

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

## Das quantitative und qualitative Inselbild menschlicher Feten und Neugeborener\*.

Von

B. S. SCHULTZE-JENA.

(Eingegangen am 8. November 1952.)

Die moderne Betrachtungsweise des Diabetes mellitus als Regulationskrankheit hat die Wechselbeziehungen der LANGERHANSSchen Inseln des Pankreas und der übrigen inkretorischen Organe aufgezeigt. Wie sich einerseits bei primären Pankreaserkrankungen morphologische Veränderungen anderer innersekretorischer Drüsen nachweisen lassen, so beteiligt sich andererseits das Inselsystem an verschiedenen hormonalen Dysregulationen, sei es als Erfolgsorgan, sei es als aktiver Faktor für die Aufrechterhaltung des Stoffwechsels (RAMOS und NOGALES). In der Koppelung, wenn nicht sogar Identität des  $\alpha$ -cytotropen Faktors des Hypophysenvorderlappens mit dem Evans-Hormon (FERNER) kommt die Verflechtung der das Wachstum und den Stoffwechsel regulierenden Faktoren zum Ausdruck. Der Einfluß von Hypophysenvorderlappen-extrakten auf das Inselsystem ist auch experimentell bewiesen worden (u. a. von GÜTHERT). So erscheint es verständlich, wenn Bau und Funktion des Inselapparates im Verlaufe der fetalen und fröckindlichen Entwicklung Veränderungen unterliegen, welche als Anpassungsleistungen an den Kohlenhydratbedarf des wachsenden Organismus aufzufassen sind. Es soll im folgenden versucht werden, den morphologischen Niederschlag dieser Veränderungen zu beschreiben.

Quantitative Angaben über Zahl und Größe der Inseln in verschiedenen prä- und postnatalen Altersstufen finden sich vor allem bei NAKAMURA, BARGMANN und FERNER. Die Cytogenese des Inselsystems des Menschen hat durch FERNER und STOECKENIUS eine genaue Beschreibung erfahren. Über die Zusammensetzung des Inseln von Feten und Neugeborenen unter den besonderen Bedingungen des mütterlichen Diabetes finden sich bei Kloos ins einzelne gehende Angaben. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, die normale Entwicklung des Inselapparates verschiedener Altersstufen darzustellen, und zwar zunächst an Hand der Zahl der Inseln je Flächeneinheit des Pankreas und ihrer durchschnittlichen Größe. Aus den gewonnenen Werten soll einmal versucht werden, den Anteil des Inselgewebes am gesamten Pankreas annähernd genau quantitativ zu bestimmen. Zweitens soll die Frage nach

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Stipendium Prof. Dr. K. Kloos).

dem qualitativen Inselbild untersucht werden, wie es sich in dem zahlenmäßigen Verhältnis der einzelnen morphologisch und funktionell verschiedenen Elemente, nämlich der A-Zellen, der B-Zellen und der undifferenzierten „inselpotenten“ Zellen in den einzelnen Abschnitten der fetalen Entwicklung ausdrückt.

Zu diesem Zwecke wurde das Pankreas von 10 menschlichen Feten, Neugeborenen und Kindern aus dem laufenden Sektionsgut untersucht, bei denen für endokrine Regulationsstörungen kein Anhaltspunkt bestand und somit „normale“ Verhältnisse zu erwarten waren<sup>1</sup>. Lediglich 1 Fall von Dysostosis cleidocranialis (Nr. 9) und 1 Fall von kongenitaler cystischer Pankreasfibrose (Nr. 10) wurden zu Vergleichszwecken in die Darstellung mit einbezogen. Tabelle 1 zeigt Alter, Länge, Gewicht und Geschlecht der untersuchten Fälle.

Tabelle 1. *Übersicht über das Untersuchungsgut.*

Fall-Nr.	Sektion-Nr.	Ge- schlecht	Länge em	Gewicht g	Lebensalter	Pathologisch-anatomische Diagnose
1	G./50	♂	15		—	Fehlgeburt mens. IV
2	H./50	♂	26	300	—	Fehlgeburt mens. V/VI
3	1006/50	♀	32	710	—	Fehlgeburt mens. VII
4	1024/50	♂	37	1010	2 Std	Frühgeburt mens. VIII
5	1026/50	♂	42	1520	—	Totgeburt mens IX
6	263/51	♂	58	4820	12 Std	Neugeborenes
7	301/51	♀	64	5240	5 Monate	Bronchopneumonie
8	428/50	♂			15 Jahre	Akute Myokarditis
Besondere Fälle.						
9	245/49	♀			12 Tage	Dysostosis cleido-cran.
10	770/50	♂			2 Monate	Pankreasfibrose

### Methodik.

*Zahl der Inseln.* Zunächst wurden sämtliche eindeutig abgrenzbaren Inseln in einem Längsschnitt durch das Pankreas gezählt, der in den beiden ersten Fällen das ganze Organ betraf, bei den übrigen Fällen in je einem Schnitt durch Kopf, Mitte und Cauda des Organs bestand, um eine unterschiedliche Verteilung der Inseln auf die einzelnen Abschnitte des Pankreas rechnerisch berücksichtigen zu können.

*Häufigkeit der Inseln.* Zum Vergleich mit den Angaben in der Literatur wurde nach Ausmessung des untersuchten Gewebsschnittes die Inselzahl je 50 mm<sup>2</sup> Pankreas (Inseldichte) festgestellt.

*Größe der Inseln.* Der mittlere Inseldurchmesser sämtlicher ausgezählter Inseln soll einen Anhalt für die durchschnittliche Inselgröße in dem ganzen Organ geben.

*Anteil des Inselgewebes am Pankreas.* Die Berechnung des quantitativen Verhältnisses von Inselgewebe zu exkretorischem Pankreasgewebe erfolgte auf Grund

<sup>1</sup> Fall 1, 2 und 4 wurden bereits von KLOOS untersucht. Die Inselzählungen und -messungen — an dem gleichen Material erneut vorgenommen — ergaben nur geringe Abweichungen. Die qualitative Inselzellzählung dieser 3 Fälle wurde daher unverändert übernommen.

der Flächenrelation. Diese entspricht in einem etwa  $5\mu$  dicken Gewebsschnitt mit ausreichender Genauigkeit dem quantitativen Raumverhältnis beider Gewebskomponenten, zumal bei der Ausmessung der einzelnen Präparate Bindegewebsbezirke größerer Ausmaßes stets abgezogen wurden. Die Prozentzahlen des Inselgewebes, wie sie sich aus der Flächenrelation ergeben, gelten somit auch für den Volumen- bzw. Gewichtsanteil des Inselgewebes am Pankreas.

Der Flächeninhalt des Inselgewebes wurde unter Zugrundelegung der Kreisformel aus dem mittleren Inselradius errechnet, wie er sich aus der Messung je zweier Durchmesser, und zwar jeweils des größten und des kleinsten Durchmessers sämtlicher vermessenen Inseln ergab. Diese Berechnung setzt allerdings eine gleichmäßige lineare Verteilung der Inselgrößen voraus und ergibt deshalb einen kleineren Wert, als der wahren Durchschnittsgröße entspricht, weil die tatsächliche Verteilung der Inselgrößen der Gaußschen Häufigkeitskurve folgt. Dieser Fehler wird dadurch ausgeglichen, daß sich aus der Kreisformel ein zu großer Flächeninhalt ergibt. Bei den Inseln handelt es sich in der Mehrzahl um elliptische oder unregelmäßig geformte Gebilde von einem kleineren Inhalt, als einem Kreis mit dem errechneten Durchschnittsradius entsprechen würde. Somit dürften die angegebenen Verhältniszahlen weitgehend dem tatsächlichen Gewichtsverhältnis gleichen. Zumaldest stellen sie aber, da sie bei allen Fällen mit gleicher Methodik gewonnen wurden, brauchbare Vergleichswerte für die Größe des inkreatorischen Pankreasanteiles dar.

*Verhältnis der einzelnen Inselzelltypen.* Hierzu wurde in jedem Falle eine größere Anzahl von Inseln (20—30) ausgewertet. Zur Auszählung der Zellen bedienten wir uns der Inselzellofärbung nach GOMORI. Hierfür wurden wohl ausgebildete, gut abgrenzbare Inseln aus Kopf, Mitte und Cauda des Organs herangezogen; Inselknospen wurden ebenso wie bei der Zählung und Messung der Inseln nicht berücksichtigt. Jedoch wurden Inseln der verschiedensten Größenordnung ausgesucht in der Weise, daß die Durchschnittsgröße der ausgewerteten Inseln dem zuvor bei der Vermessung sämtlicher Inseln gefundenen Durchschnittswert entsprach. Bei den „kleinen“ und „großen“ Inseln dürfte es sich in manchen Fällen um Schnitte durch die Peripherie bzw. den größten Umfang von gleich großen Inseln handeln. Durch die Differenzierung von jeweils mehreren tausend Zellen an Inseln verschiedenster Größenordnung erscheint es aber sicher, daß die Auszählung ein wahrheitsgetreues Bild der Verteilung der einzelnen Zelltypen ergibt, wie sie in den verschiedenen Abschnitten einer Insel angetroffen werden. Bei der Auszählung wurden auf Grund der färberischen und morphologischen Besonderheiten folgende Zellarten unterschieden:

1. *Indifferentes sog. „inselpotente“ Zellen.* Diese sind gekennzeichnet durch ein ungranulierte, blaßrosa Plasma, welches gelegentlich Spuren roter Granulierung oder auch vereinzelte blaue Körnchen aufweist.

2. *A-Zellen* mit intensiv rotgefärbtem, oft gekörneltem Plasma. Kleiner, dunkler, ovoid geformter Kern mit reichlich Chromatin mit grober Struktur und dichter, leicht geknitterter Kernmembran.

3. *B-Zellen* mit stahlblau granuliertem Plasma und großem, rundem, hellem Kern und fein verteilt Chromatin innerhalb der prall gespannten Kernmembran.

In Übereinstimmung mit KLOOS wurden innerhalb der Gruppe der B-Zellen noch „junge“, „helle“ und „zerfallende“ B-Zellen unterschieden. Während die jungen B-Zellen als Übergangsstufe von der indifferenten Zelle zur reifen B-Zelle aufgefaßt werden, dürfte es sich bei den hellen B-Zellen um einen gesteigerten Funktionszustand und bei den Zerfallsformen um Endstadien des Funktionsablaufes handeln. Letztere sind möglicherweise identisch mit den von FERNER (1942) beschriebenen D-Zellen, welche FERNER allerdings nur jenseits des 4. Lebensjahres

beobachtet hat. Außerdem wurde bei einem Teil der Fälle und in einer Reihe weiterer Kontrolluntersuchungen der *Blutzuckerwert* bestimmt. Es sollte versucht werden, Zusammenhänge zwischen Inselbild und der Höhe des Blutzuckers aufzufinden. Die Bestimmungen wurden nach Maßgabe der äußeren Umstände möglichst kurze Zeit nach dem Tode ausgeführt, bei Totgeborenen häufig unmittelbar im Anschluß an die Geburt.

### Ergebnisse.

#### a) Das quantitative Inselbild.

Die Angaben in der Literatur über die Zahl der Inseln je Flächen-einheit (= Inseldichte) weisen beträchtliche Differenzen auf und beziehen sich zudem zum Teil nur auf erwachsene Individuen. So fand NAKAMURA den größten Durchschnittswert mit 457 Inseln je  $50 \text{ mm}^2$  Pankreasfläche im 1. Trimenon. Dieser Wert soll dann allmählich — vom 2. Lebensjahr an langsamer — absinken, um zwischen dem 5. und 12. Lebensjahr 168 und bei Erwachsenen 130 zu betragen. OPIE und HEIBERG geben für Erwachsene noch niedrigere Werte an.

Über die Zahl der von uns in verschiedenen Entwicklungsstufen angetroffenen Inseln je  $50 \text{ mm}^2$  Pankreasfläche gibt Tabelle 2 Aufschluß.

Tabelle 2. Das quantitative Inselbild.

Fall-Nr.	Graviditäts-monat bzw. Lebensalter	Untersuchte Pankreas-fläche in $\text{mm}^2$	Inselzahl (absolut)	Inselzahl je $50 \text{ mm}^2$ Pankreas	Durch-schnittlicher Inseldurch-messer in $\mu$	Inselgewebe in % des Pankreas-gewebes
1	mens IV	2,5	20	400	69,4	2,532
2	mens V—VI	10,25	50	244	70,0	1,971
3	mens VII	8,0	40	250	83,3	2,302
4	mens VIII	33,25	205	308	79,6	3,419
5	mens IX	25,0	29	58	121,0	1,333
6	12 Std	129,0	238	93	132,7	2,773
7	5 Monate	137,5	361	133	82,7	1,411
8	15 Jahre	67,5	91	68	80,0	1,410
Besondere Fälle.						
9	12 Tage	31,0	184	297	114,0	6,055
10	2 Monate	256,0	274	55	103,8	0,983

Man erkennt, daß die gefundenen Werte im ganzen niedriger liegen als die von NAKAMURA angegebenen Zahlen. Dies mag zum Teil darauf zurückzuführen sein, daß wir nur kompakte und klar abgrenzbare Inseln ausgewertet haben, während die übrigen Anteile des Inselsystems, wie junge Inselzellsprossen oder das insuläre Gangorgan (FEYRTER) bei der Flächenberechnung nicht berücksichtigt wurden. Bei der Zählung und Ausmessung der Elemente eines diffusen endokrinen epithelialen Organs, wie es der Inselapparat darstellt, wird sich zudem ein subjektiver Faktor niemals ganz ausschließen lassen. Wenn auch der vorliegenden Untersuchung ein solcher Mangel anhaftet, so zeigen die Ergebnisse doch immerhin eine graduelle Abnahme der Inselzahlen von 400 im 4. Fetal-

*monat bis zu Werten um 100 Inseln je 50 mm<sup>2</sup> Pankreas in der Zeit der Geburt.*

Die angegebenen Zahlen für die Inselhäufigkeit und den Inseldurchmesser stellen Durchschnittswerte für das ganze Pankreas dar. Die Inseldichte wurde in der Cauda, dem Entwicklungsgeschichtlich ältesten Pankreasanteil, geringfügig höher als in den übrigen Abschnitten gefunden. Ein Vergleich der Inselgrößen ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied innerhalb des ganzen Organs.

Aus den Inselzahlen allein kann jedoch über das Mengenverhältnis des Inselapparates noch nicht viel ausgesagt werden, da hierfür die Größe der Inseln berücksichtigt werden muß. Diese schwankt nicht nur unter pathologischen Bedingungen wie etwa bei der kongenitalen cystischen Pankreasfibrose oder bei den Inselabartungen der Früchte diabetischer Mütter (Kloos) ganz erheblich; auch die in der Literatur für normale Verhältnisse angegebenen Größenordnungen bewegen sich in weiten Grenzen, die sich z. B. nach HEIBERG beim Erwachsenen von  $75\text{ }\mu$  und weniger bis zu  $500\text{ }\mu$  und darüber erstrecken. Wie Tabelle 2 zeigt, bewegen sich die von uns errechneten Durchschnittsgrößen der Inseln zwischen  $69,4\text{ }\mu$  und  $132,7\text{ }\mu$ . Diese Werte stellen jeweils das arithmetische Mittel sämtlicher Einzelmessungen dar. *Eine Abhängigkeit der Inselgröße von der jeweiligen Entwicklungsstufe ist dabei nicht erkennbar.* Dagegen wird eine Beziehung zur Inseldichte deutlich, insofern als einer kleineren Inselzahl ein größerer mittlerer Durchmesser entspricht (Fall 5 und 6) und umgekehrt (Fall 1). Diese wechselseitige Beziehung von Inselzahl und -größe kommt zum Ausdruck, wenn man die aus Inselzahl und -größe errechneten Werte für den mengenmäßigen Anteil des Inselgewebes am Pankreas betrachtet. FERNER (1951) nennt als normales Inselvolumen des gesamten Pankreas 1—2 g, SELYE gibt als Gesamtvolume der Inseln etwa 1/100 des ganzen Pankreas an. Auf das Pankreasgewicht des Erwachsenen bezogen ist dies ein Prozentsatz, der unter den von uns gefundenen Werten liegt. Aus diesen lässt sich nur insoweit ein Zusammenhang mit der jeweiligen Entwicklungsstufe ablesen, als *die bei Feten und Neugeborenen gefundenen Prozentzahlen des Inselgewichtes im ganzen höher liegen als bei den Fällen mit mehr oder weniger langer postnataler Lebensdauer.*

#### *b) Das qualitative Inselbild.*

Während die Formalgenese der Inselentwicklung weitgehend geklärt ist (FERNER und STOECKENTUS 1950, FERNER 1951) liegen über die zahlenmäßige Relation der verschiedenen Inselzelltypen nur von einzelnen Altersstufen Angaben vor, die zudem nicht immer übereinstimmen (CREUTZFELDT). So schwankt das für das Pankreas des Erwachsenen

Tabelle 3. Das qualitative Inselbild.

Fall-Nr.	Graviditätsmonat bzw. Lebensalter	Zahl der ausgezählten Inselzellen	Absolute Zahl aller Inselzellen	Davon indifferente Zellen	Indifferente Zellen in % aller Inselzellen	A-Zellen	B-Zellen	Junge B-Zellen	Helle B-Zellen	Zerfallende B-Zellen	A:B
1	mens IV	20	768	424	55	107	237	—	45	—	1:2,2
2	mens V-VI	30	1386	819	60	282	285	—	14	1	1:1,0
3	mens VII	20	1931	955	50	593	383	—	43	12	1:0,7
4	mens VIII	30	3126	1143	37	1292	691	—	88	22	1:0,53
5	mens IX	20	3488	767	22	1515	1206	103	19	7	1:0,8
6	12 Std	20	4380	882	20	1485	2013	69	40	51	1:1,4
7	5 Monate	30	3280	1455	44	819	1006	55	16	29	1:1,23
8	1½ Jahre	10	2286	166	6,8	294	1824	12	46	—	1:6,2
						Besondere Fälle.					
						2498	63	623	862	16	1:1,38
						2202	41	2204	924	246	1:0,42
9	12 Tage	20	3983	2202	—	—	—	—	—	38	—
10	2 Monate	30	5330	—	—	—	—	—	95	—	—

angegebene Verhältnis von A:B-Zellen zwischen 1:4 (TERBRÜGGEN), 1:5 (FERNER) und 1:9 (HESS).

Beim Neugeborenen ist das Verhältnis A:B wie 1:1 und beim 10jährigen wie 1:2,5 (FERNER 1951). Das Ergebnis derartiger Auszählungen hängt von der Art der angewandten Technik ab (Versilberung oder Gomori-Färbung) und ist zudem niemals ganz frei von subjektiver Beeinflussung bei der Zählung der Zellen und ihrer Zuordnung zu einem bestimmten Typ. Bei der Beurteilung des fetalen und frühkindlichen Inselbildes ist darüber hinaus das Verhältnis der differenzierten Inselzellen zu dem mehr oder weniger großen Anteil undifferenzierter Elemente als Ausdruck des jeweiligen Reifungsgrades zu berücksichtigen. Es muß zugegeben werden, daß die Erkennung der Gruppenzugehörigkeit einer Inselzelle in manchen Fällen schwierig ist, ganz abgesehen davon, daß äußere Faktoren, wie etwa die Zeitdauer vom Tode bis zur Fixation des Organs die farberische Darstellung der Zellen beeinflußt haben könnte. Dies wird z. B. an dem ungewöhnlich hohen, aus der Reihe fallenden Prozentsatz indifferenter Zellen im Fall 7 (Tabelle 3) deutlich.

Die Verteilung der verschiedenen Inselzellen innerhalb der einzelnen Insel entsprach jeweils in mehr oder minder ausgesprägt

ter Form dem *fetalen und frühkindlichen Inseltyp, der Mantelinsel* (FERNER 1942), welche aus einem Kern von B-Zellen und einem Mantel oder einer Schale von A-Zellen besteht. Die indifferenten, inselpotenten Zellen fanden wir im Gegensatz zu FERNER und STOECKENIUS weniger in Gestalt einer „Transformationszone“ zwischen dem A-Zellenmantel und dem B-Zellenkern angeordnet, als vielmehr ziemlich gleichmäßig über die Insel verteilt, vielleicht mit Ausnahme des inneren Inselkerns, welcher vorzugsweise aus reifen B-Zellen bestand. Diese sind häufig nicht voneinander abgrenzbar, sondern stellen ein Symplasma dar, das gelegentlich bandförmige Verzweigungen aufweist. Letzteres gilt auch von der A-Zellenschicht. In solchen Fällen ist eine Zählung der Zellen nur mittels Kernzählung möglich. Nicht selten beobachteten wir Inseln, bei denen weniger von einem Mantel gesprochen werden konnte, welcher den zentralen Kern umgibt; hier bestand vielmehr der Eindruck einer spiraligen Einrollung der A-Zellenschicht und einer parallelen B-Zellenzone etwa nach Art eines Ammonshornes. Diese Erscheinung wurde vorzugsweise an jungen Inseln beobachtet, bei denen dann meist noch ein Zusammenhang mit dem Acinusepithel zu bestehen schien.

Wie Tabelle 3 zeigt, bestehen die Inseln im 4.—6. Schwangerschaftsmonat noch überwiegend aus indifferenten Zellen, welche das gemeinsame Keimmaterial der A- und B-Zellen darstellen. Diese inselpotenten Zellen differenzieren sich erst im Laufe der Entwicklung zu den fertigen A-Zellen und B-Zellen, welche schließlich den weitaus größten Teil der Inselzellen darstellen (Fall 8). Die Differenzierung ist jeweils in den großen Inseln gegenüber den kleinen weiter vorgeschritten.

Die Relation A : B-Zellen schwankt von der Mitte der Schwangerschaft bis in das Säuglingsalter um ein annähernd paritätisches Verhältnis. Wenn auch die vorliegende Untersuchungsreihe noch zu klein ist, um eine eindeutige Verschiebung der A:B-Relation im Verlaufe der Entwicklung belegen zu können, so gewinnt man doch den Eindruck, daß nach einem Überwiegen der A-Zellen in den früheren Stadien diese allmählich gegenüber den B-Zellen zurücktreten (Fälle 3—7), bis schließlich der endgültige Zustand erreicht wird (Fall 8). Der gleiche Eindruck entstand bei einem Vergleich der Zellverteilung innerhalb kleiner und großer (jüngerer und älterer) Inseln von einem und demselben Fall. Bei den kleinen Inseln war nicht nur der Anteil undifferenzierter Zellen höher als bei den größeren Inseln, auch die A:B-Relation zeigte gewisse Unterschiede im Sinne einer Verschiebung zugunsten der B-Zellen mit zunehmender Inselgröße.

Die Unterformen der B-Zellen (s. oben) wurden in der einzelnen Insel stets nur in ganz geringer Zahl angetroffen. Aus dem zahlenmäßigen Verhalten der „jungen“ B-Zellen lassen sich keine Schlüsse ziehen. Die „hellen“ und die „zerfallenden“ B-Zellen wurden bei den Fällen, die

*extrauterin gelebt hatten, in größerer Zahl angetroffen* als bei den Totgeborenen, was möglicherweise mit der gesteigerten Inanspruchnahme des insulinbildenden Organanteils während der Umstellung auf das extrauterine Leben in Zusammenhang gebracht werden kann.

Während die bis hierher dargelegten Ergebnisse nur solche Fälle betreffen, die im klinischen Verlauf sowie in dem makro- und mikroskopischen Sektionsbefund für das Vorhandensein endokriner Regulationsstörungen keine Anhaltspunkte ergeben hatten, seien im folgenden noch 2 Fälle mit multiplen Abartungen gestreift, deren Inselbild von der Reihe der oben geschilderten Befunde abweicht.

Bei einem 12 Tage alten reifen weiblichen Neugeborenen, das die typischen Merkmale der *Dysostosis cleidocranialis* aufwies, sehen wir zunächst (s. Tabelle 2, Fall 9), daß die Inselhäufigkeit mit 297 Inseln je 50 mm<sup>2</sup> Pankreasfläche einem früheren Stadium entspricht, als nach Alter und Reifegrad des Organismus zu erwarten wäre. Die durchschnittliche Inselgröße zeigt dabei aber den relativ hohen Wert von 114  $\mu$ . Daraus resultiert ein hoher Anteil des Inselgewebes am Pankreas, der mit 6,055% der von KLOOS bei den Früchten diabetischer Mütter gefundenen Größenordnung nahekommt. Die Betrachtung des qualitativen Inselbildes (Tabelle 3, Fall 9) zeigt uns aber, daß hier der ausdifferenzierte, funktionstüchtige Anteil des Inselgewebes mit 37% relativ gering ist; 63% entfallen auf undifferenzierte Inselzellen. Dies entspricht einem Reifungsgrad, wie wir ihn im 4. und 5. Fetalmonat angetroffen hatten. Das Verhältnis von A:B-Zellen erweist sich dabei mit 1:1,38 als altersentsprechend.

Ein ganz anderes Bild bietet das Pankreas eines 2 Monate alten männlichen Säuglings mit *kongenitaler cystischer Pankreasfibrose* (Fall 10). Hier fällt zunächst (s. Tabelle 2) eine Verminderung der Zahl der Inseln auf 55 je 50 mm<sup>2</sup> Pankreas auf. Die durchschnittliche Inselgröße entspricht dagegen mit 103,8  $\mu$  der Norm.

Aus diesen Werten ergibt sich ein sehr niedriger Anteil der Inseln von nur 0,983% des Pankreasgewebes. Der exkretorische Pankreasanteil zeigt die typischen Veränderungen der cystischen Pankreasfibrose, wie sie von WISSLER und ZOLLINGER eingehend beschrieben worden sind, insbesondere eine reichliche intralobuläre Cystenbildung, Stromavermehrung und entzündliche Infiltrate. WISSLER und ZOLLINGER hatten bei ihrem Material den Eindruck einer Inselvermehrung gewonnen, allerdings ohne Zählungen und Messungen der Inseln vorzunehmen, ließen aber die Möglichkeit offen, daß die Zunahme der Inselzahl vorgetäuscht war durch Schwund des exkretorischen Parenchyms mit Zusammenrücken der Inseln. Nach Anderen findet man bei der cystischen Pankreasfibrose Schwund der Inseln (PASSINI) oder auch völlig unveränderte Verhältnisse (KNAUER, LANDSTEINER, OPFENHEIMER, SPRENGER). Das Differentialbild der Inselzellen läßt in diesem Fall mit 41% undifferenzierter Zellen einen etwas niedrigen, aber noch altersentsprechenden Reifungsgrad erkennen. Auffallend ist jedoch das zahlenmäßige Verhältnis der A-Zellen zu den B-Zellen, welches mit 1:0,42 ein erhebliches Überwiegen der erstenen zeigt, wie wir es sonst nur auf früheren Entwicklungsstufen gesehen haben. Demgegenüber sind die B-Zellen mit nur 17,3% sämtlicher Inselzellen vermindert, lassen aber an einem hohen Anteil von hellen und zerfallenden B-Zellen einen gesteigerten Funktionszustand des insulinbildenden Systems erkennen. Man gewinnt hier den Eindruck, daß einerseits — vielleicht infolge Fehlens entsprechender Differenzierungsreize von seiten übergeordneter Zentren — der B-Zellenapparat ungenügend entwickelt ist und daß andererseits der Organismus versucht, diesem Mangel durch gesteigerte Tätigkeit der vorhandenen B-Zellen entgegenzutreten.

## c) Die Blutzuckerwerte

zeigten sowohl bei Totgeborenen als auch bei Fällen mit mehr oder minder langer Lebensdauer außerordentliche Schwankungen zwischen dem niedrigsten Wert von 18 mg-% und dem höchsten von 358 mg-%, was einem Unterschied von 1:20 entspricht. Selbst wenn man die Bestimmungen unberücksichtigt läßt, welche aus äußeren Gründen erst nach Ablauf einer mehrere Stunden währenden Zeitspanne nach dem Tode ausgeführt werden konnten und bei denen infolgedessen mit einem stärkeren postmortalen Kohlenhydratzerfall gerechnet werden mußte, so zeigt auch der verbleibende Rest von Untersuchungen noch *Blutzuckerwerte einer großen Schwankungsbreite. Ein Zusammenhang zwischen Blutzuckerhöhe und dem histologischen Bild der Inseln war nicht erkennbar.* In welchem Grade hierbei im Einzelfalle agonale und postmortale Faktoren mitgespielt haben; kann nicht entschieden werden.

Für den Feten und den Säugling ist der Inselapparat von ungleich größerer Bedeutung als das exkretorische Pankreasgewebe. Nach ARON fällt die erste Ausreifung von Inseln zeitlich zusammen mit dem ersten histochemisch nachweisbaren Auftreten von Glykogen in der Leber. Wenn auch mütterliche und placentare Steuerungsfaktoren den Kohlenhydratstoffwechsel des Feten maßgeblich beeinflussen, so treten doch schon frühzeitig autonome Regulationen des Feten in Tätigkeit beim Aufbau des Glykogens und der Bereitstellung der beträchtlichen Kohlenhydratmengen, welcher die schnell wachsenden Organe des Feten bedürfen. Dies kommt in dem relativ großen Anteil des Inselapparates am Pankreas in den früheren Entwicklungsstadien zum Ausdruck.

Dieser besteht zunächst weitgehend aus indifferenten, inselpotenten Zellen, zeigt jedoch bald eine zunehmende Differenzierung. Dabei tritt bald mehr, bald weniger deutlich das Bild der oben beschriebenen „Mantelinsel“ in Erscheinung, deren Formalgenese von KLOOS so deutet wird, daß die indifferenten, inselpotenten Zellen entsprechend den Erfordernissen des fetalnen Stoffwechsels anfangs einen besonderen Differenzierungsreiz für A-Zellenbildung erfahren. Wie FERNER gezeigt hat, entwickeln sich die A-Zellen unter dem Einfluß des  $\alpha$ -cytotropen Faktors der Hypophyse, welcher an das Wachstumshormon des Vorderlappens gekoppelt, wenn nicht gar mit diesem identisch ist. Der Reichtum an glucagonbildenden A-Zellen in der Fetalzeit gewährleistet die Deckung des erhöhten Glucosebedarfes durch Überwiegen des dissimilatorischen Prinzips des Kohlenhydratstoffwechsels. Demgegenüber sind zunächst in geringerem Ausmaße und erst zu einem späteren Zeitpunkt Faktoren wirksam, welche auf die indifferenten Zellen im Sinne einer Differenzierung zu insulinproduzierenden B-Zellen einwirken (KLOOS). Entsprechend der Tendenz der vortreibenden Inselzellsprossen zur Einrollung sind es vornehmlich die im Zentrum der „Mantelinsel“ gelegenen

Verbände indifferenter Zellen, welche auf solche Differenzierungsreize ansprechen, während die älteren, bereits zu A-Zellen differenzierten Inselzellen im Laufe der Einrollung mehr in die Peripherie der fertigen Insel verlagert werden. Auf diese Weise entsteht der A-Zellenmantel, welcher einen Kern von B-Zellen umgibt, wobei eine spirale Einrollung zuweilen noch erkennbar bleibt.

Wenn unter pathologischen Verhältnissen, wie beim Diabetes mellitus, die glykogenolytischen Faktoren im mütterlichen Organismus überwiegen, kann es infolge der gesteigerten Anforderungen an die kindlichen hormonalen Regulationsorgane zu einer Anpassungshyperplasie der das assimilatorische Prinzip produzierenden B-Zellen kommen (KLOOS). Unter normalen Bedingungen überwiegen dagegen die A-Zellen als Ausdruck der Adaptation des Feten an den mütterlichen Hormonhaushalt, dessen Glucagon-Insulingleichgewicht auf den erwachsenen Organismus eingestellt ist und für den rasch wachsenden Feten zu wenig von dem den gesteigerten Glucosebedarf deckenden hyperglykämisierenden Hormon bereitstellt.

Mit der Geburt und damit dem Fortfall der humoralen Steuerungsfaktoren von seiten der Mutter ändert sich die Situation, indem jetzt plötzlich an das B-Zellsystem erhöhte Anforderungen gestellt werden. Den morphologischen Niederschlag dieser Umstellung auf die autonome Regulation des Neugeborenen sehen wir in einer vermehrten Zahl der hellen und der zerfallenden B-Zellen, die als Ausdruck gesteigerter Funktion bzw. von Erschöpfung der insulinbildenden Zellen aufgefaßt werden. Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels des Neugeborenen spielt sich erst in der 2. Hälfte der 1. Lebenswoche ein (SCHRETTNER, McKITTRICK). Bis zu diesem Zeitpunkt schwankt der Blutzuckerwert beträchtlich (J. B. MAYER). So kommen Blutzuckerspiegel von nur 6—13 mg-% bei gesunden Neugeborenen vor (CORNELIA DE LANGE) und andererseits Werte bis zu 120 mg-%. Es erscheint deshalb verständlich, wenn wir irgendwelche Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel und Inselbild nicht auffinden konnten. Stellt doch die Blutzuckerhöhe einen labilen Wert dar, abhängig von Faktoren der Nahrungsaufnahme, des intermediären Stoffwechsels, des Nervensystems und nicht zuletzt beeinflußt von hormonalen Regulationen, bei denen dem Inselsystem, wenn auch eine entscheidende, aber doch nur eine Teifunktion zukommt.

#### *Zusammenfassung.*

1. Der prozentuale Anteil des Inselgewebes sinkt im Laufe der fetalen und postnatalen Entwicklung. Bei annähernd gleichbleibender Größe der reifen Inseln nimmt deren Zahl und damit das relative Inselgewicht ab.

2. Die Inseln jüngerer Feten bestehen überwiegend aus indifferenten, inselpotenten Zellen, welche als gemeinsame Stammzellen der A- und B-Zellen aufgefaßt werden. Mit fortschreitender Entwicklung steigt der Anteil differenzierter Inselzellen, die in ihrer Anordnung dem Bilde der Mantelinsel entsprechen.

3. Nach Überwiegen der A-Zellen auf früheren Entwicklungsstufen verschiebt sich das Verhältnis um die Zeit der Geburt zugunsten der B-Zellen.

4. Das vermehrte Auftreten von „hellen“ und „zerfallenden“ B-Zellen um die Zeit der Geburt wird mit gesteigerter Inanspruchnahme des insulinbildenden Anteils in Zusammenhang gebracht.

5. Bei einem reifen Neugeborenen mit Dysostosis cleidocranialis entsprach das quantitative und qualitative Inselbild den im 4.—5. Fetalmonat beobachteten Verhältnissen.

6. In einem Fall von kongenitaler cystischer Pankreasfibrose wurde ein besonders niedriger Anteil des inkretorischen Pankreasgewebes gefunden. Der absolut und relativ verminderte Anteil der B-Zellen wies Zeichen gesteigerter Funktion auf.

7. Entwicklung und Differenzierung des Inselapparates zeigen Anpassungsleistungen des Feten an die jeweilige Situation des Kohlenhydratstoffwechsels. Sie unterliegen sowohl mütterlichen und placentaren Steuerungsfaktoren als auch unter Umständen autonomen Impulsen des fetalen Hypophysenvorderlappens.

### Literatur.

- ARON: Zit. nach BARGMANN. — BARGMANN: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/2. 1939. — CREUTZFELDT: Z. Zellforsch. **34**, 280 (1949). — FERNER: Virchows Arch. **309**, 87 (1942). — Dtsch. med. Wschr. **1947**, 540. — Klin. Wschr. **1951**, 397. — Virchows Arch. **319**, 390 (1951). — Materia medica Nordmark **4**, 97 (1952). — FERNER u. STOECKENIUS: Z. Zellforsch. **35**, 137 (1950). — FEYTER: Erg. Path. **36**, 3 (1943). — GÜTHERT: Virchows Arch. **307**, 175 (1941). — HEIBERG: Zit. nach BARGMANN. — HESS: Zit. nach CREUTZFELDT. — KLOOS: Virchows Arch. **321**, 177 (1952). — KNAUER: Inaug.-Diss. Zürich 1935. — LANDSTEINER: Zbl. Path. **16**, 903 (1905). — DE LANGE, CORNELIA: Ann. Pediatr. **173**, 345 (1949). — MAYER, J. B.: Z. Kinderheilk. **69**, 232 (1950/51). — Vortrag auf der Tagg Nordwestdtsc. Kinderärzte Kiel, Mai 1951. — Mc KITTRICK: J. of Pediatr. **16**, 151 (1940). — NAKAMURA: Virchows Arch. **253**, 286 (1924). — OPIE: Zit. nach BARGMANN. — OPPENHEIMER: Arch. Path. **29**, 790. — PASSINI: Dtsch. med. Wschr. **1919**, 851. — RAMOS u. NOGALES: Helvet paediatr. Acta **1948**, 423. — SCHRETTNER u. NEVINNY: Z. Geburtsh. **98**, 258 (1930). — SELYE: Textbook of Endocrinology, 2. Aufl. Montreal 1950. — SPRENGER: Virchows Arch. **309**, 644 (1942). — TERBRÜGGEN: Virchows Arch. **315** (1948). — WISSLER u. ZOLLINGER: Helvet. paediatr. Acta **1**, H. 1, Suppl. I (1945).

Dr. B. S. SCHULTZE-JENA, Münster i. W., Univ.-Kinderklinik.