

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)
und dem Department of Pathology, Dartmouth Medical School, Hanover, N.H., USA

Die Langerhansschen Inseln bei fetaler Erythroblastose*

Von

H.-J. BRÄHLER** und GISELA DALLENBACH-HELLWEG

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. März 1963)

Die Frage nach Bestehen und möglicher Ursache einer Inselhyperplasie des Pankreas bei fetaler Erythroblastose (f. E.) erscheint bisher, den unterschiedlichen Meinungen in der Literatur zufolge, nicht hinreichend geklärt zu sein. LIEBEGOTT berichtete 1938 über nur 2 Fälle von f. E., bei denen die Langerhansschen Inseln sehr zahlreich und groß waren. 1939 beschrieb BENEKE drei derartige Fälle mit vergrößerten Inseln. Zu ähnlichen Resultaten gelangten BERBLINGER, CARDELL, GILMOUR, MILLER et al., RANSTRÖM, SEIFERT und WOLFF, während ZOLLINGER keinen großen Unterschied im Inseldurchmesser der Erythroblastose-Fälle im Vergleich zur Norm fand. SEIFERT nahm an, daß die Inselvermehrung entweder Folge einer echten Hyperplasie sei, oder daß die Zellen der Drüsenazini oder des primären Pankreasgangs sich zu neuen Inseln umwandelten. LIEBEGOTT und BENEKE vertraten die Ansicht, daß bei f. E. ein Hyperinsulinismus vorläge. BERBLINGER meinte demgegenüber, daß die Größe der Inseln bei f. E. nicht für eine höhere Insulinproduktion verantwortlich gemacht werden könne, weil weder die A- noch die B-Zellen vermehrt seien. Stattdessen fand er einen dritten Zelltyp, sog. „inaktive Zellen“ in größerer Zahl in den Inseln dieser Fälle. Nach SEIFERT liegt das A-B-Zellverhältnis bei f. E. zwischen 1:2 und 1:3 verglichen mit 1:1,2 normalerweise.

Die Untersuchung von Zahl, Größe und Zellzusammensetzung der Langerhansschen Inseln bei f. E. an einer größeren Zahl von Fällen erschien daher zur Klärung dieser Fragen von Interesse. Wenn sich die Abweichung des Inselorgans von der Norm bestätigen läßt, besteht vielleicht ein Zusammenhang dieser Veränderung mit der Grundkrankheit, oder ist die Abweichung möglicherweise Ausdruck einer Unreife, wie sie für andere Organe bei der fetalen Erythroblastose bekannt ist?

Material und Methode

Wir untersuchten histologische Schnitte des Pankreas von 45 Kindern mit f. E.¹, die bis zu 8 Tagen nach der Geburt verstorben waren, und vergleichsweise Pankreasschnitte von elf gleichaltrigen, an anderen Krankheitsursachen verstorbenen Kindern. Von jedem Fall

* Diese Arbeit wurde zum Teil mit Mitteln des United States Public Health Service, Grant 2 G—687 durchgeführt.

** Public Health Fellow.

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichten und Pankreasblöckchen dieser Fälle sind wir Prof. Dr. FARBER, Children's Medical Center, Harvard Medical School, Boston, USA, zu Dank verpflichtet.

wurden mehrere histologische Schnitte angefertigt, und zwar einerseits nach der von GOMORI 1950 angegebenen Aldehydfuchsin-Methode zur Demonstration der B-Zellen, andererseits nach der ursprünglich von BODIAN entwickelten und dann zur Darstellung der argyrophilen Zellen von HAMPERL und HELLWEG abgewandelten Silberimprägnationsmethode. Alle Inseln in einem Schnitt wurden zuerst bei schwacher Vergrößerung in Blickfeldern von je $0,75 \text{ mm}^2$ gezählt und die Durchschnittszahl jedes Falles dann zur Gewinnung einer vergleichbaren Zahl auf je 50 mm^2 Inselfläche umgerechnet. Zur Bestimmung der durchschnittlichen Inselgröße maßen wir in jedem Fall die größten Inselquerschnitte, weil alle anderen Maße kleinere Tangentialschnitte durch einen Inselpol betreffen konnten. Um ein Maß für die Gesamtmasse des Inselgewebes zu erhalten, wurde die Inselzahl mit dem durchschnittlichen Inseldurchmesser multipliziert. Zur Feststellung der Zellzusammensetzung der Inseln wurden in möglichst vielen, und zwar jeweils den größten Inselquerschnitten eines Präparates die A-Zellen und die nicht argyrophilen Inselzellen in den nach BODIAN imprägnierten Schnitten und die B-Zellen sowie die übrigen Inselzellen in den nach der Aldehydfuchsinmethode gefärbten Schnitten gezählt.

Die 45 Fälle von f. E. wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 enthält 23 Fälle ohne Kernikterus bei Reife des Kindes, Gruppe 2 fünf Fälle ohne Kernikterus bei Frühreife des Kindes und Gruppe 3 siebzehn Fälle mit Kernikterus, die nach dem klinischen und dem Obduktionsbefund für die schwersten Erkrankungsformen gehalten wurden.

Befunde

Bei Durchsicht der histologischen Schnitte machten wir uns zunächst ein Bild über den *Reifegrad* der Inseln.

Wie aus der Literatur bekannt (LAGUESSE, HAMMAR, NEUBERT, SEIFERT, FERNER, ROBB u. a.) entstehen die Inseln als kleine Sprossen aus dem exkretorischen Drüsengewebe des Pankreas während der 10.—14. Schwangerschaftswoche. Schon zu dieser Zeit kann man granulierten A-, B- und nichtgranulierten Zellen unterscheiden. Von der 16.—20. Woche sind die Inseln oval und bipolar, wobei der A-Zellanteil größer ist als der B-Zellanteil. Nach der 20. Woche entwickeln sich daraus die Mantelinseln, in denen die B-Zellen mantelförmig umgebenden A-Zellen immer noch zahlreicher sind. Zur Zeit der Geburt sind die meisten Mantelinseln bereits den Inseln vom Erwachsenentyp gewichen. Das normale Zellverhältnis bei der Geburt ist etwa 40—45% A-Zellen, 50% B-Zellen und 5—10% nicht granulierten Zellen („inaktive Zellen“ nach FERNER).

In unseren Fällen von f. E. finden sich Mantelinseln in größerer Zahl und einige bipolare Inseln nur in den Fällen der Gruppe 2, in denen auch andere Anzeichen von Frühreife des Kindes vorlagen. Die Fälle der Gruppen 1 und 3 unterscheiden sich im Reifegrad der Inseln nicht von denen der Neugeborenen ohne f. E.

Die *Inselzahl* liegt in allen drei Gruppen der Fälle von fetaler Erythroblastose, von wenigen Ausnahmen abgesehen, zwischen 250 und 750 pro 50 mm^2 , mit einem Maximum innerhalb dieser Zahlen zwischen 400 und 750. Fünf von sieben Fällen mit einer Inselzahl über 750 gehören zu Gruppe 2. Die an anderen Krankheitsursachen verstorbenen Kinder zeigen im Vergleich dazu alle weniger als 500 Inseln und etwa 40% von ihnen 250 oder weniger Inseln auf 50 mm^2 .

Die *Inselgrößen* liegen bei den Fällen mit f. E. zwischen 75 und 400μ im Durchmesser mit einem Maximum in allen Gruppen bei etwa 250μ , während die meisten der Fälle mit Inseldurchmessern unter 200μ in Gruppe 2 (Frühreife) fallen. In den Kontrollfällen liegen die Inseldurchmesser, von einigen Ausnahmen abgesehen, zwischen 75 und 150μ , in mehr als 50% sogar unter 100μ .

Errechnet man das Produkt aus durchschnittlicher Inselzahl pro $0,75 \text{ mm}^2$ und Inseldurchmesser in μ , so ergibt sich, daß in den meisten Fällen von f. E. auch die *Gesamtmasse des Inselgewebes* gegenüber der Norm vermehrt ist. Dabei ist in den Fällen mit Kernikterus die Gesamtinselmasse noch deutlich größer als in den übrigen Fällen mit fetaler Erythroblastose (Tabelle).

Tabelle.
Gesamtmasse des Inselgewebes der Erythroblastosefälle im Vergleich zu der der Kontrollfälle

	Gesamtinselmasse=Produkt aus durchschnittlicher Inselzahl pro 0,75 mm² und Inseldurchmesser in µ								
	bis 250	bis 500	bis 750	bis 1000	bis 1250	bis 1500	bis 1750	bis 2000	über 2000
Zahl der Erythroblastosefälle (gesamt)	5	4	4	13	7	7	1	3	1
Gruppe 1: reif, ohne Kernikterus	4	1	2	9	4	—	—	2	—
Gruppe 2: frühreif, ohne Kernikterus	—	2	—	—	1	2	—	—	—
Gruppe 3: mit Kernikterus	—	1	2	3	2	3	—	1	—
und frühreif.	1	—	—	1	—	2	1	—	—
Kontrollfälle: reif	1	4	2	1	—	—	—	—	—
frühreif.	—	1	2	—	—	—	—	—	—

Wir stellten uns nun die Frage nach der Ursache der Inselvergrößerung, d.h. nach der Zellzusammensetzung: liegt eine Vermehrung der A-Zellen oder der B-

Zellen vor, oder welcher andere Zelltyp ist für die Vergrößerung verantwortlich?

Gehen wir von der Annahme aus, daß die im Bodianpräparat imprägnierten argyrophilen Zellen mit den A-Zellen identisch sind und die im Aldehydfuchsinpräparat leuchtend violett granulierten Zellen identisch mit den B-Zellen, so ergibt sich bei den Fällen mit f. E., daß etwa 15—40% aller Inselzellen A-Zellen sind (Abb. 1) und etwa 30—50% aller Inselzellen B-Zellen (Abb. 2). Dabei sind nur die größten, höchstwahrscheinlich durch das Inselzentrum geführten

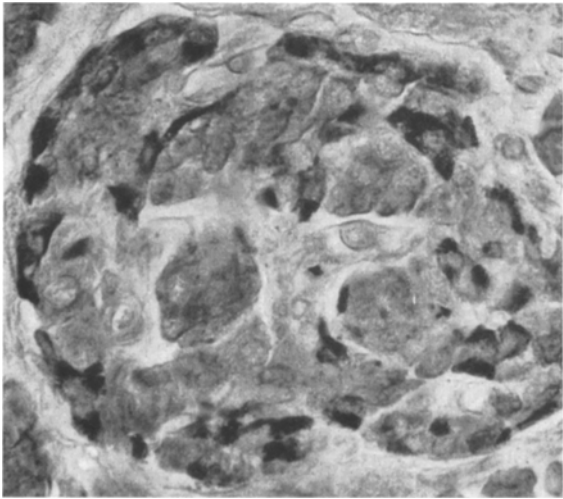


Abb. 1. Langerhanssche Insel bei fetaler Erythroblastose. Imprägnation nach BODIAN zur Darstellung der A-Zellen.
Vergrößerung: 585 ×

Querschnitte berücksichtigt und die zum Teil fast nur aus A-Zellen oder nur aus B-Zellen bestehenden, vermutlich tangentialen Anschnitte von bipolaren oder Mantelinseln außer acht gelassen. In keinem dieser Fälle ergeben die gezählten A- und B-Zellen einer Insel zusammen 100%. Vielmehr erkennt man neben den regelrecht granulierten, typisch erscheinenden A- und B-Zellen einen weiteren Zelltyp, der sich allen bekannten histologischen Färbungen gegenüber insofern neutral verhält, als er bei den schwächsten und mittleren Ver-

größerungen keine kontrastreich angefärbten Zytoplasmabestandteile erkennen läßt. Die meisten Inselquerschnitte der Fälle mit f. E. enthalten 30—40% solcher Zellen. Betrachtet man derartige Inseln bei stärkster Vergrößerung des Lichtmikroskops unter Ölimmersion, so erkennt man in vielen dieser Zellen vereinzelte feinste B-Zellgranula in einem im übrigen wie leer erscheinenden Zytoplasma. Ihre Zellkerne gleichen in Größe und Form weitgehend denen der B-Zellen. Die A-Zellen haben dagegen einen etwas kleineren Kern und einen durch die enge Nachbarschaft mit B-Zellen oft dreieckig geformten Zytoplasmaleib. Mitosen einer Inselzelle haben wir in unseren Präparaten nie gesehen. — Die Inseln der Kontrollfälle entsprechen in ihrer Zellzusammensetzung etwa den aus der Literatur bekannten Werten des Neugeborenenalters und weisen deutlich unterscheidbare A- und B-Zellen auf; nicht oder spärlich granulierte Zellen sind daneben nur in sehr kleinem Prozentsatz nachzuweisen.

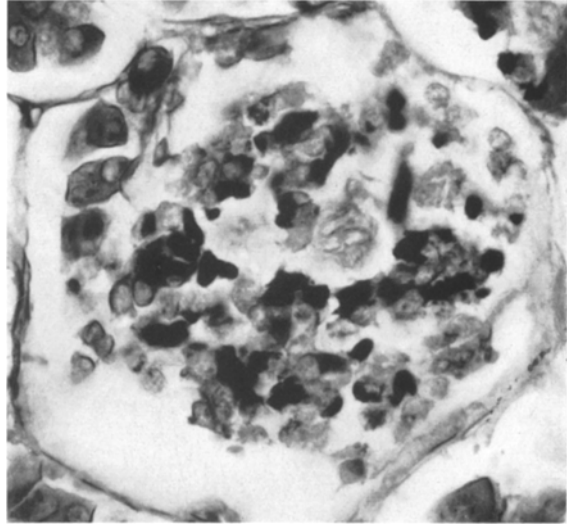


Abb. 2. Gleicher Fall wie Abb. 1. Färbung: Aldehydfuchsin zur Darstellung der B-Zellen. Vergrößerung: 510 ×

Besprechung

Die nach den bisher spärlichen Literaturangaben vermutete Vermehrung des Inselzellgewebes bei fetaler Erythroblastose hat sich an unserer größeren Serie einschlägiger Fälle bestätigen lassen, und zwar vorwiegend in Form einer Vergrößerung der Einzelinseln. Fragen wir uns, welche Zellart für diese Gewebezunahme verantwortlich ist, so haben unsere Inselauszählungen 1. eine geringfügige relative ($A:B=1:1-1:3$ gegenüber $1:1,2$ beim normalen Neugeborenen) und eine im Hinblick auf die durchschnittliche Inselvergrößerung stärkere absolute Zunahme der voll entwickelten B-Zellen, 2. eine stärkere relative und absolute Zunahme von Zellen mit nur ganz spärlichen B-Zellgranula ergeben. Die A-Zellen waren dementsprechend relativ vermindert und absolut größtenteils unverändert (Abb. 3). Die Stärke dieser Veränderungen war im wesentlichen proportional zur Schwere des Krankheitsbildes (d. h. bei Vorliegen von Kernikterus am ausgeprägtesten). Wie läßt sich diese Verschiebung des Inselzellbildes erklären? Handelt es sich bei den spärlich granulierten Zellen um „inaktive Zellen“ (FERNER) oder um weitgehend degranulierte B-Zellen?

Nach unseren Ergebnissen kann bei f. E. keineswegs eine Unreife des Inselgewebes vorliegen. Zwar ist seine Gesamtmasse im Vergleich zum exkretorischen Parenchym beim unreifen Neugeborenen ebenfalls groß, während sich das Verhältnis zwischen beiden Teilen im Laufe des Lebens mehr und mehr zugunsten

des exkretorischen Parenchyms verschiebt. Doch sind die Inseln der an f. E. erkrankten Kinder einerseits zu groß, andererseits zu entwickelt (keine bipolaren oder Mantelinseln), um sich noch als unreif bezeichnen zu lassen. Auch entspricht die Zellzusammensetzung nicht der einer unreifen Insel, in der bekanntlich die A-Zellen überwiegen.

Zu denken wäre eher an eine Hyperplasie des Inselgewebes, wie sie schon SEIFERT vermutete, und wie sie z. B. funktionell durch eine Überbeanspruchung des B-Zellsystems zustande kommen könnte. Ob die bei f. E. vermehrten spärlich granulierten Inselzellen Vorstufen, Degenerations- oder Erschöpfungsfornen der

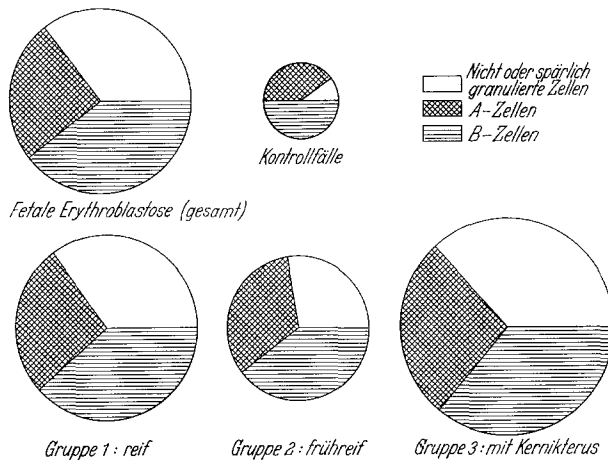


Abb. 3. Vergleich der Durchschnittsgröße und der Zellzusammensetzung der Langerhansschen Inseln bei fetaler Erythroblastose mit Kontrollfällen. Kreisdurchmesser = Durchschnittsinselgröße. Aufteilung der Kreise nach den Prozentanteilen der verschiedenen Inselzellen

B-Zellen darstellen, können wir auf Grund unserer Befunde nicht sicher entscheiden. Ein vermehrtes Insulinbedürfnis wäre aber auf dem Boden der Grundkrankheit denkbar, da bei f. E. die gleiche, wahrscheinlich Stress-bedingte Nebennierenvergrößerung zu beobachten ist wie einerseits beim Adaptations-syndrom (SELYE), andererseits bei Kindern diabetischer Mütter (MILLER et al., RANSTRÖM). Die Inselveränderung bei f. E. könnte dann als Anpassung aufgefaßt werden. Damit bestände nicht nur eine morphologische, sondern möglicherweise auch eine ätiologische Ähnlichkeit der Inselhyperplasie bei f. E. mit der bei Kindern diabetischer Mütter.

Zusammenfassung

Bei 45 Fällen von fetaler Erythroblastose war die Gesamtmasse des Inselgewebes im Pankreas gegenüber der Norm mehr oder weniger deutlich vermehrt, und zwar vorwiegend auf Grund einer Inselvergrößerung, daneben auch auf Grund einer Vermehrung der Inselzahl. In der Zellzusammensetzung der Inseln entsprachen dieser Vergrößerung 1. eine geringe relative und stärkere absolute Vermehrung der B-Zellen, 2. eine stärkere relative und absolute Zunahme nicht bzw. spärlich granulierter Inselzellen. Die Inselveränderung wird als Anpassung an eine gesteigerte Inselfunktion aufgefaßt, die durch Stress als Folge der Grundkrankheit bedingt ist.

The islets of Langerhans in Erythroblastosis fetalis

Summary

In 45 cases of erythroblastosis fetalis the entire mass of the pancreatic islets of Langerhans was distinctly increased as compared to the normal. The increase was brought about primarily by an enlargement of the islets; in addition, also by an increased number of islets. As regards the cellular composition of the islets, their enlargement corresponded to 1. a slight relative but a great absolute increase in the B-cells, and to 2. both a great relative and absolute increase in nongranular (or slightly granular) islet cells. The hyperplastic changes in the islets were interpreted as the result of adaptation to stress caused by the basic disease.

Literatur

- BENEKE, E.: Hyperinsulinismus und Glykogenspeicherung beim Icterus familiaris gravis. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **72**, 401 (1939).
- BERBLINGER, W.: Der Morbus haemolyticus des Neugeborenen. *Virchows Arch. path. Anat.* **322**, 1 (1952).
- CARDELL, B. S.: Hypertrophy and hyperplasia of the pancreatic islets in newborn infants. *J. Path. Bact.* **66**, 335 (1953).
- FERNER, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart: Georg Thieme 1952.
- GILMOUR, J.: Erythroblastosis fetalis. *Arch. Dis. Childh.* **29**, 1 (1944).
- GOMORI, G. L.: Aldehydfuchsin, a new stain for elastic tissue. *Amer. J. clin. Path.* **20**, 665 (1950).
- HAMMAR, J.: A quelle époque de la vie foetale de l'homme apparaissent les premiers signes d'une activité endocrine? *Upsala Läk.-Foren., N.F.* **30**, 375 (1925).
- HAMPERL, H.: Über argyrophile Zellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 22 (1954).
- HELLWEG, G.: Über die Silberimprägnation der Langerhansschen Inseln mit der Methode von BODIAN. *Virchows Arch. path. Anat.* **327**, 502 (1955).
- LAGUESSE, E.: Structure et développement du pancreas d'après les travaux récents. *J. nat. Physiol.* **30**, 70, 591, 731 (1893).
- LIEBEGOTT, G.: Zur Pathogenese des Hydrops congenitus. *Beitr. path. Anat.* **101**, 319 (1938).
- MILLER, H. C., R. D. JOHNSON and ST. H. DURLACHER: A comparison of newborn infants with erythroblastosis fetalis with those born to diabetic mothers. *J. Pediat.* **24**, 603 (1944).
- NEUBERT, K.: Beiträge zum mikroskopischen Aufbau und zur Entwicklung des menschlichen Pankreas. *Anat. Anz.* **61**, 243 (1927).
- Bau und Entwicklung des menschlichen Pankreas. *Wilhelm Roux' Arch. Entwickl. Mech. Org.* **111**, 12 (1927).
- RANSTRÖM, S.: The morbid anatomy of erythroblastosis fetalis and its relation to the Rh-factor. *Acta paediat. (Uppsala)* **40**, 41 (1951).
- ROBB, P.: The development of the islets of Langerhans in the human foetus. *Quart. J. exp. Physiol.* **46**, 335 (1961).
- SEIFERT, G.: Zur Pathologie des Pankreas bei akuten und chronischen Ernährungsstörungen. *Beitr. path. Anat.* **114**, 1 (1954).
- Die Pathologie des kindlichen Pankreas. Stuttgart: Georg Thieme 1956.
- Die pathologische Morphologie der Langerhansschen Inseln, besonders beim Diabetes mellitus des Menschen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **42**, 50 (1958).
- WOLFF, J.: Die fetalen Erythroblastosekrankheiten als Ausdruck funktioneller Unreife. *Ergeb. inn. Med. Kinderheilk.* **60**, 72 (1941).
- ZOLLINGER, H.: Pathologische Anatomie und Pathogenese des familiären Morbus haemolyticus neonatorum. *Helv. paediat. Acta* **1**, Suppl. 2, 127 (1946).

DOZ. DR. GISELA DALLENBACH-HELLWEG
Dept. of Pathology, Dartmouth Medical School,
Hanover/New Hampshire (USA)