabetes der Mutter). Vorzeitige Reifung der Resorptionszotten: Auffallend kleiner Zottendurchmesser, reifes Chorionepithel mit zahlreichen regressiven Veränderungen, hochgradige Hyperämie der Zottengefäße und Capillaren. (Gleiche Vergrößerung wie Abb. 15.)

Bekanntlich ist mit einer Besserung der Stoffwechsellage bei graviden Diabetikerinnen erst in der 2. Schwangerschaftshälfte zu rechnen, also dann, wenn die Schranke zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf im wesentlichen nur noch von fetaler Zottencapillarwand und chorealem Syncytium bzw. von sog. Epithelplatten gebildet wird. Daß dabei offenbar der bis heute noch immer als zweifelhaft (NAVRATIL) angesehene Übertritt von Insulin oder vollwirksamen

Insulinspaltprodukten eine Rolle spielt, ist nach den strukturanalytischen Forschungen an großen Molekülen (HAUROWITZ) ernsthaft in Erwägung zu ziehen. NETTER spricht sich jedenfalls in diesem Sinne aus (s. bei HEYSE). Auch postpartale Komplikationen bei diesen Frauen, wie z. B. das Coma diabeticum bei der Mutter unseres 1. Falles, bei der alle Diabetessymptome in der 2. Schwangerschaftshälfte spontan verschwanden, sprechen dafür. Die tierexperimentellen Ergebnisse BRITTONS mit dem Nachweis diaplacentarer Insulineffekte bei Rattenfeten sowie eigene, noch nicht veröffentlichte Beobachtungen bei schwangeren alloxandiabetischen Ratten lassen daran denken, daß es sich hierbei um den Ausdruck eines allgemeinbiologischen Regulationsprinzips bei Placentariern handelt.

HÖRMANN hat sich über die grundsätzliche Bedeutung der Zottenausreifung für die Entwicklungsfähigkeit der Frucht im Rahmen seiner Untersuchungen über die Ursache der entwicklungsunfähigen Schwangerschaft bei primärem Keimplasma-schaden ausführlich geäußert. Er spricht dem Langhans-Epithel und den Hofbauerzellen eine Schutzfunktion für die reifende Zotte zu.

Sicher ist, daß der für das erste Schwangerschaftsdrittel sinnvolle Aufbau der Resorptionszotte später für die Fruchtentwicklung verhängnisvoll wird. Entscheidend hierfür ist das Ausbleiben bzw. eine der Ausreifungsverzögerung der Zotte parallel gehende Beeinträchtigung ihrer „Fetalisierung“ (HÖRMANN). Diese steht einer unter physiologischen Verhältnissen immer mehr in den Vordergrund tretenden Gefäßschrankenfunktion des Chorion im Wege. Weitere Entwicklungsstörungen und der vorzeitige Abbruch der Gravidität müssen die Folge sein. Als Beispiel kann unser Fall 3 gelten. Es handelt sich dabei vermutlich grundsätzlich um die Fälle, bei denen die physiologische Abnahme des Choriotrophinspiegels am Ende des I. Schwangerschaftsdrittels ausbleibt und bei denen eine Östrogenbehandlung so gute Erfolge zeitigt (WHITE). SMITH und SMITH haben gezeigt, daß mit dem Verschwinden der hormonalen Balancestörung durch die Zufuhr des Oestrogens auch die Ausreifung der Zotte Platz greift. Damit erfährt die Meinung HÖRMANNs über die biologische Bedeutung des Cytotrophoblasten und der plasmareichen Stromazellen der Zotte für den Auf- und Ausbau der Zotten ihre Bestätigung. Andererseits weisen jedoch diese Verhältnisse darauf hin, daß ein hoher Serumspiegel und die Ausscheidungsvermehrung von placentarem gonadotropem Hormon lediglich als Symptome einer verzögerten Placentarreifung zu werten sind, und gar nichts über die Ursache der Störung aussagen können. Eine Besserung der Schwangerschaftsprognose bei diabetischen Frauen durch Oestrogenbehandlung ist demnach nur bei den Fällen zu erwarten, bei denen schwere Entwicklungsstörungen des Feten während des I. Schwangerschaftsdrittels nicht eingetreten sind und bei denen die Entwicklung der Placentarzotte im weiteren Verlauf der Gravidität eine entsprechende Hemmung erfahren hat (vgl. Fall 3). Diese Hormonbehandlung zeitigt ihre besten Erfolge bei den Fällen von mittelschwerem Diabetes mit leichteren arteriosklerotischen Gefäßveränderungen.

Die Autoren progagieren den Beginn der Behandlung frühestens zu einem Zeitpunkt, der mit den Anfängen der Zottenfetalisierung im Regelfalle zusammenfällt, eine Einflußnahme auf das primäre Schicksal der Frucht jedoch nicht mehr möglich ist. Auch durch höhere Dosierung der Hormongaben können diabetische Embryopathien nur unvollkommen therapeutisch beeinflußt werden, wenn gleichzeitig stärkere Durchblutungsstörungen des graviden Uterus infolge einer schweren Arteriosklerose der Beckenarterien der diabetischen Mutter

bestehen. Von einer kausalen Therapie kann also keine Rede sein. Die relativ hohe Zahl von Mißerfolgen dieser Methode (PALMER, CRAMPTON und BARNES, OAKLEY und PEEL, SMITH und SMITH) warnt vor ihrer kritiklosen Anwendung.

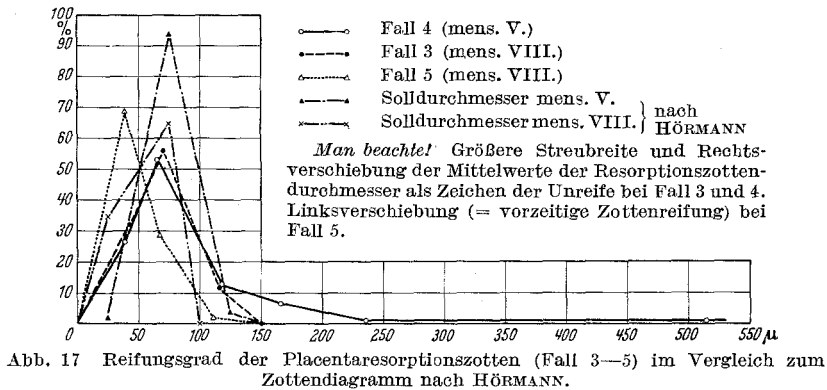
Bedeutsamer scheint uns die Frage nach der Ursache dieser Entwicklungsverzögerung der Placenta. Dauer und Schwere der diabetischen Stoffwechselstörung bei der Mutter sind hierfür nicht verantwortlich zu machen, desgleichen nicht die Arteriosklerose der Beckenarterien, wie eigene Befunde besonders bei Fall 3 und 5 gezeigt haben.

Die größtmögliche Verwirklichung einer Anpassung an Gegebenheiten der Umwelt als Grundzug aller Äußerungen des Lebendigen dürfte als allgemein-biologisches Gesetz wohl unbestritten sein. Mißerfolge im Hinblick auf die Erreichung des Idealfalles können hervorgerufen werden durch die Einwirkung unphysiologischer Schäden oder die unnatürliche Größe bzw. Dauer primär physiologischer Reize, auf der anderen Seite finden sie ihre Erklärung in einer primären Leistungsschwäche des alterierten Empfängers. Angewandt auf das biologische System Mutter:Kind bei den Placentariern ist die Entstehung einer nicht lebensfähigen entwicklungsgehemmten Frucht demnach nicht grundsätzlich der Manifestierung eines keimplasmatisch bedingten Schadens gleichzusetzen. Gerade die Pathologie der Diabetikerschwangerschaft ist ein eindrucksvolles Beispiel für die Möglichkeit der „exogenen“ Natur von Mißbildungen, Fehl- und Unterentwicklungszuständen bei der Leibesfrucht und somit auch der Placenta.

Sie grundsätzlich als Manifestationszeichen eines erbgenetischen Schadens anzusehen, geht schon deswegen nicht an, da dieselben Schäden tierexperimentell als Folgen einer „Dyshormonose“ (KATSCHE) reproduzierbar sind, wie wir in Versuchen mit alloxandibetischen Ratten zusammen mit BARTELHEIMER nachweisen konnten. Die Höhe des Blutzuckerspiegels spielt hierbei keine Rolle. Es bleibt somit vorerst nur die Vermutung übrig, daß letzten Endes die hormonale Regulationsstörung der Mutter den Ausschlag gibt.

Die Frage lautet, welche Eingriffe in das bis zu einem gewissen Grade therapeutisch ausbalancierte pluriglanduläre Dysregulationssyndrom des D.m. durch die erneute Umstellung des Inkrethaushaltes während der Gravidität erfolgen. Unseres Erachtens dürfte die Art der zugrunde liegenden Kohlenhydratstoffwechselstörung bei der Klärung dieses Problems nicht ohne Bedeutung sein. So wäre es denkbar, daß bei einem sog. „Unterfunktionsdiabetes“ (BARTELHEIMER) (Fall 3) die dem Hypophysenvorderlappen synergistische Funktion der Placenta im Sinne einer Anpassungsleistung besonders starke Ausmaße annimmt und die weitere Reifung der Zotten verzögert, während dies bei einem „Überfunktionsdiabetes“ (BARTELHEIMER) nicht oder nur in einem geringem Maße der Fall ist. Hier wäre demgegenüber ebenfalls unter dem Gesichtspunkt der Anpassung mit einer Beschleunigung der Differenzierungsprozesse zu rechnen, wie wir es bei Fall 5 beobachtet haben.

Die Sicherung der Frucht durch besondere Funktions- und Differenzierungsleistungen ihres Mittlerorgans, der Placenta, führt jedoch infolge der naturgegebenen Begrenzung seiner Anpassungsmöglichkeiten über kurz oder lang zur Insuffizienz. Für den Fall einer *Verzögerung* der „Fetalisierung“ der Placentarzotte ist uns das Wesen dieser späteren Unterwertigkeit sowie ihre therapeutische Beeinflussbarkeit bekannt. Die *vorzeitige Ausreifung* der Placentarzotten mit weitgehender Ausschaltung ihrer Sperrfunktion könnte sich unseres Erachtens z. B. bei der Mutter durch die Folgen des dauernd vermehrten Einstroms von Insulin oder funktioneller Äquivalente bemerkbar machen. Bei unserem



Beispiel (Fall 5) kam es zum Fruchttod während der Geburt. Die Verminderung der Belastungsbreite der hinsichtlich des Sauerstoff-Kohlendioxid-Austausches offenbar an der kritischen Grenze der Leistungsfähigkeit befindlichen Gefäßchorionschranke könnte hierfür ebenso verantwortlich gemacht werden wie die häufigen hypoglykämischen Krisen bei der Mutter kurz vor der Geburt als Folge eines akuten Zusammenbruchs des mütterlichen Regulationssystems. Als morphologisches Substrat einer akuten inkretorischen Insuffizienz konnte in den fetalen Inseln der relativ große Anteil zerfallener B-Zellen nachgewiesen werden. Die sinngemäße therapeutische Forderung wäre für diese Fälle die vorzeitige künstliche Beendigung der Gravidität.

Auch bei Fall 4 bestand eine Insulinempfindlichkeit der Mutter, die nach der Interruptio sofort verschwand. Sie läßt sich durch die Art des Aufbaues des fetalen Inselapparates nicht erklären, vielmehr zwanglos als Folge einer Dämpfung des alphacytotrophen Faktors des Hypophysenvorderlappens (FERNER) durch die entsprechend veränderte, gegenregulatorisch kontrahypophysär wirksame Placenta auffassen.

Ein Vergleich der Zottendiagramme bei Fall 3—5 nach der von HÖRMANN angegebenen Methode läßt unter Bezug auf die Normalwerte nach HÖRMANN ebenfalls die unterschiedlichen Reifungsstadien zum Ausdruck kommen (Abb. 17).

Zur Pathogenese der allgemeinen Entwicklungsstörungen.

In der Literatur sind hierüber vor allem im anglo-amerikanischen Schrifttum zahlreiche Veröffentlichungen erschienen (Übersicht bei JOSLIN, ROOT, WHITE usw.). Auch in der deutschsprachlichen Literatur mehren sich in letzter Zeit die Arbeiten, welche sich mit diesen Problemen auseinandersetzen (BARTELHEIMER, HÖRMANN, NAVRATIL u. a.).

Es sollen hier nur einige Fragen erörtert werden, denen eine prinzipielle Bedeutung für die kausale Genese embryonaler Entwicklungsabweichungen auf dem Boden von Regulationsstörungen der Mutter während der Gravidität zukommen. Neben Zeichen einer vorzeitigen Reife der Frucht, Übergröße, Adipositas (dies ist besonders bei Schwangerschaftsprodukten von Müttern mit prädiabetischen Regulationsstörungen der Fall) (BRX, KRIS und FUTCHER, GILBERT und DUNLOP, OAKLEY und PEEL) werden bei Kindern diabetischer Mütter häufig eine allgemeine Entwicklungshemmung und Hemmungsmißbildungen angetroffen. Nach der Zusammenstellung der amerikanischen Autoren (JOSLIN usw.) beträgt die Häufigkeitsrate von Mißbildungen bei diesen Früchten 12% gegenüber der üblichen Anzahl von 1,8%, und wird als Manifestationszeichen einer Genminderwertigkeit erklärt. Diese Auffassung ist jedoch unbefriedigend.

Ob hormonale Störungen bei der Mutter als Ursache von Mißbildungen beim Kind anzuschuldigen sind, ist bislang nicht erwiesen (GRUBER). Wenn SCHWALBE 1911 betont, daß die experimentelle Mißbildungsforschung nicht in der Lage ist, Aussagen über die Entstehungsursachen sämtlicher Mißbildungen zu machen, so haben noch in letzter Zeit BÜCHNER und Mitarbeiter zeigen können, daß es mittels besonderer, sorgfältig ausgewählter Methoden gelingt, auch durch das Experiment gewisse Anhaltspunkte zu gewinnen, die sich für die Klärung kausalgenetischer Probleme der menschlichen Mißbildungen bedeutungsvoll erweisen. MAURATH und REHN sowie RÜBSAAMEN haben die Beziehungen zwischen Mißbildungen und Sauerstoffmangel bei Tritoneiern, BECHER bei Hühnerembryonen, STOCKARD bei Fischen nachgewiesen, die nach den Freiburger Untersuchern je nach dem Zeitpunkt der Milieustörung zu verschiedenen Formbildern Anlaß gibt. BÜCHNER erklärt das Auftreten dieser Störungen unter Zugrundelegung der Untersuchungen von WARBURG, BRACHET, FISCHER und HARTWIG mit dem hohen Sauerstoffbedarf der verschiedenen, sich in lebhafter Zellteilung befindlichen Organisationszentren. Diese entwickeln ihre Aktivität periodisch und an verschiedenen Orten, die mit der Lokalisation der einzelnen Organisatoren (SPEMANN, MANGOLD) übereinstimmen. Ein Sauerstoffmangel oder eine Erschwerung der Atmung durch Abkühlung des Eies (WALTER VOCT) während der Proliferation eines solchen Organisators verhindern den zeitgerechten und natürlichen Ablauf der Teilungsvorgänge, die Gewebsmassenkoordination, ihre lokalisatorischen Beziehungen und ihre Funktion. Dies macht sich am übrigen Anlagematerial ebenfalls im Sinne einer quantitativen und qualitativen Determinationsstörung bemerkbar. Durch die Reduktion der Anlagen und ihre mangelhaften Bildungspotenzen kommt es dann bei weiterer Differenzierung zu Mißbildungen. Es bestehen fließende Übergänge von Verlangsamung der koordinierten Entwicklung zu Mißbildungen und zum Keimtod, insofern nämlich, als bei einer allgemeinen Entwicklungsverlangsamung der Eier im Versuch ein hoher Prozentsatz von Mißbildungen auftritt und ein Teil dieser mißgebildeten Embryonen vorzeitig abstirbt.

Ernsthafte Einwände gegen die Auffassung BÜCHNERS von der allgemein-biologischen Bedeutung dieser experimentellen Entwicklungsstörungen für die Teratogenese schlechthin dürften wohl kaum erhoben werden können, auch wenn man berücksichtigt, daß durch die Unter-

suchungen BOELLS u. a. der Nachweis eines noch höheren Sauerstoffverbrauchs im animalen Teil junger Keimlinge als im Gebiet der oberen Urmundlippe erbracht wurde. Stellt man den sich zum Atmungsgefälle reziprok verhaltenden Dotterreichtum verschiedener Gewebsbezirke in Rechnung, so ist die Gewebsatmung im Keimling überall groß (ROTMANN).

Unterschiede bestehen jedoch hinsichtlich des Gewebsstoffwechsels im Bereich der dorsalen Urmundlippe und anscheinend auch anderer „Organisatoren“ zur Zeit ihrer Aktivität gegenüber dem der übrigen Keimteile. Dies äußert sich u. a. in einem besonders hohen respiratorischen Quotienten und in der Größe des Glykogenabbaus. Die aufgenommene Sauerstoffmenge entspricht dabei nur $\frac{1}{8}$ der Menge des verschwindenden Glykogens (FISCHER und HARTWIG). PIEPHO hat den besonders hohen Glykogengehalt der Zellen an der dorsalen Urmundlippe sowie den Glykogenschwund in den späten Gastrulastadien färbereich dargestellt. Ein Mangel an abbaufähigen Kohlenhydraten in den für die Determinierungsvorgänge während der frühembryonalen Entwicklung verantwortlichen Zellkomplexen (Organisatoren) muß sich also genau so auswirken, wie die Verhinderung der Glykogenolyse z. B. durch einen Mangel an Fermenten, die für den ungestörten Abbau und Aufbau der intracellulären Kohlenhydrate beansprucht werden. SPRATT hat den Beweis für die Existenz phosphorylierender Fermentsysteme bei frühen Hühnerembryonen erbracht. Bis zu einem gewissen Grade — in Abhängigkeit von der Kompensationsfähigkeit der Frucht bzw. entsprechender Fermentsysteme — müßten demnach auch Kohlenhydratstoffwechselstörungen, Fermentbildungsstörungen, Mangel an Vitaminen usw. für das Auftreten gleicher Entwicklungsabartungen und Mißbildungen verantwortlich sein können, wie sie nach Sauerstoffmangel erzeugt werden. In der anglo-amerikanischen Literatur liegen zahlreiche tierexperimentelle Ergebnisse vor, die das Vorkommen derartiger Zusammenhänge bei verschiedenen Tierarten unter Beweis stellen. IVANOVSKY hat 1923 über die erhebliche Zunahme von Frühgeburten, Totgeburten und Mißbildungen beim Menschen bei der russischen Bevölkerung während der schweren Hungerperiode nach dem 1. Weltkrieg berichtet. In Indien und Japan sind Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Tot- und Frühgeburten sowie von Mißbildungen bei ekzessivem Vitamin-B-Mangel gravider Frauen bekannt (DURAI SWAMI, JOSLIN, ROOT usw.).

Derartige nichterbliche Folgezustände einer embryonalen Entwicklungshemmung („Phänokopien“) sind nach KLEBANOW und HEGNAUER anscheinend viel häufiger als vermutet. Nach MALL weisen Spontanaborte beim Menschen in einem hohen Prozentsatz Anomalien auf.

Die bei unserem Material in dieser Hinsicht bedeutsamen Fälle 2 und 3 zeigen Mißbildungen des Herzens, der Gefäße, der Leber, der Milz,

des oberen Dünndarms, des kleinen und großen Netzes, der Nieren, sowie äußerlich Lippen- und Gaumenspalten. Ferner war die Knochenentwicklung gestört (Brachycephalie, Brachycollis), Umbaustörungen fanden sich an Wirbelkörpern und Röhrenknochen. In der Übersicht von JOSLIN, ROOT, WHITE usw. werden als weitere Mißbildungsformen bei Früchten diabetischer Mütter noch Schädeldefekte, Syndaktylie, Klump-hand und Klumpfuß, Hüftgelenksluxation u. a. angegeben.

Wir selbst haben bei unseren gemeinsamen mit BARTELHEIMER durchgeführten Experimenten ähnliche Verhältnisse bei den Würfen alloxan-diabetischer Ratten beobachtet, ihre exogene Natur dürfte somit außer Zweifel stehen.

Einer Erörterung bedarf lediglich die Frage nach Art und Ablauf des pathogenetischen Mechanismus. Hinsichtlich des Zeitpunkts seiner Wirksamkeit geben die für die einzelnen Mißbildungen charakteristischen teratogenetischen Determinationspunkte Auskunft. Man darf mit KLEBANOW und HEGNAUER wohl zusammenfassend feststellen, daß die kritische Entwicklungsperiode bis zum Ende des 2. Schwangerschaftsmonats angesetzt werden muß, ein häufig beobachteter Aborttermin für derartige schwergeschädigte Früchte.

Das Verständnis für die Pathogenese der Entwicklungsstörungen wird erleichtert, wenn man die Möglichkeit des Insulinübertrittes durch die Placenta diskutiert. Man könnte dann den Mangel an assimilatorischen Wirkstoffen für den Kohlenhydratstoffwechsel des jungen Embryo in Beziehung zu den beobachteten Mißbildungen setzen und ihn mit der mütterlichen Insulinbildungsschwäche in Zusammenhang bringen. Der Nachweis der unterschiedlichen Insulinempfindlichkeit von Tierfeten bei künstlich erzeugten Insulineffekten beim Muttertier hat, wie bereits erwähnt, die Annahme erschüttert, daß Insulin nicht diaplacentar wirken könne (SNYDER und HOSKINS).

Die Entwicklungsstörung der Placenta mit Verzögerung der Vascularisation kann nicht zur Erklärung von Hemmungsmißbildungen in Analogie zu den Sauerstoffmangelversuchen BECHERS und BÜCHNERS und Mitarbeiter herangezogen werden, da die Determinationspunkte für diese Störung in einem früheren Zeitpunkt liegen, als im Regelfall mit der Gefäßeinsprossung in die Resorptionszotten zu rechnen ist. Dagegen kommt ihr unseres Erachtens eine gewisse Bedeutung für die abnorm gesteigerte und persistierende extramedulläre Hämoopoese bei Kindern diabetischer Mütter zu. Man kann sie in diesem Zusammenhang als Ausdruck einer Anpassungshyperplasie des hypoxämischen Feten verstehen. Auch der Hydrops ist zum Teil als Folge einer hypoxämischen Capillarwandschädigung erklärbar (vgl. BÜCHNER und Mitarbeiter).

LIEBEGOTT hat 1938 3 Fälle mit Hyperplasie der Pankreasinseln bei Neugeborenen mit Hydrops congenitus veröffentlicht, die von BÜCHNER der durch

Rh-Antigene hervorgerufenen fetalen Erythroblastose zugeordnet werden. Allerdings fehlt bei diesen Fällen der exakte Nachweis für das Vorliegen einer Rh- oder ABO-Inkompatibilität. Wie aus der Literatur (vgl. unter anderen JOSLIN usw.) sowie der Beschreibung unserer Fälle hervorgeht, tritt das anatomische Bild der fetalen Erythroblastose auch im Rahmen des hier besprochenen Syndroms bei Feten diabetischer Mütter relativ häufig in Erscheinung. Es wäre gezwungen anzunehmen, wenn man dieses Teilsyndrom bei der hier vorliegenden Embryopathie oder verwandten Zuständen grundsätzlich auf die Wirkung einer Blutgruppen-unverträglichkeit zurückführen wollte. Zudem konnte das Vorliegen von Rh-Antigenen bei unseren Fällen 2, 3 und 5 ausgeschlossen werden. LIEBEGOTT vermutet im Hydrops eine Auswirkung der übermäßigen Insulinproduktion des fetalen Pankreas in Analogie zu den klinischen und experimentellen Erfahrungen über die Erzeugung von Insulinödem.

Auch die schwere Entwicklungshemmung der Schilddrüse bei den meisten unserer Fälle kann als Folge einer ungenügenden Sauerstoffsättigung des Körpergewebes gedeutet werden. Nach SELYE ist letztere gemeinsam mit Jodmangel in der Nahrung die Ursache des endemischen Kropfes und des Kretinismus.

Allerdings tritt auch bei Entwicklungsbeschleunigung der Placenta (Fall 5) eine gesteigerte extramedulläre Ery- und Myelopoese auf. Überreife Resorptionszotten bzw. die Erreichung der kritischen Leistungsgrenze der Blutchorionschranke wirken sich naturgemäß hinsichtlich Ernährung und Sauerstoffversorgung des Feten grundsätzlich in gleicher Weise aus wie unreife, nichtfetalisierte Resorptionszotten. Lediglich in zeitlicher und quantitativer Hinsicht müßten sich die Folgen dieser beiden ursächlich verschiedenen Formen der Ernährungsbeeinträchtigung voneinander unterscheiden. Dementsprechend blieb auch das Ausmaß der krankhaft gesteigerten extramedullären Hämoopoese bei Fall 5 weit hinter dem bei dem Vergleichsfall 3 zurück.

Eine Vermehrung von sauerstofftransportierenden Erythrocyten und von kohlenhydratspeichernden weißen Blutkörperchen (ERÄNKÖ) bei diesen Fällen läßt aber außerdem daran denken, daß die Hypertrophie des Blutbildungsgewebes auch die Folge des Kohlenhydratüberangebotes aus dem mütterlichen Blut darstellen könnte. Sie wäre dann als Ausdruck einer Anpassungsleistung des Organismus zur Unterstützung des dissimilatorischen Anteils des kohlenhydratstoffwechselsteuernden Inselgewebes (A-Zellen) zu verstehen.

Wieweit außerdem noch eine direkte hormonale Stimulierung des blutbildenden Gewebes beim Feten durch die mütterliche Hypophyse in Betracht kommt, kann hier nicht weiter erörtert werden (WILSON u. a.).

Was die *Entwicklungsstörungen des Knochengewebes* bei unseren Fällen betrifft, so reicht unser Material noch nicht aus, um bestimmte Vorstellungen von den hierbei wesentlichen pathogenetischen Zusammenhängen zu erhalten. Nur zum Teil sind sie als Folge einer einseitigen Inanspruchnahme des osteomedullären Mesenchyms für die abnorm gesteigerte Blutbildung verständlich. Bedeutsamer scheinen die Störungen der Funktion und Entwicklung des Inkretdrüsensystems bei Mutter und Kind hierfür zu sein. So ergeben sich z. B. Beziehungen zu der bei unseren Fällen beobachteten Entwicklungshemmung der Schilddrüse

in Parallele zu den Knochenveränderungen bei angeborenem Hypothyreoidismus (vgl. Fall 3). Auch von dieser Seite her kommen im übrigen Einflüsse zustande auf die hämopoetische Funktion des extramedullären Mesenchyms, ein weiterer Hinweis auf die sehr komplexe Genese der mit Blutbildungsstörungen einhergehenden Syndrome bei Früh- und Neugeborenen.

Den im Tierexperiment dargestellten Beziehungen zwischen Knochenentwicklungsstörungen und Veränderungen im Haushalt der Geschlechtsdrüsenhormone (SILBERSTEIN und SILBERSTEIN) kommt unter Umständen ebenfalls eine Bedeutung für die weitere Erforschung der Pathogenese der hier besprochenen Zustandsbilder zu. Fruchtbar wären systematische Untersuchungen im Zusammenhang mit einer klinischen Kontrolle der Hormonausscheidung bei der Mutter sowie dem zeitlichen Ablauf hormonaler Balancestörungen.

Die Natur selbst zeigt durch das Beispiel der hier dargestellten unterschiedlichen Anpassungsreaktionen des frühfetalen regulativ wirkenden Schutzorgans, nämlich der Placenta, daß auf dem Wege über die Gegenregulation kausalthérapeutische Möglichkeiten des D.m. grundsätzlich bestehen. Eine bleibende Besserung der Stoffwechsellage nach Gravidität ist möglich (vgl. Fall 5). Bei einer diesem natürlichen Vorbild folgenden Behandlungsart könnten unter Umständen auch jene Folgen der mütterlichen Regulationskrankheit bei der Frucht erfaßt werden, die bereits vor dem Wirksamwerden der placentaren und fetalen Regulationen über ihr Schicksal entscheiden. Wie unsere Untersuchungen an menschlichen Fällen und am Tiermaterial gezeigt haben, beruht eine „exogene Teratogenese“ nicht nur wie heute allgemein anerkannt auf der diaplacentaren Auswirkung von Infekten, sondern stellt, vielleicht viel häufiger als wir bis heute wissen, die Folge von „Dyshormonosen“ (KATSCH) im mütterlichen Organismus dar.

Zusammenfassung.

1. Die Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter wird im wesentlichen von Zustandsbildern bestimmt, die sich als Ausdruck erfolgreicher oder erfolgloser Anpassungsleistungen der Frucht an das durch die Gravidität komplizierte Dysregulationssyndrom der Mutter entwickeln.

2. Eine wirksame regulative Anpassung von seiten der Frucht ist jedoch erst ab 2. Schwangerschaftsmonat möglich.

3. Vor dieser Zeit ist das sich zu Beginn der Gravidität neu einstellende Gleichgewicht des mütterlichen Hormonhaushaltes in Beziehung zur Stoffwechsellage allein entscheidend für den Schwangerschaftserfolg.

4. Hemmungsmißbildungen sind bei Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter besonders häufig. Es bedarf weiterer Studien über die Häufigkeit exogen bedingter Embryopathien mit chemisch, ferment-

tativ und hormonal induzierten Phänokopien einerseits, sowie echter genbedingter Mißbildungen andererseits unter der Nachkommenschaft von Diabetikerinnen.

5. Im Laufe des 2. Schwangerschaftsmonats übernimmt das Chorion-epithel die regulative Schutzfunktion für die Frucht. Diese Anpassungsleistung des frühfetalen Trophoblasten wirkt sich dann nachteilig für die Frucht aus, wenn infolge seiner starken und anhaltenden Differenzierungsabartung die fetale Vascularisation der Resorptionszotte ausbleibt oder verzögert wird. Unter den dadurch hervorgerufenen Ernährungsschäden beim Feten treten die durch Sauerstoffmangel bedingten Entwicklungsstörungen des Blutbildungsapparates besonders in den Vordergrund. Ferner kommt es hierdurch zu einer Entwicklungsverzögerung des Zentralnervengewebes, sowie gelegentlich zum Fruchttod.

6. Das klinische Zeichen einer derartigen Entwicklungsabartung der Placenta ist die Störung des Hormongleichgewichts im Urin der Mutter.

7. Auch die Entwicklung des fetalcn Inkretdrüsen-systems um zweiten Schwangerschaftsdrittcl steht unter dem Einfluß der mütterlichen Dys-hormonose. Das Zustandsbild der embryonalen Hormondrüsen wird teilweise geprägt von einer besonderen kompensatorischen Leistungsbeanspruchung ihrer verschiedenen Komponenten; teilweise kommt es zur Entwicklungshemmung.

8. Führend sind die Veränderungen am Inselapparat. Abgesehen von übergeordneten hormonalen Einflüssen macht sich hier das Überangebot an Glucose von seiten des mütterlichen Blutes als adäquater Reiz für die vorzeitige und übermäßige B-Zellenentwicklung bemerkbar.

9. In Abhängigkeit von den für die kompensatorische Hyperplasie und Differenzierungsbeschleunigung des Inselapparates verantwortlichen Kräften zu Beginn des 2. Schwangerschaftsdrittels kommt es gleichzeitig unter Umständen zur Entwicklungshemmung des exkretorischen Pankreasparenchyms.

10. Höhere Stufen der gleichen Reizwirkung führen darüber hinaus zu einer Verminderung der Inselanlagen, geringere zur Polynesie. Bei relativ kleiner Inselzahl kann eine Vermehrung der Inselgewebsmasse später durch Hyperplasie der Einzelanlagen und Hypertrophie der Inselzellen erfolgen.

11. A- und B-Zellen sind ausdifferenzierte Inselzellen und entwickeln sich aus indifferenten Vorstufen („inselpotente“, „präinsuläre“ Zellen). Anhaltspunkte für eine sekundäre Transformation ausdifferenzierter Elemente ergaben sich nicht.

12. Die Differenzierungspotenz „präinsulärer“ Zellen ist zum Teil topographisch bestimmt. Die Entstehung der Mantelinsel bei gesunden Feten ist an die Besonderheiten des Stoffwechselregimes im rasch wachsenden embryonalen Organismus gebunden.

13. Eine diaplacentare Wirkung von körpereigenem Insulin oder funktionstüchtiger Spaltprodukte ist wahrscheinlich.

Literatur.

- ANDERSON and LONG: *Endocrinology* **40**, 92, 99 (1947). — ANGYAL: *Zbl. Path.* **66**, 210 (1936). — BARGMANN: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie*, Bd. VI/2, S. 197. 1939. — Z. *Zellforschg* **29**, 562 (1939). — BARNES, LINDAN, MORGANS and SWYER: *J. of Endocrinol.* **6**, 16 (1949). — BARNES and MORGANS: *Brit. med. J.* **1949 I**, 51. — BARTELHEIMER: *Erg. inn. Med.* **59**, 595 (1940). — *Ärztl. Wschr.* **1950**, 541. — BAYER: *Virchows Arch.* **308**, 659 (1942). — BECHER: *Verh. anat. Ges.* **47**, 144 (1939). — BENSLEY and WOERNER: *Anat. Rec.* **72**, 413 (1938). — BIX: *Zit. nach NAVRATIL* 1933. — BOELL: *Zit. nach ROTMANN*. — BRACHET and NEEDHAM: *Arch. Biol.* **46**, 821 (1935). — BRITTON: *Amer. J. Physiol.* **95**, 178 (1930). — BÜCHNER: *Klin. Wschr.* **1948**, 38. — *Allgemeine Pathologie*. München-Berlin 1950. — BÜRGER: *Fortschr. Diagn. u. Ther.* **1** (1950). — BYERLY: *Zit. nach DURAISWAMI* 1935. — CREUTZFELDT: *Z. Zellforschg* **35**, 47 (1950). — DURAISWAMI: *Brit. med. J.* **1950**, 384. — ERÄNKÖ: *Nature (Lond.)* **165**, 390 (1951). — FERNER: *Z. mikrosk.-anat. Forschg* **44**, 451 (1938). — *Virchows Arch.* **309**, 87 (1942); **319**, 390 (1951). — *Dtsch. med. Wschr.* **1947**, 540. — *Klin. Wschr.* **1948**, 481. — FERNER und STOCKENIUS: *Z. Zellforschg* **35**, 147 (1950). — FISCHER u. HARTWIG: *Biol. Zbl.* **58**, 567 (1938). — FEYTER: *Erg. Path.* **36**, 3 (1943). — *Klin. Wschr.* **1950**, 533. — GAEDE u. FERNER: *Klin. Wschr.* **1950**, 621. — GAEDE, FERNER u. KASTRUP: *Klin. Wschr.* **1950**, 388. — GILBERT and DUNLOP: *Brit. med. J.* **1949 I**, 48. — GREGG: *Zit. bei DURAISWAMI* 1941. — GRUBER: In *ASCHOFFS Lehrbuch der allgemeinen Pathologie*, 8. Aufl. Jena 1935. — *Fiat Rev. gen. Path.* **2**, 53 (1948). — HAUROWITZ: *Fortschritte der Biochemie 1938—1947*. Basel u. New York: S. Karger 1948. — HEARD, LOZINKI, STEWART and STEWART: *J. of biol. Chem.* **172** (1948). — HELMKE: *Virchows Arch.* **304**, 255 (1939). — HEYSE: *Inaug.-Diss. Kiel* 1950 (s. dort weitere Literatur). — HÖRMANN: *Zbl. Gynäk.* **69**, 1199 (1947); **70**, 625 (1948). — *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **1948**, 809. — *Slg Abh. Frauenheilk. u. Geburtsh.*, N.F. **1949**, H. 1. — *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 1741. — *Arch. Gynäk.* **1951**. — HULTQUIST: *Nord. med.* **41**, 323 (1949). — IDZUMI: *Mitt. med. Fak. Tokyo* **32**, 197 (1924). — IVANOVSKY: *Amer. J. physic. Anthropol.* **6**, 331 (1923). — JOHN: *Inaug.-Diss. Greifswald* 1943. — JOSLIN: *Brit. med. J.* **1950 I**, 1095. — JOSLIN, ROOT, WHITE, MARBLE and BAILEY: *The Treatment of Diabetes mellitus*. Philadelphia 1947. — KATSCH: *Med. Klin.* **1949**, 1589. — *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 1331. — KLEBANOW u. HEGNAUER: *Med. Klin.* **1950**, 1198. — KRIS u. FUTCHER: *Zit. nach NAVRATIL* 1948. — LANDAUER: *Endocrinology* **41**, 489 (1947). — *J. of exper. Zool.* **105**, 145, 317 (1947); **109**, 283 (1948). — *Genetics* **33**, 133 (1948). — *Growth Symposium* **12**, 171 (1948). — LIEBEGOTT: *Beitr. path. Anat.* **101**, 319 (1938). — LIMBER and MILLER: *Amer. J. Dis. Childr.* **50**, 1216 (1935). — LINDAHL: *Fortschr. Zool.* **3**, 271 (1938). — LORAIN: *Brit. med. J.* **1949**, 1496. — MALL: *KAIBEL-MALLS Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen*, Bd. I, S. 208. Leipzig 1910. — MAURATH u. REHN: *Frankf. Z. Path.* **60**, 495 (1949). — MEYTHALER u. GRAFE: *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **125**, 189 (1927). — MILLER: *Endocrinology* **40**, 251 (1927). — NAKAMURA: *Virchows Arch.* **251**, 286 (1924). — NAVRATIL: *Med. Klin.* **1950**, 1193. — NEEDHAM: *Biochem. J.* **18**, 1371 (1924). — *Brit. J. exper. Biol.* **3**, 189; **4**, 114, 145 (1925/26). — NETTER: *Zit. nach HEYSE* 1950. — NEUBERT: *Klin. Wschr.* **1928**, 332. — NEUWEILER: *Schweiz. med. Wschr.* **1948**, 53. — NORDMANN: *Zbl. Path.* **87**, 91 (1951). — OAKLEY u. PEEL: *XII. Brit. Congr. Obstetr. u. Gynäk.*, London Juli 1949. — OKKELS u. BRANDSTRUP: *Acta path.*

scand. (Københ.) **15**, 268 (1938). — PALMER, CRAMPTON u. BARNES: Zit. nach NAVRATIL 1948. — PATON: Amer. J. Obstetr. **1948**. — PHILIPP: Zbl. Gynäk. **11**, 929 (1931). — PIEPHO: Biol. Zbl. **58**, 90 (1938). — RAMOS u. NOGALES: Helvet. paed. Acta **1948**, 423. — RÖSSLE: Beitr. path. Anat. **69**, 163 (1921). — Virchows Arch. **308**, 676 (1912). — ROMANOFF u. BAUERNFEIND: Zit. nach DURAISWAMI 1942. — ROMEIS: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. VI, S. 3. 1940. — ROTTMAN: Ärztl. Forschg **1949**, 209. — ROTTER: Verh. dtsch. path. Ges. **1948**, 170. — RÜBSAAMEN: Roux' Arch. **143**, 615 (1948). — SCHWALBE: Allgemeine Pathologie. Stuttgart 1911. — SELYE: Textbook of Endocrinology, 2. Aufl. Montreal 1950. — SILBERSTEIN and SILBERSTEIN: Amer. J. Path. **24**, 1019 (1948). — SMITH u. SMITH: Zit. nach NAVRATIL 1934. — SNYDER and SOSKINS: Anat. Rec. **35**, 23 (1932). — SPRATT: J. of exper. Zool. **110**, 273 (1949). — STOCKARD: Amer. J. Anat. **28**, 115 (1921). — SUTHERLAND and DE DUVE: J. of biol. Chem. **175**, 1663 (1948). — TERBRÜGGEN: Beitr. path. Anat. **88**, 37 (1932). — Virchows Arch. **315**, 407 (1948). — VOGT, WALTER: Zit. nach BÜCHNER. — WARBURG: Biochem. Z. **152**, 309 (1924). — WARKANY and NELSON: Arch. of Path. **34**, 375 (1942). — WARKANY, NELSON and SCHRAFFENBERGER: J. Bone Surg. **25**, 261 (1925). — WHITE, P.: Pennsylvania med. J. **50**, 705 (1947). — Amer. Congr. Obstetr. a. Gynäk. **1947**, 223. — Amer. J. Med. **7**, 609 (1949). — WILSON: Endocrinology **21**, 96 (1937). — ZINKGRÄF: Frankf. Z. Path. **62**, 13 (1951).

Priv.-Doz. Dr. med. K. KLOOS, Kiel, Patholog. Institut der Universität.