

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. H. BREDT).

Zur Orthologie und Pathologie des qualitativen Inselzellbildes (nach Bensley-Terbrüggen).

Von

GERHARD SEIFERT.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Februar 1954.)

Einleitung.

Funktion und Gestalt der einzelnen Organsysteme unterliegen im Lebensablauf einer dauernden physiologischen Wandlung, ohne deren Kenntnis eine zureichende Deutung pathologischer Veränderungen gar nicht möglich erscheint. Es bleibt deshalb bei der Einführung neuer Untersuchungsmethoden nach wie vor die alte Forderung RÖSSLES bestehen, den subjektiven Eindruck eines Einzelbefundes durch eine systematische Ordnung von „Maß und Zahl“ weitgehend zu objektivieren. Bei Zugrundelegung dieses strengen Maßstabes ergibt sich dabei immer wieder die zunächst resignierende Feststellung, daß im ersten Optimismus über eine neue Erkenntnis eine allzu rasche Verallgemeinerung derselben Platz greift, ohne daß zuvor ihre Gültigkeit an einem großen Vergleichsmaterial unter den verschiedensten Bedingungen nachgeprüft worden wäre. Dies gilt auch im Hinblick auf die Pathologie des qualitativen Inselzellbildes, dessen Erforschung durch die Methoden der Granulafärbung (GOMORI, HULTQUIST, TERBRÜGGEN, KLOOS) und Versilberung (FERNER, CREUTZFELDT u. a.) in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war. Doch stellten sich diesen Bemühungen — weniger im Tierexperiment als vielmehr am menschlichen Sektionsgut — zahlreiche Schwierigkeiten in den Weg, die einmal auf der Undurchführbarkeit oder Launenhaftigkeit einzelner Färbungen am Leichenmaterial beruhen, zum anderen auf der indirekten Befunderhebung, da eine histochemische Darstellung des Insulins oder Glucagons in den Inselzellen selbst vorerst noch nicht existiert. Insbesondere werden die von FERNER mittels der Versilberung erhobenen Befunde, denen eine Spezifität für den Diabetes mellitus zugesprochen wurde, in letzter Zeit von Einigen (BURKL, CREUTZFELDT) einer starken Kritik unterzogen. Nimmt man hinzu, daß die mit verschiedenen Färbemethoden gewonnenen Angaben der einzelnen Untersucher hinsichtlich der Orthologie der A-B-Relation (FERNER) stark variieren, so ergibt sich

bei dem komplexen Sachverhalt die Berechtigung zu großer Zurückhaltung in der Deutung der qualitativen Inselzellbefunde am Leichenpankreas und zugleich die Notwendigkeit, mit einer der Launenhaftigkeit weitgehend entthobenen Methode an einem großen Material nochmals zur Orthologie und Pathologie des menschlichen Inselapparates kritisch Stellung zu nehmen. Dazu erschien uns — nach routinemäßiger Durchprüfung zahlreicher Färbungen — die von TERBRÜGGEN angegebene Modifikation der Bensley-Färbung am geeignetsten, deren Brauchbarkeit und Konstanz auch von anderen Untersuchern (SUCHOWSKY und HABERICH) gelobt wird.

Das Ziel dieser Arbeit, die auf dem Studium von über 500 menschlichen Pankreas aller Altersstufen beruht, liegt dabei in der zahlenmäßigen Festlegung der Orthologie des Inselzellbildes im Lebensablauf und der Beantwortung der Frage, ob aus qualitativen Veränderungen desselben Rückschlüsse auf bestimmte Krankheitsgruppen möglich sind, insbesondere solche, wo auf Grund klinischer Untersuchungen Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel vorliegen (Diabetes mellitus, Leber- und Gallenwegserkrankungen, Tuberkulose, Urämie, maligne Tumoren, kindliche Ernährungsstörungen u. a.). Dabei sollen aus dem umfangreichen Schrifttum über den Inselapparat nur die für unsere Fragestellung einschlägigen Arbeiten berücksichtigt werden unter Hinweis auf die zusammenfassenden Veröffentlichungen von FERNER, TERBRÜGGEN, BARGMANN, CREUTZFELDT, GOMORI, DOERR u. a.

Material und Methodik.

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Untersuchung von über 500 menschlichen Pankreas, die in den Jahren 1952/53 aus dem laufenden Sektionsgut des Pathologischen Institutes der Universität Leipzig entnommen wurden. Da der Sektionstermin post mortem starken Schwankungen unterworfen war, konnte ein Teil des Materials wegen postmortalen Veränderungen nicht mehr mit ausreichender Sicherheit beurteilt werden und wurde deswegen statistisch nicht mit erfaßt. Somit verblieben für die weitere Auswertung insgesamt 269 Fälle, die sich folgendermaßen auf die einzelnen Altersklassen verteilen:

- 41 Frühgeburten,
- 61 Säuglinge im 1. Lebensjahr,
- 28 Kinder vom 2.—10. Lebensjahr,
- 15 Kinder und Jugendliche vom 11.—20. Lebensjahr,
- 12 Erwachsene im 3. und 4. Lebensjahrzehnt,
- 19 Erwachsene im 5. Lebensjahrzehnt,
- 33 Erwachsene im 6. Lebensjahrzehnt,
- 39 Erwachsene im 7. Lebensjahrzehnt,
- 21 Erwachsene im 8. Lebensjahrzehnt und älter.

In 4 Fällen konnte das Pankreas von Mutter und Kind untersucht werden. Ein Teil der Leichen war post mortem sofort mit Formalin injiziert worden, in den übrigen Fällen wurde das Pankreas in Formalin, Helly und Bouin fixiert und neben anderen Vergleichsfärbungen (Versilberung nach FEYRTER, Granulafärbung

nach GROBÉTY, GOMORI, HULTQUIST, GOLDNER, AZAN) als Standardmethode die Färbung nach BENSLEY-TERBRÜGGEN in folgender Weise benutzt:

1. a) Fixation in 10%igem Formol, Nachfixation 8 Tage in Kaliumbichromat, 1 Tag wässern, oder
1. b) Fixation nach HELLY.
2. Paraffineinbettung.
3. 2 Std Färbung der Schnitte in einer 10%igen Verdünnung der gesättigten Säurefuchsinlösung. Abtrocknen.
4. 5 min Färbung in 2%igem Methylgrün.
5. Kurz abspülen mit Aceton. 1 min Xylol.
6. Differenzieren mit Nelkenöl-Alkohol (3:1) unter mikroskopischer Kontrolle, bis die schmutzigglaue Farbe der Schnitte einer hellblauen Tönung weicht.
7. Xylol, Kanadabalsam.

Ergebnis der Färbung: Granula der A-Zellen rötlich, Granula der B-Zellen blaßviolett.

Obwohl nach den gründlichen Untersuchungen von HULTQUIST die A-B-Relation in den einzelnen Abschnitten des Pankreas keine wesentlichen Unterschiede zeigt, wurden grundsätzlich für die Beurteilung die Schnitte aus dem Pankreasschwanz zugrunde gelegt. Da nach Berechnungen von HULTQUIST die Fehlerbreite bei der Auszählung von 2000 Zellen je Fall so gering ist, daß ihr keine praktische Bedeutung mehr zukommt, wurde dieser Wert als Standardzahl für jeden Einzelfall gewählt. Die Durchzählung der Inseln erfolgte systematisch bei 300-facher Vergrößerung unter Zuhilfenahme eines in das Okular eingesetzten Fadekreuzes, ohne irgendwelche Partien zu überspringen. Nicht sicher zu differenzierende Zellen, die besonders im fetalen und kindlichen Pankreas vorkommen und von KLOOS als „indifferente Zellen“ bezeichnet werden, wurden bei der Zählung ausgelassen, doch beträgt ihr Anteil an der Gesamtzellenzahl einzelner Fälle höchstens 5%, so daß sich daraus kein wesentlicher statistischer Fehler ergibt. Desgleichen wurden die gelegentlich vorkommenden sog. D-Zellen (Bloom) nicht gezählt. Es wurden bei der folgenden Darstellung nur die Inselzellrelationen berücksichtigt, nicht dagegen anderweitige Veränderungen am Pankreas. Auch von den Sektionsprotokollen sind nur die für die Fragestellung wesentlichen Befunde mitgeteilt worden. Bezüglich weiterer Einzelheiten sei auf die Dissertationen von TUCHSCHERER und SIMON sowie auf eine frühere Arbeit des Verfassers über die Pathologie des kindlichen Pankreas verwiesen.

Orthologische Alterskurve der A-B-Relation des Inselapparates.

Bei der Aufgliederung des Untersuchungsmaterials müssen zwei sich teilweise überschneidende Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Einmal gilt es, die nach der Bensley-Färbung ermittelten Inselzellwerte für Normalfälle altersmäßig aufzuschlüsseln, um auf diese Weise einen Einblick in die Orthologie des Lebensablaufes zu erhalten. Unter „Normalfälle“ werden dabei diejenigen eigenen Untersuchungsbefunde zusammengefaßt, wo klinisch keinerlei Hinweis auf eine Kohlenhydratstoffwechselstörung bestanden hatte und auch die Sektion keinen Anhalt dafür bot. Daß dieser Einteilung Mängel und Fehlermöglichkeiten anhaften, braucht nicht weiter ausgeführt zu werden. Im übrigen ist durch kurze Mitteilung der Untersuchungsprotokolle eine Vergleichbarkeit mit den Befunden anderer Untersucher gegeben. Zum anderen

soll später eine gesonderte Besprechung derjenigen Krankheitsgruppen vorgenommen werden, bei denen eine Änderung der A-B-Relation vermutet oder von anderen bereits angegeben worden ist, um auf diese Weise die gefundenen Werte in den beiden Kategorien kritisch vergleichen zu können.

Tabelle 1.

Normalwerte der A-B-Relation bei Frühgeburten (Lebensdauer unter 1 Monat).

Lfd. Nr.	S.-Nr.	Mens	Absolute Zahl		A-B- Relation	Diagnose
			A-Zellen	B-Zellen		
1	1729/52	V	1032	935	1:0,9	Unreife
2	1227/52	V—VI	1002	998	1:1,0	Unreife
3	193/53	VI	1037	963	1:0,9	Zwillingstotgeburt
4	882/53	VI	1056	892	1:0,8	Unreife
5	832/53	VI	1083	917	1:0,8	Unreife
6	191/53	VII	1037	963	1:0,9	Hirnblutung
7	192/53	VII	1028	972	1:0,9	Zwillingstotgeburt
8	578/53	VII	1162	838	1:0,7	Hirnblutung
9	579/53	VII	1059	941	1:0,9	Hirnblutung
10	946/53	VII	1103	897	1:0,8	Unreife, Fruchtwasser- aspiration
11	2137/52	VII	1160	840	1:0,7	Unreife, Pneumonie
12	1117/53	VIII	869	1131	1:1,3	Hirnblutung
13	881/53	VIII	1014	986	1:1,0	Haematocephalus int.
14	2195/52	VIII	978	1022	1:1,0	Bronchopneumonie
15	310/53	VIII	1055	945	1:0,9	multiple Mißbildungen
16	418/53	VIII	921	1079	1:1,2	Unreife, Ikterus
17	653/53	VIII	988	1012	1:1,0	interstitielle Pneumonie
18	754/53	IX	873	1127	1:1,3	Hirnblutung
19	466/53	IX	995	1005	1:1,0	Icterus neonatorum
20	536/53	IX	948	1052	1:1,1	Hirnblutung
21	1514/53	IX	861	1139	1:1,3	Hirnblutung
22	1524/53	IX	1034	966	1:0,9	Hirnblutung
23	893/52	IX	905	1095	1:1,2	infizierte Fruchtwasser- aspiration
24	1786/52	IX	925	1075	1:1,2	Nabelsepsis
25	941/53	IX	941	1059	1:1,1	Fruchtwasseraspiration
26	1511/53	IX	762	834	1:1,1	Totgeburt, Mutter Poliomyelitis +
27	947/53	IX	831	1169	1:1,4	interstitielle Pneumonie
28	941/52	IX	906	1094	1:1,2	Fruchtwasseraspiration
29	1765/52	IX	703	1297	1:1,8	Fruchtwasseraspiration

a) *Frühgeburten.* Insgesamt wurden 29 Frühgeburten (s. Tabelle 1) untersucht, die — mit Ausnahme von 4 Fällen — in den ersten Stunden oder Tagen nach der Geburt verstorben waren. Es ergab sich dabei eine durchschnittliche A-B-Relation von 1:0,9 bei den Frühgeburten Mens VI bis VIII sowie von 1:1,2 bei Mens IX. Darüber hinaus wurde bei weiteren 11 Frühgeburten (Mens VIII—IX), die länger als 1 Monat gelebt hatten, die Inselzellenrelation im Hinblick auf die Frage nachgeprüft, ob sich dabei infolge der längeren Lebensdauer andere Werte vorfanden. Die A-B-Relation dieser 2. Gruppe (s. Tabelle 2) liegt dabei mit 1:1,3 etwas

Tabelle 2.

Normalwerte der A-B-Relation bei Frühgeburten (Lebensdauer 2—4 Monate).

Lfd. Nr.	S.-Nr.	Mens	Lebensalter	Absolute Zahl		A-B-Relation	Diagnose
				A-Zellen	B-Zellen		
1	535/53	VII—VIII	2 Mon.	801	1199	1:1,5	interstitielle Pneumonie
2	1312/52	VIII	2 Mon.	813	1187	1:1,5	
3	273/53	VIII	2½ Mon.	791	1209	1:1,5	
4	464/53	VIII	2½ Mon.	860	1140	1:1,4	
5	2051/52	VIII	2½ Mon.	956	1044	1:1,1	
6	2178/52	VIII	2 Mon.	754	1246	1:1,7	
7	752/53	VIII	3 Mon.	812	1188	1:1,5	
8	483/53	VIII	3 Mon.	974	1026	1:1,1	
9	2166/52	VIII	3 Mon.	819	822	1:1,0	
10	2062/52	IX	3 Mon.	945	1155	1:1,4	
11	532/53	IX	3½ Mon.	982	1018	1:1,0	

Tabelle 3. *Normalwerte der A-B-Relation im 1. Lebensjahre.*

Lfd. Nr.	S.-Nr.	Alter	Absolute Zahl		A-B-Relation	Diagnose
			A-Zellen	B-Zellen		
1	317/53	4Tg.	1004	996	1:1,0	Haematocephalus int.
2	363/53	6 Tg.	990	1010	1:1,0	Duodenalstenose
3	188/53	7Tg.	890	1110	1:1,2	Bronchopneumonie
4	309/53	8Tg.	949	1051	1:1,1	Hirnblutung
5	2072/52	9Tg.	785	1215	1:1,5	Megacolon
6	580/53	12Tg.	905	1095	1:1,2	Bronchopneumonie
7	269/53	3Woch.	922	1078	1:1,2	Sinusthrombose
8	275/53	1 Mon.	890	1110	1:1,2	Toxoplasmose
9	470/53	5Woch.	920	1080	1:1,2	Bronchopneumonie
10	1036/52	2Mon.	880	1120	1:1,3	Meningitis
11	2061/52	2Mon.	955	1005	1:1,0	Bronchiektasen, Pneumonie
12	2188/52	3Mon.	840	1160	1:1,4	Bronchopneumonie
13	2209/52	3Mon.	797	1203	1:1,5	Bronchopneumonie
14	268/53	3Mon.	783	1217	1:1,6	multiple Mißbildungen
15	548/53	3Mon.	802	1198	1:1,5	interstitielle Pneumonie
16	263/53	4Mon.	556	1444	1:2,6	Bronchopneumonie
17	576/53	4Mon.	771	1229	1:1,6	Bronchopneumonie
18	619/53	4Mon.	694	1306	1:1,9	Bronchopneumonie
19	894/53	5Mon.	680	1320	1:1,9	Bronchopneumonie
20	2154/52	5Mon.	691	1309	1:1,9	Herzmißbildung
21	642/53	6Mon.	521	1479	1:2,8	Bronchopneumonie
22	382/53	6Mon.	776	1224	1:1,6	Bronchopneumonie
23	111/53	10Mon.	769	1231	1:1,6	Bronchopneumonie
24	625/53	10Mon.	799	1201	1:1,5	Bronchopneumonie
25	644/53	10Mon.	699	1304	1:1,9	Herzmißbildung
26	813/53	10Mon.	670	1330	1:2,0	Pneumonie
27	2133/52	11Mon.	822	1178	1:1,4	Megacolon

höher als bei den übrigen Frühgeburten und den reifen Neugeborenen, jedoch noch innerhalb der statistischen Streubreite des mittleren Fehlers.

b) *Reife Säuglinge und Kleinkinder im 1. Lebensjahre.* Bei Neugeborenen und Säuglingen (27 Fälle; s. Tabelle 3) in den ersten

Lebenswochen zeigen die qualitativen Inselzellwerte mit einem Durchschnitt von 1:1,2 keine wesentlichen Abweichungen von den Befunden bei Frühgeburten, in den späteren Lebensmonaten einen langsamen Anstieg bis auf 1:2 am Ende des 1. Lebensjahres. Vergleicht man die eigenen Befunde mit denen anderer Untersucher, so ergibt sich im wesentlichen Übereinstimmung, andererseits wird eine Divergenz zwischen der relativen Konstanz des qualitativen Inselzellbildes und den klinisch feststellbaren Schwankungen der Blutzuckerwerte bei Neugeborenen augenscheinlich, zeigt doch der Blutzucker in den ersten 4 Std einen Abfall von 79 auf 52 mg-% und Schwankungen zwischen 30—75 mg-% (CREERY, PARKINSON), sowie bis zum 6. Lebenstag einen allmählichen Wiederanstieg auf 68 mg-% (NORVAL, KENNEDY, BERKSON). Über auffallend niedrige Blutzuckerwerte bei Neugeborenen berichten auch ROMINGER, DESMOND, MASSLOW und WARD.

Tabelle 4. Normalwerte der A-B-Relation bei Kindern (2.—15. Lebensjahr).

Lfd. Nr.	S.-Nr.	Alter Jahre	Absolute Zahl		A-B-Relation	Diagnose
			A-Zellen	B-Zellen		
1	1167/52	1 $\frac{1}{2}$	731	1269	1:1,7	Enteritis Breslau
2	305/53	1 $\frac{1}{2}$	701	1299	1:1,8	abscedierende Pneumonie
3	1932/52	1 $\frac{1}{2}$	640	1360	1:2,1	Pneumonie
4	643/53	1 $\frac{1}{2}$	707	1293	1:1,8	abscedierende Pneumonie
5	383/53	1 $\frac{1}{2}$	588	1412	1:2,4	Keuchhustenpneumonie
6	587/53	1 $\frac{1}{2}$	776	1224	1:1,6	Status infectiosus
7	1773/52	2	786	1214	1:1,5	toxischer Scharlach
8	984/53	2	609	1391	1:2,3	abscedierende Pneumonie
9	1981/52	2 $\frac{1}{2}$	569	1431	1:2,5	tubulöse Hirnsklerose
10	2012/52	2 $\frac{1}{2}$	725	1275	1:1,7	Lymphogranulomatose
11	1763/52	3	634	1366	1:2,2	Herzfehler
12	262/53	3 $\frac{1}{2}$	732	1268	1:1,7	Meningoencephalitis
13	1883/52	4	652	1348	1:2,1	Leukämie
14	1033/53	4	671	1329	1:2,0	Pneumonie
15	166/53	4 $\frac{1}{2}$	617	1383	1:2,3	Medulloblastom (op.)
16	1793/52	6 $\frac{1}{2}$	553	1447	1:2,6	Endokarditis
17	1239/52	7	636	1364	1:2,1	Enteritis necroticans
18	2000/52	7	647	1353	1:2,2	Lipoidnephrose
19	1160/53	8	590	1410	1:2,4	Hydrocephalus
20	1468/53	8	623	1377	1:2,2	Poliomyelitis
21	1465/53	10	660	1340	1:2,0	Poliomyelitis
22	2040/52	11	1057	943	1:0,9	Hirntumor
23	1066/52	12	527	1473	1:2,8	Septicopyämie
24	2052/52	12	670	1330	1:2,0	Hirnabsceß
25	265/53	12	580	1420	1:2,4	Hirntumor
26	1996/52	13	680	1320	1:1,9	Endokarditis

c) Kinder (2.—15. Lebensjahr). Die Analyse dieser 26 Fälle (s. Tabelle 4) läßt eine relative Konstanz der Mittelwerte bei etwa 1:2 erkennen. Vergleicht man den Mittelwert des Inselzellbildes mit den Schwankungen des Blutzuckers im Kindesalter (MAYER, ADAM), so

ergeben sich keine Hinweise darauf, daß der in der Streckungsphase zu beobachtende Stillstand und geringe Abfall des Blutzuckers von irgendwelchen signifikanten Veränderungen des Inselzellbildes begleitet wäre (s. Abb. 1).

d) *Erwachsene*. Das bei 32 Erwachsenen (s. Tabelle 5) bestimmte qualitative Inselzellbild zeigt größere Schwankungen, als sie bisher in Erscheinung traten. Mit der Pubertät steigt die Differenz zwischen A-

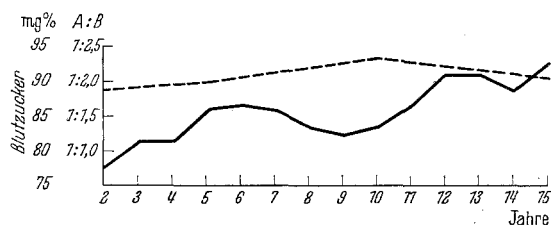


Abb. 1. Blutzuckerniveau (nach J. B. MAYER) und Normalwert der A-B-Relation im Kindesalter. — Blutzuckerniveau, --- A-B-Relation.

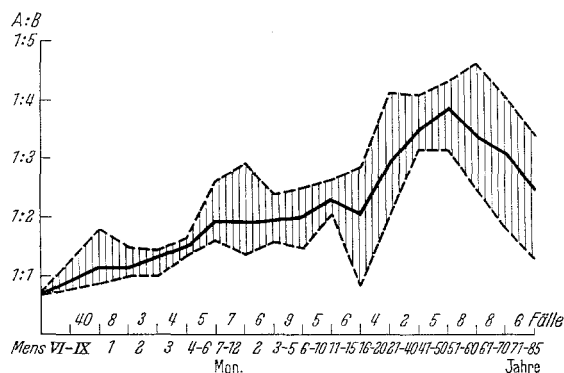


Abb. 2. Orthologische Alterskurve der A-B-Relation. — Mittelwert. --- Schwankungsbreite.

und B-Zellen von 1:2 auf 1:3—4 an und variiert sehr stark, so daß Minimalwerte von 1:1,3 und Maximalwerte von 1:4,6 erreicht werden, wie aus Abb. 2 ersichtlich ist. Geschlechtsunterschiede bestehen nicht.

Besonders bemerkenswert erscheint uns die Tatsache, daß jenseits der 50—60er Jahre ein Abfall der Mittelwerte zu verzeichnen ist, der bisher bei qualitativen Untersuchungen nicht genügend berücksichtigt wurde und bei der späteren Besprechung der pathologischen Variationen der Inselwerte bedeutungsvoll sein wird. Bei der engen Verflechtung des Inselapparates mit dem gesamten innersekretorischen System sowie dem Kohlenhydratstoffwechsel wird es verständlich, daß in Zeiten allgemeiner Stoffwechselumstellungen (Pubertät, Klimakterium) auch Rückwirkungen auf das Inselzellsystem vorliegen, ohne daß deren Beziehung im einzelnen hier untersucht werden soll. Vergleichen wir die

Tabelle 5. Normalwerte der A-B-Relation bei Erwachsenen.

Lfd. Nr.	S.-Nr.	Alter Jahre	Absolute Zahl		A-B- Relation	Diagnose
			A-Zellen	B-Zellen		
1	1758/53	16	592	1420	1:2,4	Poliomyelitis
2	2006/52	19	509	1577	1:3,1	Peritonitis
3	1464/53	20	396	1629	1:4,1	Poliomyelitis
4	1904/52	21	406	1669	1:4,1	Hodenteratom
5	749/53	27	487	1572	1:3,2	Sepsis lenta
6	1927/52	44	408	1679	1:4,1	Peritonitis
7	2015/52	44	451	1588	1:3,5	Bronchiectasen
8	307/53	47	485	1554	1:3,2	Endokarditis
9	816/53	48	433	1601	1:3,7	Gastroenterocolitis
10	1148/53	42	482	1649	1:4,3	generalisierte Endarteriitis
11	1775/52	55	486	1561	1:3,2	Mesaortitis syphilitica
12	1975/52	59	421	1736	1:4,1	Endokarditis
13	1976/52	60	351	1644	1:4,6	Lungenembolie
14	2011/52	59	563	1472	1:2,6	allgemeine Arteriosklerose
15	2023/52	55	526	1511	1:2,9	Thrombarteriitis
16	2068/52	58	461	1570	1:3,4	Torsionsileus
17	417/53	60	421	1607	1:3,8	Bronchiectasen
18	476/53	55	584	1463	1:2,5	Myelose
19	317/52	64	611	1402	1:2,3	Coronarsklerose
20	474/52	63	457	1543	1:3,4	Pneumonie
21	1712/52	70	504	1571	1:3,1	Lungenembolie
22	1972/52	63	428	1678	1:3,9	Apoplexie
23	1993/52	63	465	1586	1:3,4	Lungenembolie
24	2022/52	62	524	1528	1:2,9	perf. Magenulcus
25	2141/52	69	691	1343	1:1,9	allg. Arteriosklerose
26	766/53	66	402	1655	1:4,1	Typhus abdominalis
27	1760/52	75	488	1565	1:3,2	Coronarsklerose
28	1824/52	73	546	1482	1:2,7	Lymphadenose
29	1919/52	72	488	1662	1:3,4	allg. Arteriosklerose
30	1991/52	76	973	1307	1:1,3	allg. Arteriosklerose
31	2010/52	74	561	1472	1:2,6	allg. Arteriosklerose
32	1860/52	87	586	1240	1:2,1	allg. Arteriosklerose

Tabelle 6.

Normale Mittelwerte der A-B-Relation bei verschiedenen Untersuchungsmethoden.

Autor	Färbemethode	Früh- geburten	Säuglinge	Kinder	Erwach- sene
SCHULTZE-JENA . .	Gomori	1:1,1	1:1,4	—	—
TERBRÜGGEN . . .	Versilberung, Bensley	—	1:1,5	1:2,5	1:4—5
CREUTZFELDT . . .	Versilberung	—	—	—	1:4
FERNER	Versilberung	—	1:1	—	1:4
HESS	Versilberung	—	—	—	1:9
GOMORI	Gomori	—	—	—	1:5
SEIFERT	Bensley	1:1,2	1:1,5	1:2	1:3,5

eigenen Werte mit denen anderer Untersucher, so ergeben sich im wesentlichen Übereinstimmung hinsichtlich der Mittelwerte (s. Tabelle 6), während die Schwankungsbreite größere Unterschiede zeigt (GOMORI 1:2—9, CREUTZFELDT 1:0,5—9).

e) *Abhängigkeit der A-B-Relation von Mutter und Fet.* Im Hinblick auf die Frage der Abhängigkeit der hormonalen Regulation von Mutter und Kind sollen an dieser Stelle 3 eigene Fälle mitgeteilt werden, wo das Pankreas von Mutter und Fet gleichzeitig untersucht werden konnte. Es handelte sich dabei um 3 Schwangere, die an Hochdruckblutung bzw. Poliomyelitis starben und wo klinisch kein Hinweis auf Diabetes mellitus oder eine andere Kohlenhydratstoffwechselstörung bestanden hatte.

Tabelle 7. *A-B-Relation bei Mutter und Fet.*

Alter der Mutter Jahre	Diagnose	Graviditas Mens	A-B-Relation	
			Mutter	Fet
30	Poliomyelitis	VII—VIII	1:1,6	1:0,8
41	Hochdruckblutung	VII	1:1,1	1:0,8
24	Poliomyelitis	IX	1:3,9	1:1,1

Die Inselzellwerte des kindlichen Pankreas zeigen dabei altersgemäße und relativ konstante Werte, während der mütterliche Inselapparat stärkere Schwankungen zeigt. Daß die niedrigen Werte der ersten beiden Fälle keinerlei Spezifität für Diabetes mellitus besitzen, wird später erörtert werden.

Pathologie des qualitativen Inselzellbildes.

Sowohl unter experimentellen Bedingungen als auch bei zahlreichen Krankheiten des menschlichen Organismus sind Veränderungen der A-B-Relation beschrieben worden. Fassen wir die diesbezüglichen bisherigen Ergebnisse der Inselzellforschung kurz zusammen, so kommen wir zu folgender Aufgliederung der Befunde:

B-Zellen-Vermehrung bzw. A-Zellen-Verminderung: Inseladenome (FERNER), Pankreassklerose und Gangverschuß (FERNER, TERBRÜGGEN), Pankreascarcinom (BODE und PROBST, FALCÃO und KLOOS, EDER), Embryopathia diabetica (KLOOS, FERNER, HULTQUIST), Hydrops congenitus und Erythroblastose (TERBRÜGGEN, BRUNCK), Hypophysektomie (FERNER und TONUTTI), Kobaltchlorid (KADOTA, AVEZZU), Synthalin-A (DAVIS), stillende Tiere (TRASINO).

B-Zellen-Verminderung bzw. A-Zellen-Vermehrung: Diabetes mellitus (FERNER, TERBRÜGGEN, CHIARI, HULTQUIST, HESS, HAMPERL, HARTROFT, ZINKGRÄF u. a.), Insulinschock oder lange Insulingaben (AKERT, BARRON, HAGEMANN), Fettkost (CIPRIANI, BARRON), hohe Dextrosegaben (BARRON und STATE, DOHAN und LUKENS), Schilddrüsenextrakte (HOUSSAY), Dithizon (WOLFF u. a.), Alloxan (CREUTZFELDT, DOERR), Glykol (DOERR), Hypophysenvorderlappenhormon (FERNER, YOUNG), Wachstumshormon (FERNER), Sympathicotonus (SERGEYEVA), citrig-resorptives Fieber (SACHAROWA), cystische Pankreasfibrose (PRINZ, HAMPERL u. a.), Inselzellen-A-Carcinom (PRIESEL, KLOOS).

Es erscheint bei der engen Verflechtung des Inselzellsystems mit den übrigen endokrinen Organen einerseits sowie besonders mit dem Kohlenhydratstoffwechsel andererseits nicht verwunderlich, daß eine

Verschiebung der A-B-Relation auf den verschiedensten Faktoren beruhen kann, ohne daß ihr von vornherein immer eine Spezifität für ein bestimmtes Krankheitsbild zukommen müßte. Nimmt man hinzu, daß bei zahlreichen Krankheiten (Magen-, Darm- und Leberkrankheiten, Nierenkrankheiten, Tuberkulose, Intoxikation usw.) das Pankreas und der Inselapparat sekundär in Mitleidenschaft gezogen werden können, so erhöht dies nur die Schwierigkeit oder Unmöglichkeit, aus dem Inselzellbild allein diagnostische Rückschlüsse auf das Vorliegen bestimmter Grundkrankheiten zu ziehen. Da andererseits von einigen bereits Angaben oder Hinweise auf charakteristische, scheinbar spezifische Veränderungen der A-B-Relation bei gewissen Krankheitsgruppen vorliegen, soll im folgenden der Versuch unternommen werden, durch kritischen Vergleich der eigenen Befunde mit denen anderer Untersucher den diagnostischen oder pathogenetischen Wert derselben zu analysieren. Es wird dabei bewußt auf eine Diskussion der übrigen morphologischen Veränderungen am exokrinen und endokrinen Pankreas verzichtet.

a) *Kindliche Ernährungsstörungen (Dyspepsie, Toxikose)*. Von zahlreichen Pädiatern (ROMINGER, MADER und HOLZ) wird bei der Säuglingsdystrophie unter anderem auf Schwankungen der Blutzuckerregulation hingewiesen, die zum Teil mit Störungen der intermediären Phosphorylierung infolge einer Nebennierenrindeninsuffizienz erklärt werden. Die Angaben über die Höhe des Blutzuckers sind dabei jedoch sehr uneinheitlich, indem bald von hypoglykämischen, bald von hyperglykämischen Werten als Charakteristicum gesprochen wird. DE SOUSA stellte auf Grund eigener Untersuchungen an 51 dystrophischen Säuglingen 3 Typen auf, nämlich einen Normaltyp (35%), einen hyperglykämischen Typ (43%) und einen hypoglykämischen Typ (13%), wobei er bei letzterem eine Überfunktion des Inselapparates vermutet. In den von uns daraufhin untersuchten 13 Fällen schwerer kindlicher Ernährungsstörung im 1. Lebensjahr (Dyspepsie, Toxikose) fand sich bei Schwankungen der A-B-Relation zwischen 1:1,2 bis 1:2,9 ein Durchschnitt von 1:1,7, der damit etwas oberhalb des mittleren Normalwertes dieser Altersklasse liegt und eine Verschiebung zugunsten der B-Zellen anzeigt. Es lassen sich jedoch aus diesem Befunde vorerst keine weiteren diagnostischen Rückschlüsse auf bestimmte Funktionsänderungen des Inselapparates ziehen oder spezifische Typen der A-B-Relation erkennen. Insbesondere ist es auch nicht möglich, die oft zu beobachtende durch enterogene Intoxikation bedingte diffuse Verfettung der Leber in statistisch gesicherte Beziehungen zu der Menge der A-Zellen zu stellen. Es soll in diesem Zusammenhang nicht auf die Frage der Beziehung zwischen Pankreassekretion und Leberfettstoffwechsel eingegangen werden, auch nicht auf den Begriff der „Inselfettleber“

(MÄDER). In 5 weiteren Fällen von akuter Enterocolitis ergab sich eine A-B-Relation von 1:1,3 (1:1,0—1,6).

b) *Cystische Pankreasfibrose*. Da in einer früheren Arbeit das Bild der cystischen Pankreasfibrose eingehend beschrieben wurde, sollen auch hier nur die Veränderungen der A-B-Relation besprochen werden. Von GUINAND-DONIOL wird dabei über vorübergehende Glykosurien und hyperglykämische Blutzuckerkurven sowie histologisch über Vermehrung der A-Zellen berichtet. In gleichem Sinne äußern sich HAMPERL und PRINZ, während BERGSTRAND und TORGERSON von normalen Werten sprechen. In unserem eigenen Material gelangten 12 Fälle von cystischer Pankreasfibrose im Alter von 1—6 Monaten zur Untersuchung, wobei sich eine durchschnittliche A-B-Relation von 1:1,2 (1:0,8 bis 1:2,0) ergab. Dieser Befund liegt etwas unter dem durchschnittlichen Normalwert der gleichen Altersklasse und unter den bei den Dyspepsien gefundenen Zahlenverhältnissen und könnte als relative Vermehrung der A-Zellen gedeutet werden, da für eine B-Zellen-Schädigung morphologisch kein Hinweis vorliegt. Die Verschiebung der A-B-Relation wird verständlich, wenn man den Reifegrad des Inselapparates und seine strukturelle Eigenart bei der cystischen Pankreasfibrose mit berücksichtigt. Die LANGERHANSschen Inseln weisen dabei eine relative Unreife mit einem der Embryonalzeit entsprechenden Differenzierungsgrad auf. Charakteristisch dafür sind die lockere bandartige Anordnung der Inselzellen, die zahlreichen verstreuten Inselknospen und Inselzellen im Verband der Gänge und Drüsenepithelien, die Mantelinseln, die Ausbildung von Ganginseln und der oft vorhandene Zusammenhang der Inseln mit erweiterten und sekretgefüllten Gängen sowie das Vorkommen kleiner epithelausgekleideter Gänge innerhalb der Inseln, die wahrscheinlich Reste des ursprünglich undifferenzierten Gang- und Drüsenepithels darstellen. Die niedrige A-B-Relation von 1:1,2 wäre in diesem Zusammenhang das Spiegelbild eines Differenzierungsgrades, wie er bei Frühgeburten in den letzten Schwangerschaftsmonaten vorliegen würde, d. h. nicht der Ausdruck einer Kohlenhydratstoffwechselstörung, sondern einer Persistenz der Inselrelation auf einem frühkindlichen Zustand in Parallele zur Unreife auch des übrigen endo- und exokrinen Pankreasgewebes.

c) *Glykogenspeicherkrankheit*. SCRIBA fand bei einem 5 Wochen alten Säugling mit Glykogenose eine Verminderung der A-Zellen und diskutiert die Bedeutung des Glucagonmangels für die Pathogenese dieser Krankheit. BRUNCK beschrieb eine Glykogenose in Verbindung mit Erythroblastose bei einem 8 Tage alten Mädchen und faßte die Vermehrung der B-Zellen auf 1:3,6 als regeneratorsche Hyperplasie zur Vermehrung der Insulinproduktion auf. SELBERG stellte dagegen bei 2 Fällen neuromuskulärer Glykogenose bei 6 bzw. 8 Monate alten Kindern keine B-Zellen-Vermehrung fest. In früheren Veröffentlichungen wird nur auf die Hyperplasie des Inselapparates hingewiesen ohne Angaben über die A-B-Relation. Auf Grund des eigenen Materials kann zu dieser Frage nicht Stellung genommen werden, doch

erscheint die B-Zellenvermehrung im Falle BRUNCK so signifikant, daß sie eindeutig oberhalb der statistischen Fehlergrenze liegt und ätiologisch mit dem Krankheitsbild in Beziehung gebracht werden kann.

d) *Hämolytische Fetosen*. Über Verschiebung der A-B-Relation auf 1:2,1 bzw. 1:2,5 wird von TERBRÜGGEN bei 2 Fällen von Hydrops congenitus und Erythroblastose hingewiesen. BERBLINGER erwähnt bei einem Bericht über 5 Fälle von Morbus haemolyticus einen Reichtum an A-Zellen, betont jedoch, daß dies ebenso wie die Hyperplasie des Inselapparates nicht als spezifisches Zeichen für eine Erythroblastose angesehen werden könne. In dem schon zitierten Falle von BRUNCK lag bei gleichzeitigem Bestehen einer Glykogenose eine B-Zellen-Vermehrung vor. Frühere Untersuchungen zum gleichen Gegenstand (LIEBEGOTT, BENECKE, WENIG u. a.) nehmen zur A-B-Relation keine Stellung. In 2 eigenen Fällen (7 Tage alter Säugling sowie 3 Monate alte Frühgeburt Mens IX) fand sich ein Wert von

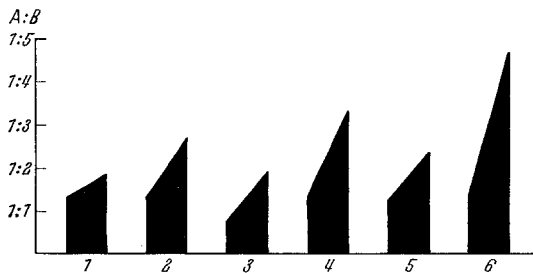


Abb. 3. Minimal- und Maximalwerte der A-B-Relation bei verschiedenen Krankheitsgruppen des Säuglingsalters. 1 Normalfälle, 2 Dyspepsie, 3 cystische Pankreasfibrose, 4 Glykogenose, 5 hämolytische Fetose, 6 Embryopathia diabetica.

1:1,3. Das Material ist zwar für eine abschließende Beurteilung dieser Frage zu klein, doch möchten wir ebenso wie BERBLINGER meinen, daß einer veränderten A-B-Relation bei Erythroblastose, die in den eigenen Fällen nicht vorhanden war, keine diagnostische Spezifität zukommt, und zwar um so weniger, da auf Grund neuerer Anschauungen die Erythroblastose nur einen reaktiven Teilfaktor des

Krankheitsgeschehens darstellt (FRESEN) und neben der Rh-bedingten Form ähnliche morphologische Bilder bei Embryopathia diabetica (KLOOS), Toxoplasmose (PRATT-THOMAS, KETTLER), Cytomegalie (SEIFERT), Lues connatalis, sowie interstitieller Pneumonie (SEIFERT) vorkommen können.

e) *Embryopathia diabetica*. Bei Kindern diabetischer Mütter wird übereinstimmend über eine kompensatorische Vermehrung der B-Zellen des kindlichen Inselapparates berichtet. HULTQUIST und Mitarbeiter ermittelten einen Anstieg der B-Zellen auf 1:3—4. KLOOS untersuchte 5 einschlägige Fälle und beobachtete dabei einen maximalen Anstieg der B-Zellen bis auf 1:5. Danach kann wohl nicht daran gezweifelt werden, daß bei der Embryopathia diabetica eine statistisch gesicherte Erhöhung der B-Zellen vorliegt, deren Pathogenese aus dem veränderten Kohlenhydratstoffwechsel und der pluriglandulären Insuffizienz des mütterlichen Organismus verständlich wird. Eigene Fälle zu diesem Fragenkreis sind nicht vorhanden.

Fassen wir das Ergebnis der bisher besprochenen 5 Krankheitsgruppen des Säuglingsalters zusammen (s. Abb. 3), so finden sich Abweichungen von den Normalwerten hauptsächlich bei der Embryopathia diabetica und Glykogenose, doch gibt es auch dabei Fälle ohne Veränderungen der A-B-Relation. Bei den übrigen Krankheiten sind die Zahlenverschiebungen vorerst zu undurchsichtig, um daraus zu weit gehende Rückschlüsse auf ihre Pathogenese ziehen zu können.

f) *Diabetes mellitus*. Das umfangreiche Schrifttum über Veränderungen des exokrinen Parenchyms und Inselzellsystems bei Diabetes

Tabelle 8. *A-B-Relation bei Diabetes mellitus.*

Autor	Färbemethode	Fallzahl	A-B-Relation	Bemerkungen
GOMORI	Gomori	7	1:1—9	starke Schwankungen in 60% normale Relation
GOMORI ¹	Gomori	50	—	
HESS	Versilberung	12	1:2—5	
TERBRÜGGEN . .	Versilberung			
	Bensley	27	1:2—3	
FERNER	Versilberung	58	1:1—3	
HULTQUIST . . .	Versilberung	2	1:1	
CREUTZFELDT . .	Versilberung	24	1:0,2—5	
HARTROFT . . .	Phasenkontrast	46	(1:2)	A-Zellen-Vermehrung
BELL	Gomori	76	keine Auszählung	A-Zellen unverändert, B-Zellen degranuliert
SEIFERT	Bensley	44	1:1—2	1:0,8—4,1-Schwankungen

¹⁾ Zit. nach CREUTZFELDT.

mellitus (FERNER, CREUTZFELDT, TERBRÜGGEN u. a.) soll hier nicht nochmals referiert werden. Dagegen erscheint es notwendig, in einer kurzen tabellarischen Übersicht die von anderen Autoren gefundenen Zahlenwerte der A-B-Relation zusammenzustellen.

Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß sich bei etwa 300—400 Diabetesfällen kein übereinstimmender Befund ergeben hat, da Erniedrigung der A-B-Relation auch bei Nichtdiabetikern und normale Werte auch bei Diabetikern zu beobachten sind. Die FERNERSche Theorie, den Diabetes mellitus als eine A-ZellenHyperplasie bei gleichzeitiger Insulininsuffizienz aufzufassen, läßt sich in dieser einfachen Form nicht aufrechterhalten. Diese Feststellung ist insofern enttäuschend, als alle vor der Inselzelldifferenzierung am Pankreas erhobenen morphologischen Befunde keine ausschließliche Spezifität für den Diabetes mellitus besessen hatten und bei Anwendung der neuen Färbemethoden zunächst die Hoffnung bestand, dabei vielleicht charakteristische Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern herauszufinden. *Die A-Zellen-Verschiebung stellt also letztlich kein spezifisches Substrat für den Diabetes mellitus dar, weil sie weder immer noch allein bei der Zuckerkrankheit vorkommt.* Abb. 4 gibt ein Bild über die Häufigkeit der einzelnen Relationswerte der eigenen 44 Diabetesfälle, wobei ein großer Teil mit 1:1—2,5 zwar unter den Normalwerten liegt, jedoch auch Fälle mit völlig normalem Inselzellbild vorhanden sind. Darüber hinaus ist auf die Veränderung der A-B-Relation auch bei Nichtdiabetikern hinzuweisen (s. Tabelle 5) sowie auf ähnliche Zahlenwerte bei den noch zu besprechenden Krankheitsgruppen. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob vielleicht nur bestimmten Formen des Diabetes mellitus besondere A-B-Relationen zukommen. Von Interesse erscheint auch die Frage, ob sich Beziehungen zwischen Alter der Diabetespatienten und A-B-Relation aufstellen lassen. Von TERBRÜGGEN wird

angegeben, daß besonders bei jungen Diabetikern (18—40 Jahre) eine Erniedrigung der B-Zellen vorhanden war. FERNER erwähnt bei einem 6jährigen Kind ein völliges Fehlen der B-Zellen, so daß die Inseln zu 100% aus A-Zellen bestanden. In unserem Untersuchungsgut (s. Abb. 5) bleiben die Mittelwerte bei Diabetikern immer etwas unter den mittleren Normalwerten, jedoch zeigt sich in beiden Kurven ein Abfall in den höheren Altersklassen. Dies scheint in den bisherigen Untersuchungen

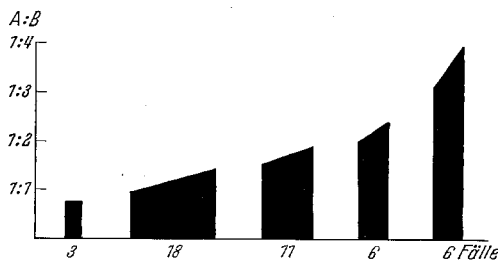


Abb. 4. Häufigkeit der A-B-Relationswerte bei 44 Diabetikern.

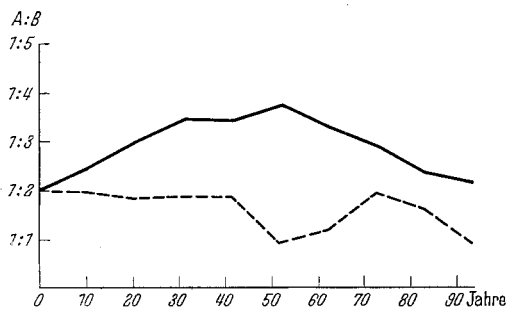


Abb. 5. Vergleich der A-B-Relation von Diabetikern und Normalfällen im Altersablauf.
— Normalfälle, --- Diabetiker.

nicht genügend berücksichtigt worden zu sein.

g) *Inseladenome*. Bei Inseladenomen, die zum überwiegenden Teil aus B-Zellen aufgebaut sind, kommt es häufig zu einer kompensatorischen, wenngleich frustrierten Zunahme der A-Zellen in den übrigen Inseln. Da jedoch eigene Fälle zu dieser Fragestellung fehlen, soll darauf nicht weiter eingegangen werden (Literatur bei FERNER, CREUTZFELDT, TERBRÜGGEN, BARGMANN).

h) *Tuberkulose*. Sowohl bei unbehandelten Tuberkulosen als auch unter der Behandlung mit PAS, INH u. a. wird von klinischer Seite über Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels berichtet (LAUR, NUTI, LUNTZ und SMITH, TEMPINI, STADLER). Andererseits ist seit langem das Auftreten eines Diabetes mellitus

im Verlauf einer Tuberkulose sowie die Komplikation eines Diabetes durch eine Tuberkulose bekannt. Es lag deshalb nahe, die Frage zu untersuchen, ob im eigenen Material die aktiven Tuberkulosefälle (9) hinsichtlich ihrer A-B-Relation Abweichungen zeigten. Bei 5 Säuglings- und Kindertuberkulosen fanden sich dabei altersgemäße Werte, bei 4 Erwachsenen (15, 37, 39, 48 Jahre) dagegen ein Mittelwert von 1:1,7 (1:1,1—3,2), dessen Deutung im Zusammenhang mit den folgenden Krankheitsgruppen besprochen werden soll.

i) *Maligne Tumoren und Tumorkachexie*. Da bei Kachexie und Hungerzuständen (FERNER) sowie malignen Tumoren auf Veränderungen der A-B-Relation hingewiesen worden ist, prüften wir dies an 22 einschlägigen Fällen unseres Untersuchungsgutes nach. Bei 2 kindlichen Tumorfällen waren altersgemäße Werte zu beobachten, bei 20 Erwachsenen mit metastasierenden Carcinomen und Tumorkachexie ein Mittelwert von 1:2,3 bei einer Schwankungsbreite von 1:0,8—4,7. Bei 4 Hirntumoren ergab sich eine Relation von 1:2 (1:0,9 bis 1:3,5).

j) *Leber- und Gallenwegserkrankungen*. Aus den engen funktionellen und anatomischen Beziehungen zwischen Leber und Gallenwegssystem einerseits sowie Pankreas andererseits resultieren zahlreiche Pankreaserkrankungen, die auch zu

einer Schädigung des Inselapparates und in schweren Fällen zum sekundären Diabetes (KATSCCH) führen können. In 21 einschlägigen daraufhin untersuchten Fällen (Lebercirrhose, Leberdystrophie, Cholangitis u. a.) fand sich bei 19 Erwachsenen eine A-B-Relation von 1:1,9 (1:0,9—3,9). Auch hier ließen sich bei den 2 kindlichen Lebercirrhosen keine abweichenden Relationswerte ermitteln.

k) *Urämie*. Bei der Urämie kommt es infolge der allgemeinen Autointoxikation auch zu Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel mit Veränderungen der Blutzuckerwerte. In 13 Fällen schwerer Urämie auf dem Boden einer malignen Nephrosklerose, chronischen Nephritis oder chronischen ascendierenden Harnwegsinfektion ergab die Anszählung des qualitativen Inselzellbildes eine A-B-Relation von 1:2,3 (1:1,2—3,9).

Es sollen diese Beispiele genügen, um zu zeigen, daß auch unabhängig vom Diabetes mellitus bei zahlreichen Krankheitsgruppen Ab-

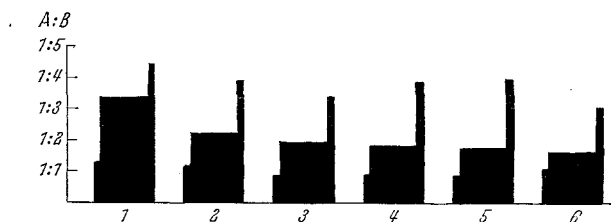


Abb. 6. Vergleich der A-B-Relation Erwachsener bei verschiedenen Krankheitsgruppen. Linke Säule = Minimalwert, mittlere Säule = Mittelwert, rechte Säule = Maximalwert. 1 Normalfälle (32), 2 Urämie (13), 3 maligne Tumoren, Kachexie (20), 4 Leber- und Gallenwegserkrankungen (19), 5 Diabetes mellitus (44), 6 Tuberkulose (4).

weichungen der Inselzellrelation vorliegen, ohne daß ihnen im einzelnen eine Spezifität für eines dieser Krankheitsbilder zukäme. Andere Untersucher (TERBRÜGGEN, CREUTZFELDT) haben ebenfalls versucht, eine Abhängigkeit zwischen qualitativem Inselzellbild und Grundleiden aufzudecken, mußten jedoch feststellen, daß in jeder aufgestellten Krankheitsgruppe die verschiedensten Relationswerte vorhanden sein können. TERBRÜGGEN erwähnt dabei unter anderem noch die Tatsache, daß bei Stauungszuständen auf dem Boden von Herzfehlern öfters eine Vermehrung der B-Zellen nachweisbar sei, ohne daß deren Ursache bekannt wäre.

Aus einem Vergleich des normalen Mittelwertes bei Erwachsenen mit dem Mittelwert der A-B-Relation der eben aufgeführten Krankheitsgruppen (s. Abb. 6) geht eindeutig hervor, daß zwischen „diabetischer Relation“ (FERNER) und normaler Relation, entgegen der Behauptung FERNERS, alle Übergänge bestehen. Dies erscheint auch nicht verwunderlich, da bei dem komplizierten Zusammenspiel der innersekretorischen Organe kaum eine einseitige Veränderung am Inselzellsystem erwartet werden kann. Sicher ist es auch hier so, wie in anderen Organsystemen, daß nur eine begrenzte Reaktionsmöglichkeit auf die verschiedensten Reize und Noxen erfolgen kann. Die Veränderung der A-B-Relation beim Diabetes mellitus erscheint dabei nur als ein Glied

in einer Kette möglicher Reaktionen. Mag auch im Einzelfall bei sehr starker Verminderung der B-Zellen der Verdacht auf einen Diabetes mellitus naheliegen, so ist dieser Befund nur zu verwerten bei Kenntnis des Gesamtfalles und niemals als „Absolutum“ zu nehmen. Ob dabei von einer B-Zellen-Verminderung oder A-Zellen-Vermehrung zu sprechen ist, läßt sich aus der A-B-Relation als Zustandsbild im Augenblick des Todes schwer entscheiden und wurde deshalb in allen bisherigen Erörterungen unberücksichtigt gelassen.

Aus diesen Tatsachen ergeben sich für die zukünftige Diabetesforschung eine Reihe wichtiger Ausblicke. So wertvoll die tierexperimentellen Studien über die Pathogenese des Diabetes mellitus sind, so können sie nicht ohne weiteres auf den menschlichen Diabetes übertragen werden, und so fruchtbar der Ausbau der Inselzellforschung und die FERNERSche Konzeption über die formale Genese des Diabetes mellitus im einzelnen gewesen waren, so dürfen sie nicht über die Tatsache hinwegtäuschen, daß das morphologische Substrat dieser Krankheit am Leichenpankreas im Vergleich zur Schwere des klinischen Krankheitsverlaufes und zur Exaktheit der klinischen Diagnostik in vielen Punkten weiterhin Rätsel aufgibt. Die Schwierigkeit liegt nicht zuletzt auch darin, daß unsere Untersuchungsmethoden auf indirekte Beweisführung angewiesen sind, zumal der Chemismus der Silberreaktion und Granulafärbung keineswegs aufgeklärt ist. Vielleicht eröffnen sich durch die Möglichkeit, eines Tages einen histochemischen Nachweis der produzierten Hormone in den einzelnen Inselzellen vornehmen zu können, bessere Erkenntnismöglichkeiten. Vorerst bleibt die Resignation, *aus dem Leichenpankreas allein auch weiterhin keine exakte Diabetesdiagnose stellen zu können.*

Zusammenfassung.

Die orthologischen Veränderungen des qualitativen Inselzellbildes im Altersablauf sowie seine Abweichungen bei zahlreichen Krankheitsgruppen wurden an 269 menschlichen Pankreas aller Altersstufen mittels der modifizierten BENSLEY-TERBRÜGGENSchen Färbemethode nachgeprüft und mit den bisherigen Untersuchungsergebnissen kritisch verglichen. Dabei ergaben sich folgende Befunde hinsichtlich der Orthologie der A-B-Relation im menschlichen Inselapparat:

a) Bei Frühgeburten mens VI—VIII fand sich ein Mittelwert der A-B-Relation von 1:0,9, bei Frühgeburten mens IX von 1:1,2, bei Frühgeburten, die länger als 2 Monate am Leben geblieben waren, ein Mittelwert von 1:1,3.

b) Bei Säuglingen betrug die A-B-Relation zunächst etwa 1:1,2 und stieg am Ende des 1. Lebensjahres auf 1:2. Eine Abhängigkeit des qualitativen Inselzellbildes von den Blutzuckerschwankungen der Neugeborenenperiode konnte nicht festgestellt werden.

c) Im Kindesalter blieb der Mittelwert relativ konstant bei 1:2 und ließ keine Abhängigkeit von den Streckungsphasen erkennen.

d) Das qualitative Inselzellbild der Erwachsenen zeigte größere Schwankungen (1:1,3—4,6) bei einem Durchschnittswert von 1:3,5. Geschlechtsunterschiede bestanden nicht. Bemerkenswert ist ein bisher nicht genügend berücksichtigter Abfall der A-B-Relation im höheren Alter bis auf Werte von 1:2.

Im Hinblick auf mögliche pathologische Abweichungen der A-B-Relation ergab sich

a) bei kindlichen Ernährungsstörungen (Dyspepsien, Toxikosen) ein etwas oberhalb des mittleren Normalwertes dieser Altersklasse liegender Durchschnitt von 1:1,7, jedoch keine Beziehung zwischen Leberzellverfettung und Menge der A-Zellen,

b) bei cystischer Pankreasfibrose ein relativ niedriger Wert von 1:1,2 als Teilbild der allgemeinen Unreife des Pankreasgewebes,

c) bei Embryopathia diabetica und Glykogenose eine B-Zellenvermehrung bis auf 1:3—5,

d) bei Erythroblastose schwankende Werte, denen damit keinerlei Spezifität zukommt,

e) bei Diabetes mellitus in der Mehrzahl der Fälle erniedrigte Werte (1:1—2,5), jedoch teilweise auch völlig normale Relation sowie der orthologischen Alterskurve parallele Zahlenverschiebungen in den höheren Altersklassen,

f) bei malignen Tumoren, allgemeiner Kachexie, Tuberkulose, Urämie und Leber- und Gallengangserkrankungen ähnliche A-B-Relationen wie bei Diabetes mellitus.

Daraus wird gefolgert, daß eine Veränderung der A-B-Relation bei zahlreichen, mit Kohlenhydratstoffwechselstörungen verbundenen Krankheitsgruppen beobachtet werden kann, ohne daß ihr zunächst eine besondere Spezifität zukommen muß. Insbesondere stellt die Verschiebung der A-B-Relation kein ausschließlich spezifisches Substrat für den Diabetes mellitus dar, weil sie weder immer noch allein bei der Zuckerkrankheit vorhanden ist. Es bleibt also vorerst die Schwierigkeit bzw. Unmöglichkeit bestehen, aus dem Leichenpankreas allein eine exakte Diabetesdiagnose stellen zu können.

Literatur.

- ADAM, E. O.: Diss. Hamburg 1947. — AKERT, K.: Schweiz. med. Wschr. 1950, 1010. — AVEZZU, G.: Arch. „De Vecchi“ (Firenze) 17, 711 (1952). — BARGMANN, W.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. VI. 1939. — BARRON, S. St., and D. STATE: Arch. of Path. 48, 297 (1949). — BELL, E. T.: Illinois Med. J. 92, 215 (1947). — BENECKE, E.: Zbl. Path. 72, 401 (1939). — BERBLINGER, W.: Virchows Arch. 322, 1 (1952). — BERGSTRAND, H.: Acta paediatr. (Stockh.) 40, 349 (1951). — BLOOM, W.: Anat. Rec. 49, 363 (1931). — BODE, O., u. J. PROBST: Z. klin. Med. Virchows Arch. Bd. 325.

- 150, 469 (1953). — BRUNCK, J.: Beitr. path. Anat. **111**, 445 (1951). — BUREL, W.: Anat. Anz. **99**, 354 (1953). — Acta anat. (Basel) **12**, 358 (1951). — CHIARI, H.: In R. BOLLER, Diabetes mellitus. Wien 1950. — CIPRIANI, P. L., e G. CINTI: Arch. „De Vecchi“ (Firenze) **17**, 125 (1951). — CREERY, R. D. G., and T. J. PARKINSON: Arch. Dis. Childh. **28**, 134 (1953). — CREUTZFELDT, W.: Beitr. path. Anat. **113**, 133 (1953). — DAVIS, J. C.: J. of Path. **64**, 575 (1952). — DESMOND, M. M.: J. of Pediatr. **43**, 253 (1953). — DOERR, W.: Pathologische Anatomie der Glykolvergiftung und des Alloxandibabetes. Heidelberg 1949. — DOHAN, F. C., and F. D. W. LUKENS: Endocrinology (Springfield, Ill.) **42**, 244 (1948). — EDER, M.: Zbl. Path. **90**, 490 (1953). — FALCÃO, J., u. K. KLOOS: Zbl. Path. **90**, 301 (1953). — FERNER, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart 1952. — FERNER, H., u. E. TONUTTI: Z. Zellforsch. **38**, 267 (1953). — FEYRTER, F.: Über die peripheren endokrinen Drüsen des Menschen. Wien 1953. — FRESEN, O.: Virchows Arch. **315**, 672 (1948). — GOMORI, G.: Anat. Rec. **74**, Suppl. 1, 439 (1939). — Arch. of Path. **45**, 48 (1948). — GROBÉTY, J.: Acta anat. (Basel) **3**, 194 (1947). — GUINAND-DONIOL: Thèse Genève 1949. — HAGEMANN, U.: Beitr. path. Anat. **112**, 243 (1952). — HAMPERL, H.: Virchows Arch. **321**, 482 (1952). — HARTROFT, W. ST.: Proc. Amer. Diab. Assoc. **10**, 46 (1950). — HESS, W.: Schweiz. Z. Path. **9**, 46 (1946). — HOUSSAY, B. A., et C. T. RIETTI: G. r. Soc. Biol. Paris **111**, 479 (1932). — HULTQUIST, G. T., M. DAHLÉN u. C. G. HELANDER: Schweiz. Z. Path. **11**, 570 (1948). — HULTQUIST, G. T., J. LINDGREN u. J. B. DALGAARD: Nord. Med. **31**, 1841 (1946). — KADOTA, I., and O. MIDORIKAWA: J. Labor. & Clin. Med. **38**, 671 (1951). — KATSCH, G.: Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. In Handbuch der inneren Medizin, 4. Aufl., Bd. III/2. 1952. — KETTLER, L.-H.: Zbl. Path. **91**, 92 (1953). — KLOOS, K.: Virchows Arch. **321**, 177 (1952). — Zbl. Path. **88**, 225 (1952). — LAUR, O.: Ärztl. Wschr. **1952**, 145. — LIEBEGOTT, G.: Beitr. path. Anat. **101**, 319 (1938). — LUNTZ, G. R. W., and S. G. SMITH: Brit. Med. J. **1953**, 296. — MADER, A., u. J. HOLZ: Mschr. Kinderheilk. **99**, 283 (1951). — MÄDER, E.: Frankf. Z. Path. **59**, 551 (1948). — MASSLOW, M. S.: Z. Kinderheilk. **43**, 604 (1927). — MAYER, J. B.: Z. Kinderheilk. **69**, 232 (1951). — NORVAL, M., R. L. J. KENNEDY and J. BERKSON: J. of Pediatr. **34**, 342 (1949). — NUTI, M.: Ann. Ist. Forlanini **13**, 43 (1951). — PRATT-THOMAS, H. R., and W. M. CANNON: Amer. J. Path. **22**, 779 (1946). — PRIESEL, R.: Zit. nach K. KLOOS. — PRINZ, F.: Beitr. path. Anat. **111**, 313 (1951). — RÖSSLER, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin 1932. — ROMINGER, E.: Med. Klin. **1953**, 261. — SACHAROWA, M. P.: Arch. Path. (Moskau) **11**, 53 (1949). — Ref. Ber. Path. **7**, 240 (1950). — SCHULTZE-JENA, B. S.: Virchows Arch. **323**, 653 (1953). — SCRIBA, K.: Zbl. Path. **87**, 90 (1951). — SEIFERT, G.: Beitr. path. Anat. **114**, 1 (1954). — Zbl. Path. **919**, 445 (1954). — SEIFERT, G., u. J. K. DITTRICH: Z. Kinderheilk. **73**, 639 (1953). — SELBERG, W.: Z. Kinderheilk. **72**, 306 (1953). — SERGEYEVA, M. A.: Rev. canad. de Biol. **2**, 495 (1943). — SIMON, J.: Diss. Leipzig 1954. — SOUSA, C. S. DE: Die Medizinische **1952**, Nr 25. — STADLER, L.: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 612. — SUCHOWSKY, G., u. M. HABERICH: Zbl. Path. **90**, 188 (1953). — TEMPINI, L.: Giorn. ital. Tbc. **1951**, 1. — TERBRÜGGEN, A.: Virchows Arch. **304**, 255 (1940); **315**, 407 (1947). — TORGERSOHN, O.: Acta path. scand. (Københ.) **25**, 124 (1948). — TRASINO, M., e G. MALAGAMBA: Riv. Anat. Pat. **4**, 615 (1951). — TUCHSCHERER, L.: Diss. Leipzig 1954. — WARD, O. C.: Arch. Dis. Childh. **28**, 194 (1953). — WENIG, K.: Frankf. Z. Path. **55**, 188 (1941). — WOLFF, H., H. MASKE, B. STAMPFL u. F. BAUMGARTEN: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **216**, 440 (1952). — YOUNG, F. G.: Brit. Med. J. **1951**, 1167. — ZINKGRÄF, E.: Frankf. Z. Path. **62**, 13 (1951).

Dr. GERHARD SEIFERT,

Pathologisches Institut der Universität Leipzig, Liebigstr. 26.