

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. UEHLINGER)

Quantitative und qualitative Zellveränderungen im Hypophysenvorderlappen bei Diabetes mellitus

Von

HUGO STEINER

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. November 1964)

Beim Diabetes mellitus sind schon seit langer Zeit Zusammenhänge mit der Hypophyse angenommen worden.

Die im Hypophysenvorderlappen bei Diabetes mellitus erhobenen morphologischen Befunde sind allerdings widersprechend.

So haben WARREN und LE COMPTE, und ebenso von ihnen zitiert EISENHARDT, keine signifikanten Veränderungen in der Hypophyse gefunden. FRY und unabhängig von ihm KRAUS beschreiben eine Vermehrung der Acidophilen. KRAUS hebt allerdings hervor, daß in seinen Fällen die Hypophysen klein waren und die Vermehrung der Acidophilen eine nur relative sei. CUNZ fand bei nicht quantitativen Untersuchungen eine Zunahme der Hauptzellen des Hypophysenvorderlappens mit einer Linksverschiebung. Einzig dastehend ist meines Wissens die Beobachtung von HAWKING über eine Zunahme der basophilen Zellen.

Bei *Neugeborenen* mit Embryopathia diabetica wurde zwar im Hypophysenvorderlappen keine signifikante Vermehrung der Acidophilen, aber eine durchschnittliche Vergrößerung der einzelnen Zellen festgestellt (GAUNT, BAHN, HAYLES).

Zuverlässige Angaben über die celluläre Zusammensetzung des Hypophysenvorderlappens vermittelt nur die genaue Auszählung der verschiedenen Zellen. Ich habe mir die Aufgabe gestellt, quantitativ die cytologischen Verhältnisse im Hypophysenvorderlappen bei verschiedenen Diabetesformen zu kontrollieren. Gleichzeitig habe ich die Langerhansschen Inseln mit untersucht, um Einblicke in die Insulinproduktion zu erhalten (HARTROFT und WRENSHALL).

Zur Durchuntersuchung gelangten insgesamt 19 geeignete Fälle von Diabetes mellitus. 17 Fälle stammen aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich. Zwei Fälle von juvenilem Diabetes verdanke ich Herrn Professor Dr. CH. HEDINGER, Chefarzt des Pathologischen Institutes am Kantonsspital Winterthur. Die Auswahl wurde in erster Linie durch die genügende Dokumentation in der Krankengeschichte und durch die histologische Beurteilbarkeit bestimmt.

Die richtige *Klassierung der Diabetesformen* fällt oft schwer (SCHÜPBACH). Erstens kann die Trennung von juvenilem, Erwachsenen- und Altersdiabetes nicht streng durchgeführt werden, zweitens ist die Labilität des Diabetes ein unbestimmtes Kriterium, das in allen Altersstufen vorkommt, wenn auch in ganz unterschiedlichem Ausmaße. Ich habe deshalb zwei

Tabelle 1. Verteilung der untersuchten Fälle auf die verschiedenen Diabetesformen

	Anzahl der Fälle	Nr.
1. Labiler, juveniler und magerer Diabetes	6	1—5, 18
2. Stabiler „Diabète gras“	9	7—14, 16
3. Perakuter juveniler Diabetes mit Tod im Coma diabeticum innerhalb 14 Tagen nach Auftreten der ersten Symptome.	2	15, 17
4. Diabetiker mit sehr hohem Insulinbedarf von über 100 E Insulin	2	6, 19

Tabelle 2. *Klinischer Verlauf der Krankheit*

Nr.	S.-N.	Ge- schlecht	Alter Jahre	1. Sym- ptom	Therapie	Verlauf, Komplikationen	Todesursache
Gruppe 1							
1	2027/57	♀	67	v. 11. J.	Insulin 50 E	<i>sehr labil</i> Häufig Coma, Morbus Kimmelstiel-Wilson. Hypertonie 260/120	Coma diabeticum nach akuter Gastroenteritis
2	110/61	♂	28	v. 12 J.	Insulin 40—50 E	<i>sehr labil</i> Morbus Kimmelstiel- Wilson	Coma diabeticum
3	114/62	♂	36	v. 7 J.	Insulin 5 E Alt- Insulin + 35 E Lente- Insulin	<i>sehr unregelmäßig</i> Verschiedentlich Coma	Stat. nach Coma hypoglycaemi- cum nach Sturz beim Skifahren. BZ: 90 mg-%
4	1492/62	♀	31	seit 3 J. nach Masern	Insulin 8 bis 24 E NPH	<i>sehr labil</i> Diabetische Retino- pathie, Neuropathie, Prurigo, regressive Transformation der Nebenniere	Stat. nach Coma hypoglycaemi- cum. BZ: 60 bis 760 mg-%
5	995/62	♂	43	seit ca. 3 J., Ø The- rapie	—	Coma diabeticum nach Pneumonie und Stru- mitis absced. BZ über 1000 mg-%	Coma diabeticum
18	1974/61	♂	45	v. 16 J.	Insulin 20 E NPH	<i>sehr labil</i> Allgemeine Athero- matose, Morbus Kim- melstiel-Wilson, dia- betische Neuropathie, Arteriolsklerose des Pankreas. Hypertonie 200/120 mm Hg, frü- her häufig Coma	Urämie (Rest-N 91,2%). BZ: 90 bis 200 mg-%
Gruppe 2							
7	177/63	♂	62	v. 2 J.	Dia- binese	<i>stabil</i> Schwere Coronar- sklerose, rezidivieren- der Innenschicht- infarkt, Adipositas	Rezidivierender Myokardinnen- schichtinfarkt der linken Sei- tenwand. BZ: 350 mg-%
8	1029/61	♀	68	v. 9 J.	Nadi- san	<i>stabil</i> Allgemeine Arterio- sklerose, Adipositas	Rezidivierender Herzinfarkt mit Dekompensation des Diabetes
9	1104/61	♀	75	v. ca. 6 Mon. mit Tumor	Alt- Insulin	<i>stabil</i> Adipositas, absced. Diverticulitis coli, Epithelkörperchen- adenom, allgemeine Arteriosklerose, Hirsutismus	Ca. ad. cylindro- cellulare coli, absced. Diverti- culitis coli

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	S.N.	Ge- schlecht	Alter Jahre	1. Sym- ptom	Therapie	Verlauf, Komplikationen	Todesursache
10	1001/61	♀	80	?	Rasti- non	Schwere allgemeine Arteriosklerose, Cysto- pyelitis purulenta, Hypertonie, knotige Nebennierenrinden- hyperplasie	Marasmus senilis
11	370/63	♀	48	seit 9 J.	Dia- binese	<i>stabil</i> Hypercholesterin- ämie, Coronarsklerose	Herzinsuffizienz, Lungenödem
12	592/52	♀	60	?	?	Allgemeine Arterio- sklerose, Adipositas, Morgagni-Syndrom, Hypertonie	Dekompensiertes Cor bovinum
13	613/61	♀	68	v. 13 J.	Nadi- san	Allgemeine Atheroma- tose, Glomeruloskle- rose Kimmelstiel- Wilson. Hb: 48%, Nebennierenrinden- hyperplasie	
14	1536/61	♀	79	v. 17 J.	Insulin 20 E	Mäßige Adipositas, mäßige Arteriosklerose	Coma diabeticum nach akutem Breachdurchfall, BZ: 1600 mg-%
16	296/63	♀	56	seit ca. 1 J. ?	Alt- Insulin 30—40 E	Schwere Adipositas, be- handelte Perniciosa	Coma diabeticum, BZ: 1600 mg-%
Gruppe 3							
15	453/63	♂	2 ⁹ / ₁₂	v. 1 Wo.	—	Im Coma diabeticum in die Klinik. BZ: 1600 mg-%	Frische Thrombose des Sinus sagit- talis sup. Coma diabeticum
17	386/61	♀	46	v. 14 Tg.	—	Akute lymphocytäre Strumitis. Athero- sklerose	Coma diabeticum
Gruppe 4							
6	371/58	♀	64	v. 11 J.	Insulin 60 bis 120 E	Hypertonie, mehrere apoplektische Insulte, letztmals vor 5 Tagen, allgemeine Arterio- sklerose	Apoplektischer In- sult
19	821/63	♀	62	?	Insulin (120 E) +Nadi- san	Geringe Arteriolo- sklerose	Praecoma diabeti- cum, akute asc. Pyelonephritis

Hauptgruppen aufgestellt, in denen dem labilen, „juvenilen“ und mageren Diabetes der stabile „Diabète gras“ gegenübergestellt wird. Das Alter spielt dabei nur eine zweitrangige Rolle. Besondere Gruppen bilden die Fälle mit perakutem Auftreten eines rasch zum Tode im Coma hyperglycaemicum führenden Diabetes bei Jugendlichen und die älteren Patienten mit sehr hohem Insulinbedarf über 100 E (Tabelle 1).

Die *klinischen Daten* sind synoptisch in Tabelle 2 aufgezeichnet.

Die *Hypophysen* wurden meist in Formalin 10% oder in Formolsublimat fixiert und in Paraffin eingebettet. Zur Untersuchung gelangten fünf horizontale Schnittstufen, drei aus Äquaturnähe und je eine aus den polnahen Zonen. Damit ist eine repräsentative Erfassung der Zellformen und ihrer Verteilung gewährleistet (RASMUSSEN, HERRICK; GOLDEN).

Ich habe, in Anlehnung an PEARSE und an MONTANDON, folgende Zellformen unterschieden:

1. Acidophile Zellen. Ohne Abgrenzung der spärlich granulierten Formen. Hingegen führte ich die pyknotischen Acidophilen mit dem charakteristischen Kern und dem gering granulierten, dunkelacidophilen Cytoplasma besonders auf.



Abb. 1. Fall 9, W. Barbara, 75jährig, S.-N. 1104/61, Hypophyse. Übergangszellen mit wenigen groben und randständigen PAS-positiven Granula. Blander Diabetes (Gruppe 2). Maßstab 1000:1

2. Basophile Zellen. Sie sind durch die groben PAS-positiven Granula charakterisiert (mucoide Zellen von PEARSE). Die in vereinzelt Fällen gehäuft auftretenden stark vacuolisierten Basophilen wurden nicht zusätzlich ausgezählt, hingegen führte ich die Zellen mit pyknotischen Kernen mit dem meist kleinen Zelleib besonders auf.

3. Chromophobe Zellen. Keine Unterscheidung in Haupt- und Stammzellen.

4. Übergangszellen. Ich bezeichne damit großleibige Zellen, welche meist sehr viele feine PAS-positive Granula im Cytoplasma enthalten. Diese geben der Zelle ein schleierartiges blaßlila- bis rosafarbenes Aussehen. Aufgefallen ist mir eine eher seltene Variante mit wenigen recht großen, meist der Zellmembran anliegenden Granula, die möglicherweise eine bestimmte Aktivitätsstufe charakterisieren, wahrscheinlicher aber postmortalen Veränderungen entsprechen (Abb. 1). Die Übergangszelle ist identisch mit der Crooke-Russel-Zelle, den

entgranulierten Chromophilen von ROMEIS, den spärlich granulierten Basophilen und dem „intermediate type“ von PEARSE sowie mit den Schockzellen und den „secretory basophils“ von GOLDEN.

5. Hypertrophe Übergangszellen. Sie sind durch ihren großen, meist nierenförmigen Kern und den oft schmalen Cytoplasmasaum mit wenigen Granula gekennzeichnet.

6. Crooke-Zellen. Sie sind als die typischen Zellen bei Corticosteroid-Überproduktion oder -Therapie bekannt und charakterisiert durch die „hyalinen Vacuolen“ im Cytoplasma und den Saum mit groben PAS-positiven Granula. Die Abgrenzung von Para-Crooke-Zellen (PEARSE, VAN NOORDEN) — Crooke-Zellen mit innerem und äußerem Granularing — habe ich nicht vorgenommen.

Die Zählungen wurden mit der auf RASMUSSEN basierenden und in einer Arbeit von MONTANDON angegebenen Rastermethode durchgeführt. Dabei wurden pro Hypophyse zwischen 3445 und 8680 Zellen (durchschnittlich 6581 Zellen) in 136 bis 411 Feldern bei 600facher Vergrößerung ausgezählt.

Die Cytologie der Hypophyse steht in enger Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Stress-Faktoren und konsumierenden Krankheiten (RASMUSSEN; UEHLINGER). Normalwerte sind deshalb mit vielen Unsicherheitsfaktoren belastet. Eine Gegenüberstellung der Resultate verschiedener Autoren (Tabelle 3) bestätigt die Schwierigkeiten der Normierung. Einige Unterschiede gehen auf die Schnittführung bei der Verarbeitung der Hypophyse und auch auf die verschiedenen Färbemethoden zurück. Zum Beispiel vermehrt die Färbung nach PEARSE besonders die Anteile der Basophilen auf Kosten der Chromophoben, während die Acidophilen in allen gebräuchlichen Färbungen sich sehr ähnlich verhalten.

Tabelle 3. Normalwerte der Hypophysenzellrelationen

Autor	Acidophile		Basophile		Chromophobe		Übrige	
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
RASMUSSEN .	43	37	7	11	49	52		
SOMMERS . .	36,8	34,8	20,4	21	23,6	22,8	19,3	21,1
GOLDEN . .	48,3	53,6	18,8	20,7	32,7	25,7		

Für meine Arbeit habe ich als Basis die Zahlenwerte von RASMUSSEN übernommen, denen eine genügend große Zahl von ausgezählten Hypophysen zugrunde liegt. Zweitens wurde dieselbe Schnittmethodik angewandt. Ebenso habe ich die Zahlenwerte für die verschiedenen Altersstufen von RASMUSSEN übernommen, die eine kontinuierliche Zunahme der Acidophilen und eine entsprechende Abnahme der Chromophoben bis zum 18. Altersjahr und anschließend wieder eine allmähliche Abnahme der Eosinophilen mit zunehmendem Alter widerspiegeln. Alle übrigen Korrekturfaktoren habe ich nicht einbezogen, weil die Faktoren schlecht klassierbar sind.

Für die Auszählung der *Langerhansschen Inseln* erweist sich am zuverlässigsten die Färbung nach GOMORI-RUNGE (VON WATTENWYL). Mit den üblichen Versilberungsmethoden werden niedere A-Zellwerte vorgetäuscht, da nur die A₁-Zellen gefärbt werden (ALM, HELLMAN; HELLERSTRÖM). Pro Fall wurden 2000 Inselzellen ausgezählt. In vereinzelt Fällen mit exzessivem Inselmangel konnte ich nicht ganz 2000 Zellen differenzieren. Die D-Zellen habe ich nicht besonders abgetrennt. Sie fallen quantitativ kaum ins Gewicht und sind mit der Runge-Färbung schlecht erkennbar.

Die *Ergebnisse* sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Die Befunde in den einzelnen Gruppen sollen kurz erläutert werden.

1. Gruppe. Labiler, juveniler und magerer Diabetes: Hypophyse. In der Hypophyse sind die Anteile der Acidophilen in dieser Gruppe mit 56,8% gegenüber der Norm von 37—43% überdurchschnittlich hoch (Tabelle 3). Mit nur 40,4% fällt Fall 5 aus dem Rahmen, doch bestehen hier besondere Umstände. Der Patient hatte zwar 3 Jahre lang Diabetessymptome, benötigte aber keine Behandlung. Eine Pneumonie führte innerhalb weniger Wochen zur schweren Dekompensation mit Tod im Coma diabeticum. Es handelt sich um einen Grenzfall zwischen Gruppe 1 und 3. Fall Nr. 18 mit 44,3% A-Zellen und 89,4% B-Zellen ist interessant, weil der 45jährige Patient (S.-N. 1974/61) in einer Urämie und nicht im Coma diabeticum gestorben ist nach einer langen Periode von Inanition mit

Tabelle 4. Zählergebnisse in Hypophyse und Pankreas, Übersicht der morphologischen Befunde

Fall Nr.	Pankreas		Hypophyse			
	B-Zellen %	Morphologie	Acidophile	Basophile	Chromophobe	Morphologie
1	0	hydrop. Quellung, periinsuläre Fibrose, mäßig viele und mittelgroße Inseln	total 5317 pykn. 85 70,8 %	total 1010 (947, 4, 26) ¹ (27, 1, 5)	1182	Basophile mit stark vacuolenhaltigem Cytoplasma. Kleine herdförmig fibrosierte Bezirke
2	1,1	Gewicht 50 g viele Inseln	total 2784 pykn. 190 60,3 %	total 715 (443, 7, 251) (11, 1, 2)	1118	
3	2,1	Gewicht 30 g geringe Inselzahl mit starker Auflockerung, interstitielles Bindegewebe geringgradig vermehrt	total 3598 pykn. 80 59 %	total 1165 (874, 8, 202) (61, 8, —)	1263	
4	12,9	Gewicht 20 g geringe Inselzahl, starke Degranulierung der B-Zellen, vereinzelt hydrop. Vacuolen, Arteriosklerose	total 4890 pykn. 58 66,7 %	total 707 (571, 5, 118) (9, 4, —)	1725	HVL-Narbe (klein)
5	14,4	sehr viel degranulierte Zellen, mäßige Inselzahl, große B-Zellen	total 1393 pykn. 65 40,4 %	total 1183 (1049, 1, 124) (5, —, 4)	869	morphologisch unauffällig
6	45,1	Gewicht 10 g viele Inseln, Mäanderinseln enthalten vorwiegend A-Zellen, vereinzelt obliterierte Pankreasgefäße	total 4158 pykn. 96 67,3 %	total 814 (572, 2, 228) (3, 3, 6)	2203	viele große Übergangszellen, Acidophile intensiv granuliert
7	45,9	geringe Inselhyalinose, sehr reichlich meist kleine Inseln, mittlerer B-Granulagehalt, geringe Arteriosklerose	total 3249 pykn. 196 37,7 %	total 1001 (443, 13, 528) (14, —, 3)	4356	sehr viele kleine Acidophile und Chromophobe
8	52,1	Gewicht 90 g Lipomatose	total 3687 pykn. 199 49,1 %	total 1738 (1462, 70, 170) (45, 29, 2)	2070	frische ausgedehnte Hypophysennekrose (1 Seitenlappen)

¹ In Klammer: vollgranulierte, pyknotische, Übergangszellen. Übergangszellen mit groben Granula, hypertrophe Übergangszellen, Crooke-Zellen.

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Fall Nr.	Pankreas		Hypophyse			
	B- Zellen %	Morphologie	Acidophile	Basophile	Chro- mo- phobe	Morphologie
9	52,2	Gewicht 65 g Lipomatose, teils cystische Pankreas- fibrose, Pankreas- fettgewebsnekro- sen	total 1407 pykn. 47 16,2%	total 1401 (1084, 20, 146) (148, 9, —)	5872	sehr viele nackt- kernige Chromo- phobe, Basophile in kleinen Hau- fen
10	62,2	Gewicht 45 g reichlich Inseln, sehr viel inter- capilläre intra- insuläre Fibrose	total 2552 pykn. 62 35,8%	total 1968 (1182, 64, 671) (14, 11, 26)	2608	basophile Wuche- rung im HHL
11	57,2	Rieseninseln, hyper- trophische und pyknotische	total 1852 pykn. 43 34,5%	total 774 (607, 14, 148) (3, 2, —)	2761	
12	62,5	viel kleine mit reich- lich B-Zellen, wenig große mit wenig B-Zellen	total 4324 pykn. 27 61,2%	total 676 (493, 4, 77) (98, 4, —)	2061	sehr dicke Schnitte
13	69,3	Hyalinose, sehr viele kleine besonders in Gangnähe, kleines trabeculäres B-Zelladenom	total 3078 pykn. 66 40,7%	total 3251 (2779, 58, 923) (56, —, 35)	1226	kleines Adenom, vorwiegend sehr spärlich granu- lierte B-Zellen
14	71,4	Gewicht 80 g mäßig viele, eher dicht granulierte B-Zellen	total 4163 pykn. 90 52,9%	total 1347 (1057, 7, 264) (6, 3, 10)	2345	
15	75,6	Gewicht 11 g Lymphocyten- infiltrate, Degra- nulation, Riesen- inseln, Mitosen, Vacuolen	total 1330 pykn. 8 26,8%	total 353 (319, 3, 29) (—, 2, —)	3278	sehr viele wasser- klare Chromo- phobe, kleine Blutung im HVL
16	80,6	Lipomatose	total 1670 pykn. 73 35%	total 853 (360, 22, 455) (11, 3, 2)	2208	viele nacktkernige Chromophobe, z.T. in Verbän- den
17	82,3	Gewicht 42 g vorwiegend degra- nulierte und z.T. hydropisch um- gewandelte B-Zellen	total 3542 pykn. 100 51,5%	total 1327 (887, 22, 398) (8, 10, 2)	2006	
18	89,4	Gewicht 40 g kleine Inseln, ent- granuliert, hydro- pische Umwand- lung, Pankreas- fibrose, Arteriolo- sklerose	total 2816 pykn. 150 44,3%	total 711 (527, 7, 150) (21, 2, 4)	2826	

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Fall Nr.	Pankreas		Hypophyse			
	B-Zellen %	Morphologie	Acidophile	Basophile	Chromophobe	Morphologie
19	90,4	Gewicht 90 g Rieseninseln bis 300 μ , kleine Nekrosen, periinsuläre Fibrose, sehr viele Inseln	total 4075 pykn. 121 56,1 %	total 2147 (1760, 48, 304) (21, 10, 4)	1038	kleine fibrosierte Bezirke, Basophilieninfiltration der Neurohypophyse

sehr geringem Insulinbedarf, so daß die wenigen recht kleinen neugebildeten Inseln mit B-Zellen viel Granula stapeln konnten und so paradoxerweise die A-Zellen vermindert sind. Damit ist der Befund ganz eindeutig dem normalen Bild beim labilen Diabetiker gegenübergestellt. Diese Beobachtung könnte geradezu als Beweis für die These, daß nicht ein A-Zellüberschuß, sondern ein absoluter B-Zellmangel den Diabetes erzeugt, angesehen werden (GEPTS; McLEAN, OGILVIE). Drei der sechs Fälle zeigten kleinere, ältere und frischere Nekrosen der Hypophysenvorderlappen. Fünf der sechs Fälle sind an der Dekompensation des Diabetes mellitus gestorben.

Pankreas. Die Pankreasgewichte schwanken zwischen 20 und 50 g. Mit einer einzigen Ausnahme findet sich ein sehr starker B-Zellmangel. Dieser wird noch akzentuiert durch die geringe Inselzahl.

Damit sind diese Befunde im Hypophysenvorderlappen denjenigen bei *Akromegalie* mit acidophilem Hypophysenadenom und Acidophilie des Hypophysenvorderlappens näher gerückt.

2. Gruppe. Stabiler „Diabète gras“. Die 9 Patienten sind fast alle an Komplikationen des Diabetes gestorben, vorwiegend an kardiovaskulären. Ein Patient starb im Coma diabeticum nach einem akuten Herzinfarkt (Fall Nr. 8), der andere Patient (Nr. 15) im Ablauf einer akuten Gastroenteritis. Ein einziger Patient (Nr. 16) kam ohne bekannte Umstände in ein schweres Coma hyperglycaemicum mit einem Blutzucker von 1600 mg-%. Die meisten Patienten wiesen mit oralen Antidiabetica eine recht schön stabilisierte Zuckerstoffwechsellage auf (Fall 7, 8, 10, 13).

Die *Acidophilenwerte im Hypophysenvorderlappen* bewegten sich mit durchschnittlich 40,3% innerhalb der Norm und sind damit deutlich von der Gruppe I abgesetzt (Abb. 4). Nekrotische Hypophysenbezirke zeigt lediglich Fall Nr. 8. Als interessanter Nebefund ist die durchschnittlich starke Vermehrung der Übergangszellen nach kurz vorausgegangenen schweren kardiovaskulären Störungen und anderen Stress-Faktoren zu werten (besonders Fall 7, 10, 12, 16). Basophile Invasion in den Hypophysenhinterlappen fand ich nur einmal. Das steht im Gegensatz zu den Befunden von EISENHARDT. Fall 13 zeigte ein gut stecknadelkopfgroßes Adenom mit sehr spärlichen PAS-positiven Granula im Cytoplasma, meist aber mit nacktkernigen Formen und gleichzeitig ein B-Zelladenom im Pankreas. Es könnte hier das Bestehen einer „hyperplasiogenen Regulationsgeschwulst“ (SEIFERT) diskutiert werden.

Pankreasbefunde. Die Pankreasgewichte schwankten stark, eine Lipomatose war in lediglich drei Fällen (Fall 8, 9, 16) vorhanden. Die *Langerhansschen*

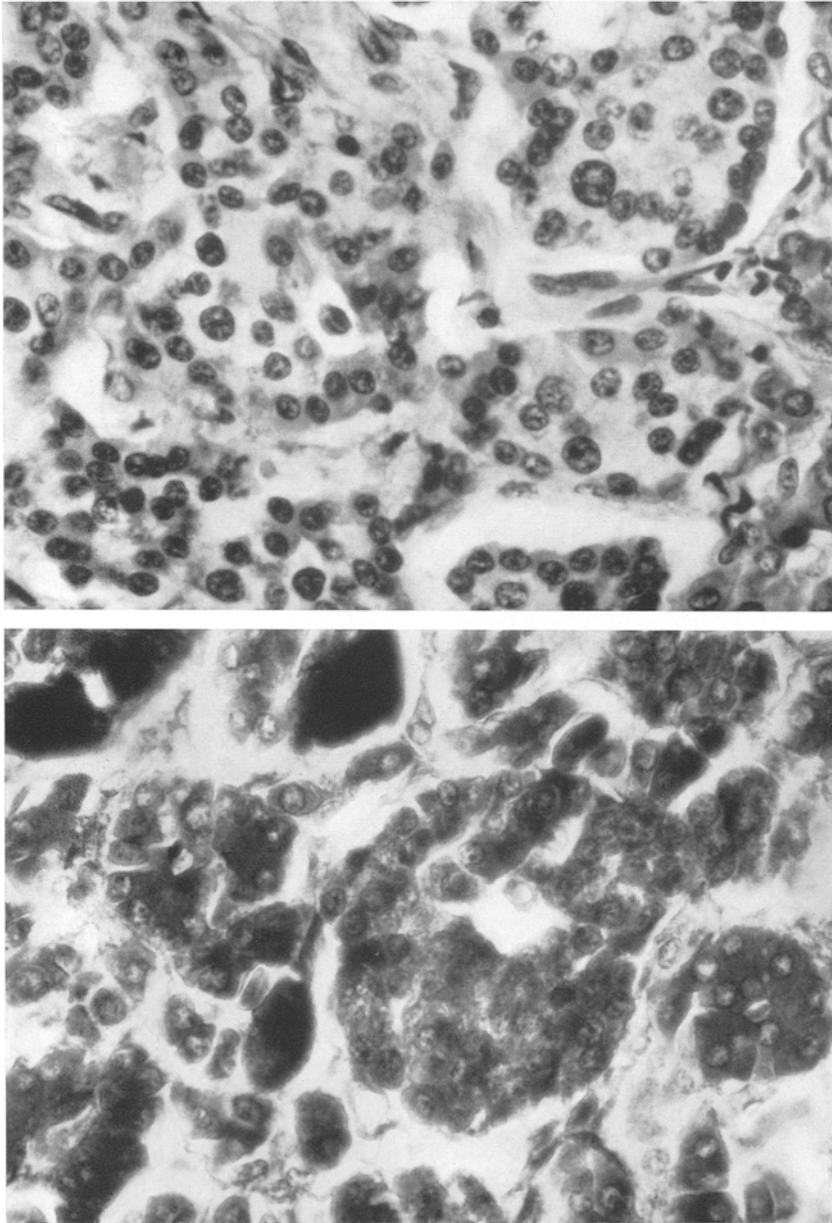


Abb. 2 a u. b. Fall 12, K. Ida, 60jährig, stabiler, milder Diabetes. a. Kleine Langerhanssche Insel mit reichlich stark granulierten B-Zellen. b. Rieseninsel mit starker B-Degranulierung und vermehrt A-Zellen (gleicher Schnitt) Maßstab 470:1

Inseln zeigten erwartungsgemäß mehr Hyalinose als die der labilen, mageren Diabetiker. Nur Patient Nr. 16 (mit behandelter perniziöser Anämie) wies über 80 % B-Zellen auf. Bei den anderen konnten in der Regel zwar relativ verminderte B-Zellanteile festgestellt werden, die Granulierung der B-Zellen war aber dicht.

Die weiteren Adaptationsmöglichkeiten mit Rieseninseln und Neubildungen waren überall ausgenutzt. Interessant ist die Feststellung, daß die Rieseninseln regelmäßig mehr degranuliert waren und mehr A-Zellen enthielten als die kleinen, wahrscheinlich neugebildeten Inseln (Fall 12, 13) (Abb. 2). In den Rieseninseln

waren auch vermehrt pyknotische Zellen nachweisbar.

Die Nebennieren zeigten gehäuft knotige Rindenhyperplasie, aber nur bei Hypertonikern, wie das schon RUSSI und BLUMENTHAL festgestellt haben.

3. Gruppe. Perakuter Verlauf der Krankheit mit Tod im Coma innerhalb 14 Tagen. In dieser Gruppe ist der Anteil der *Acidophilenzahlen im Hypophysenvorderlappen* normal. Immerhin fällt der hohe Anteil der Chromophoben bei Fall 15 auf und zwar finden sich Zellen mit kleinerem Kern und einem wasserhellen Cytoplasmaanteil und zarter, nicht geschrumpfter Zellmembran inmitten von Acidophilen, so daß die Frage überstürzter Abgabe der Granula diskutiert werden muß.

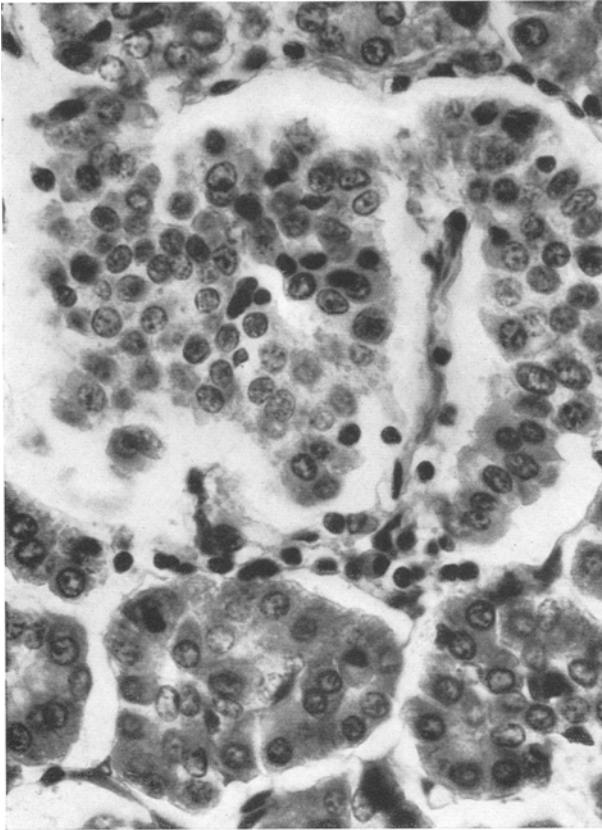


Abb. 3. Fall 15, S. Daniel, 2 $\frac{9}{12}$ jährig, S.-N. 453/63, Pankreas. Lymphocytäre Infiltration der Langerhansschen Inseln (Insulitis) bei perakutem juvenilen Diabetes. Maßstab 470:1

Die *Langerhansschen Inseln* zeigen alle Zeichen der gesteigerten Funktion: Rieseninseln, Degranulation, Kernhypertrophie und in Fall 15 lymphocytäre Infiltrate (Abb. 3), Mitosen und Cytoplasmavacuolen. Letztere sind auch in Fall 17 häufig.

4. Gruppe. Diabetiker mit sehr hohem Insulinbedarf von über 100 E Insulin. Diese Gruppe mit einem Insulinbedarf von mehr als 100 E täglich zeigte in der *Hypophyse* hohe Acidophilenzahlen von 56,1 (Fall 19) und 67,3% (Fall 6). Die Orange-G-positiven Granula waren vor allem in diesem Fall sehr dicht gepackt in großen Zellen. Fall 19 wies im Vorderlappen kleine fibrosierte Bezirke auf.

Im *Pankreas* waren überraschenderweise die Langerhansschen Inseln sehr zahlreich, groß und dürften mindestens im Fall 19 auch absolut vermehrt B-Zellen aufweisen. Diese waren recht stark granuliert, und es zeigte sich vor allem im

Fall 19 eine periinsuläre Fibrose. Das Pankreas in Fall 6 wies zum Teil obliterierte Gefäße auf. Ein Pankreasinfarkt war aber nicht nachweisbar.

Zusammenfassend stechen zwei *Hauptgruppen* heraus (Abb. 4):

1. Der *labile* „juvenile“ *magere Diabetiker* mit deutlich erhöhten Acidophilenzahlen im Hypophysenvorderlappen und sehr niedrigen B-Zellwerten in den Langerhansschen Inseln.

2. Die restlichen Fälle mit durchschnittlich normalen Populationen in der Hypophyse und mäßig herabgesetzter Zahl der Insulin produzierenden B-Zellen. Die Werte würden noch deutlicher an die Normalwerte von RASMUSSEN angeglichen, wenn man die Fälle der Gruppe 4 mit sehr hohem Insulinbedarf ausklammert. In Tabelle 5 sind die Daten nach RASMUSSEN und die eigenen Fälle zusammengestellt.

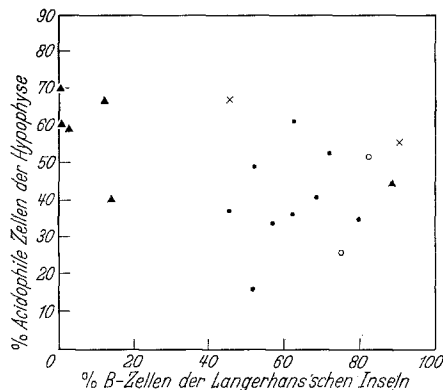


Abb. 4. Prozentsatz der acidophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen bei verschiedenen B-Zellproportionen in den Langerhansschen Inseln. ▲ Labiler, juveniler und magerer Diabetes; ● Stabiler „Diabète gras“; ○ Perakuter Verlauf; × Insulinresistenter Diabetes

Diskussion

In der Kasuistik und in Tabelle 4 sind bereits die Einzelheiten über den Anteil der Acidophilen in den Hypophysenvorderlappen von 19 Diabetikern angegeben. Obwohl die Fälle in bezug auf Alter, Geschlecht und konkomitierende Krankheiten nicht homogen sind, habe ich eine gesamthafte Gegenüberstellung der labilen Fälle mit hochgradigem B-Zellmangel und der übrigen Fälle vorgenommen¹.

Durchschnitt und Standardabweichung des Prozentsatzes an Acidophilen im Hypophysenvorderlappen betragen bei den Labilen mit tiefen B-Zellwerten $59,4 \pm 11,9\%$, bei den überwiegend Stabilen mit mäßig erniedrigten B-Zellanteilen $43,5 \pm 13,8\%$. Im T-Test verglichen erscheint dieser Unterschied als signifikant ($0,01 < P_F < 0,05$).

Die Zusammenstellung der Einzelwerte und ein Vergleich mit RASMUSSENS Normaldaten findet sich in Tabelle 5.

Die *stabilen* Fälle aus den eigenen Untersuchungen decken sich weitgehend mit den Verteilungszahlen von RASMUSSEN. Von den aus dem Rahmen fallenden Werten kann derjenige von 27%, der einem 2 $\frac{9}{12}$ -jährigen Knaben zugeordnet ist, nach RASMUSSEN mit dem Geschlecht und dem geringen Alter erklärt werden.

Die *labilen* Diabetesfälle der Gruppe 1 zeigen fast durchgehend hohe Anteile von Acidophilen im Hypophysenvorderlappen. Sie weichen ebenso von den eigenen stabilen, wie von den von RASMUSSEN gefundenen Werten ab.

Der Fall Nr. 18 (S.-N. 1974/61) ist nach den klinischen Angaben zu schließen in der Gruppe 1 einzuordnen. Die hohen B-Zellwerte in den Langerhansschen Inseln von 89,4% und die Acidophilenanteile im Hypophysenvorderlappen von

¹ Ich danke Herrn PD Dr. TH. M. MARTHALER, Zahnärztliches Institut der Universität Zürich, für die Durchführung der statistischen Berechnungen.

Tabelle 5. Zellverteilung in der Hypophyse
Zusammenstellung der Daten nach RASMUSSEN und der eigenen Fälle. Normalbereich
von RASMUSSEN.

	Männlich	Weiblich
RASMUSSEN ¹ (Nichtdiabetiker)	100	119
Durchschnittswerte (% Acidophile)	37	43
Intervall mit 95 % der Fälle ¹	22—52	26—60
Eigene Fälle (Diabetiker)	6	13
Einzelwerte (% Acidophile)	27 ²	16
Grenzen des Bereichs nach RASMUSSEN mit 95 % der Fälle		34
		35
		36
	38	41
	40 ³	49
	44	52
		53
		56
	59	61
	60	67
		67
		71

¹ In der Publikation von RASMUSSEN sind Durchschnitt und Variationskoeffizient (d.h. die Standardabweichung in Prozent des Durchschnittes) angegeben. Für die vorliegende Tabelle ist die Standardabweichung aus dem Variationskoeffizient errechnet und mit 1,96 multipliziert. Die 119 weiblichen Fälle setzen sich aus 94 nichtgraviden und 25 graviden Frauen zusammen, die aber beide denselben Durchschnitt und einen mittleren Variationskoeffizienten von 20 % aufweisen.

² Knabe, 2⁹/₁₂jährig; der Acidophilenanteil von 27 % ist nach RASMUSSEN im Normbereich.

³ Die in Schrägschrift gedruckten Zahlen gehören zur Gruppe mit labilem Diabetes und hochgradigem B-Zellmangel in den Langerhansschen Inseln, die übrigen repräsentieren alle anderen Fälle.

44,3 % fallen aus dem Rahmen. Da aber eine schwere Urämie bestand, kann der erhöhte B-Zellanteil in den Inseln den verminderten Insulinbedarf bei Urämie widerspiegeln; andererseits haben konsumierende Krankheiten eine Minderung der acidophilen Anteile im Hypophysenvorderlappen zur Folge.

Beobachtung 5 (S.-N. 995/62) in der ersten Gruppe ist ein Spezialfall, weil die Zuckerstoffwechsellage erst in den letzten Wochen sich so verschlimmert hatte, daß eine Therapie unerläßlich war.

Die Gruppe 2: Stabiler „Diabète gras“, zeigt keine schwerwiegenden Störungen der Hypophysen-Zellrelationen, und meistens dürfte die Insulinproduktion genügend sein. Damit gewinnen die Vorstellungen von VALLANCE-OWEN und LILLEY von einem Insulin-Antagonismus im Plasma und die Arbeiten von KIPNIS und STEIN erneut auch durch die morphologischen Befunde an Bedeutung, daß eine sehr unterschiedliche Ansprechbarkeit des Muskel- und des Fettgewebes die diabetische Stoffwechsellage geschaffen hat („fette Diabetiker sind fett, weil sie Diabetiker sind und nicht Diabetiker, weil sie fett sind“).

Interessant ist die Tatsache, daß die beiden Fälle der Gruppe 3 (15 und 17) mit *perakut verlaufendem Diabetes mellitus* mit allen histologischen Zeichen einer Hyperfunktion der B-Zellen (Zellproliferation und -hypertrophie, hydropische

Vacuolisation und Entgranulierung) durchaus *normale Verhältnisse* in der Hypophyse aufweisen. Besonders hervorzuheben ist Fall 15, weil der 29 $\frac{9}{12}$ -jährige Knabe nur während 8 Tagen Symptome der Zuckerkrankheit aufwies und in den Langerhansschen Inseln eine deutliche *lymphocytäre Infiltration* besteht. Man kann also annehmen, daß die kurze Dauer der Krankheit noch keine Hypophysenveränderung nach sich gezogen hat. Auf der anderen Seite ist, wie schon v. MEYENBURG vermutet hat, die Frage naheliegend, ob nicht erst die lymphocytäre Infiltration den Auftakt zum Diabetes und zur maximalen Belastung der B-Zellen bezeichnet (HARTROFT). Die Frage des auslösenden Faktors ist damit noch nicht beantwortet, doch ist eine Autoimmunreaktion beim Vorliegen solcher Ansammlungen von lymphocytären Infiltraten naheliegend.

Die Fälle 6 (S.-N. 371/58) und 19 (S.-N. 821/63) der Gruppe 4 sind durch den *sehr hohen Insulinbedarf* charakterisiert und weisen im Pankreas die typischen Befunde für maximale Produktionssteigerung auf. Es besteht also offensichtlich eine nur sekundäre und relative Unterfunktion der B-Zellen der Langerhansschen Inseln, weil der Großteil des zugeführten *und* des insulären Insulins nicht wirksam wird. Es ist neben der Insulinresistenz auf exogenes Insulin auch eine mangelhafte Wirkung des endogenen Insulins anzunehmen. Der Schluß, daß es sich in beiden Fällen um eine rapide Degradation der Insuline handelt, bevor es in der Zelle wirksam wird, liegt nahe.

Die Aufschlüsselung der cellulären Zusammensetzung in Hypophysenvorderlappen und Langerhansschen Inseln führt also zur Annahme, daß sich *in Gruppe 1, dem labilen „juvenilen“ Diabetes, der Störungsfaktor auf der Achse Hypophyse/Pankreas und in Gruppe 2, dem stabilen „Diabète gras“, auf der Achse Pankreas/Insulin brauchende Zelle findet.*

Wenn diese Überlegungen richtig sind, lassen sich folgende *Schlußfolgerungen* ziehen:

1. Juvenile Diabetiker mit einem absoluten B-Zellmangel — und damit Insulinmangel — weisen statistisch gehäuft einen hohen Anteil von acidophilen Zellen in der Hypophyse auf. Grundlage der Kohlenhydratstoffwechselstörung ist eine Insulinproduktionsstörung. Die Befunde sprechen für eine direkte Wirkung der Adenohypophyse, speziell der acidophilen Zellen auf die insulären B-Zellen.

2. Bei den stabilen Diabetesformen mit häufigen Inselveränderungen, vor allem Hyalinoase, und eher geringem Abfall der B-Zellrelation und Granulierung, zeigen die Hypophysenvorderlappen keine signifikanten Abweichungen der Acidophilenzahl von der Norm.

3. Die zwei perakuten Diabetesfälle zeigen keine Vermehrung der Acidophilen im Hypophysenvorderlappen gegenüber der Norm. Entweder würde die Verschiebung dieser Zellrelation später erfolgt sein oder dann würde der Diabetes nach Überwindung der akuten Phase mild verlaufen. Das Bestehen einer lymphocytären Infiltration in den Langerhansschen Inseln kann im Sinne einer Autoimmunreaktion gedeutet werden und dürfte für das akute Auftreten der Zuckerkrankheit symptomatisch sein.

4. Die Insulin-resistenten Diabetiker zeigen keineswegs eine sehr schwer verminderte Insulinproduktion. Vielmehr wird das reichlich erzeugte Insulin in der Zelle nicht wirksam. Ob das zugeführte Insulin auch endogenes Insulin bindende

Antikörper induziert, wurde kürzlich diskutiert (BÜRGI, FROESCH, LABHART). Der hohe Prozentsatz der Acidophilen des Hypophysenvorderlappens fällt auf in beiden Fällen.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß morphologisch mit Hilfe einer cellulären Aufschlüsselung der Zellen im Hypophysenvorderlappen und in den Langerhansschen Inseln ein Insulinmangel-Diabetes von einem Diabetes mit erhöhter Inaktivierungsrate unterschieden werden kann. Es soll aber zugleich einschränkend bemerkt werden, daß meine Ausführungen nur auf relativ wenigen durchuntersuchten Fällen beruhen, und daß biochemische Untersuchungen bei weiteren Fällen die Ergebnisse erhärten müssen.

Zusammenfassung

Die Hypophysenvorderlappen von 19 Diabetikern werden cytologisch quantitativ ausgezählt und gleichzeitig die quantitative Zusammensetzung der Langerhansschen Inseln kontrolliert. Die Fälle verteilen sich auf folgende Gruppen:

- | | |
|---|---------|
| 1. Labiler „juveniler“ magerer Diabetes | 6 Fälle |
| 2. Stabiler, milder „Diabète gras“ | 9 Fälle |
| 3. Perakuter juveniler Diabetes | 2 Fälle |
| 4. Insulin-resistenter Diabetes | 2 Fälle |

Die Fälle der Gruppe 1 weisen einen hochgradigen B-Zellmangel der Langerhansschen Inseln und statistisch signifikant erhöhte Acidophilenanteile in den Hypophysenvorderlappen auf (durchschnittlich 59,4%), gegenüber den auf RASMUSSEN basierenden Normalwerten. Gruppe 2 weist demgegenüber Acidophilenzahlen auf, die den Normalwerten von RASMUSSEN und SOMMERS entsprechen. Bei den perakuten Fällen in Gruppe 3 unterscheiden sich nur die Langerhansschen Inseln qualitativ von den übrigen Gruppen. Dabei ist das Bestehen einer lymphocytären Infiltration der Inseln in einem Fall hervorzuheben. Die zwei Fälle mit Insulin-resistentem Diabetes fallen ebenfalls durch einen hohen Acidophilen-Prozentsatz im Hypophysenvorderlappen auf, hingegen zeigen die Langerhansschen Inseln mäßig reduzierte bis normale B-Zellwerte mit reichlich Granula.

Morphologisch ist mit dieser Zählmethode die pathogenetische Differenzierung des Diabetes mellitus möglich, indem die Störung bei Gruppe 1 auf der Achse Hypophyse/Langerhanssche Inseln zu suchen ist, während sie sich in den Fällen der Gruppe 2 auf der Achse Langerhanssche Inseln/Insulin verbrauchende Zelle findet.

The Relations of Different Types of Hypophyseal Cells in Diabetes

Summary

The anterior pituitary and the islets of Langerhans of 19 patients with diabetes mellitus were subjected to a quantitative cytological investigation. These cases belonged to the following groups:

- | | |
|---|---------|
| 1. unstable, juvenile diabetes | 6 cases |
| 2. stable, mild diabetes („Diabète gras“) | 9 cases |
| 3. acute diabetes (lethal within 15 days) | 2 cases |
| 4. insulin resistant diabetes | 2 cases |

The cases of group 1, which showed a reduced number of B-cells in the islets of Langerhans, had increased numbers of acidophils (59.4% on the average) in the anterior pituitary, as compared with the three other groups. This difference was even more pronounced when age and sex were considered.

The number of acidophils in the pituitaries (40.3% on the average) of group 2, however, compared well with the normal values given by RASMUSSEN and SOMMERS.

In the cases with the rapidly fatal course (group 3), the various cell types differed greatly in their morphologic appearance, but were not abnormally distributed.

A great number of acidophils was observed in the pituitaries of the insulin resistant diabetics, whereas the B-cells of the pancreatic islets were normal or reduced in number but rich in granules.

This quantitative method allows one to distinguish the pathogenesis of the unstable, juvenile diabetes from that of the stable, mild forms of the disease. The first reveals a disturbance of the pituitary — pancreas axis, and the latter a disturbed pancreas — (insulin-consuming) cell axis.

Literatur

- ALM, G., and B. HELLMAN: Distribution of the two types of a-cells in the pancreatic islets of some mammalian species. *Acta endocr. (Kbh.)* **46**, 307 (1964).
- BORNSTEIN, J., and C. R. PARK: Inhibition of glucose uptake by the serum of diabetic rats. *J. biol. Chem.* **205**, 503 (1953).
- BÜRGI, H., E. R. F. FROESCH u. A. LABHART: Insulinaktivität im Blut von Patienten mit Diabetes mellitus. *Praxis* **53**, 181 (1964).
- COGGESHALL, C., and H. F. ROOT: Acromegaly and diabetes mellitus. *Endocrinology* **26**, 1 (1940).
- CUNZ, H.: Hypophyse und Diabetes mellitus. *Schweiz. med. Wschr.* **75**, 561 (1945).
- EHRlich, R. M., and P. J. RANDLE: Serum growth-hormone concentrations in diabetes mellitus. *Lancet* **1961 II**, 233.
- EISENHARDT, L.: Zit. in: S. WARREN and P. M. LE COMPTE, The pathology of diabetes mellitus, 3. Aufl. Philadelphia: Lea & Febiger 1952.
- FREY, H. M.: Spontaneous pituitary destruction in diabetes mellitus. *J. clin. Endocr.* **19**, 1642 (1959).
- FRY, H. B.: The pituitary gland in diabetes mellitus and disorders of the glands of internal secretion. *Quart. J. Med.* **8**, 277 (1915).
- GAUNT, W. D., R. C. BAHN, and A. B. HAYLES: A quantitative cytologic study of the anterior hypophysis of infants born of diabetic mothers. *Proc. Mayo Clin.* **37**, 345 (1962).
- GEPTS, W.: Die Histopathologie der Langerhansschen Inseln bei juvenilem Diabetes, besonders in akuten Fällen. In: Fortschritte der Diabetesforschung, herausg. v. K. OBERDISSE und K. JAHNKE, S. 133. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- GOLDEN, A.: The distribution of cells in the human adenohipophysis. *J. Lab. Invest.* **8**, 925 (1959).
- HARTROFT, W. S.: Islet pathology in diabetes. *Diabetes* **5**, 98 (1956).
- , and G. A. WRENSHALL: Correlations of beta-cell granulation with extractable insulin of the pancreas. *Diabetes* **4**, 1 (1955).
- HAWKING, F.: Differential cell counts of the pituitary gland in hypertension and endocrine disturbance. *J. Path. Bact.* **42**, 689 (1936).
- HELLERSTRÖM, C., and B. HELLMAN: Some aspects of silver impregnation of the islets of Langerhans in the rat. *Acta endocr. (Kbh.)* **35**, 518 (1960).
- HOUSSEY, B. A., et A. BIASOTTI: Le diabète pancréatique des chiens hypophysectomisés. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **105**, 121 (1930).

- JOPLIN, G. F.: The effect of yttrium-90 pituitary implantation on diabetic retinopathy. Ciba Found. Coll. Endocrinol. **15**, 354 (1964).
- KIPNIS, D. M., and M. F. STEIN: Insulin antagonism: fundamental considerations. Ciba Found. Coll. Endocrinol. **15**, 156 (1964).
- KRAUS, E. J.: Hypophyse und Diabetes mellitus. Virchows Arch. path. Anat. **228**, 68 (1920).
- LAZAROW, A.: Cell types of the islets of Langerhans and the hormones they produce. Diabetes **60**, 222 (1957).
- MARIE, P.: L'acromégalie, étude clinique. Progr. méd. **9**, 189 (1889).
- MCLEAN, N., and R. F. OGILVIE: Quantitative estimation of the pancreatic islet tissue in diabetic subjects. Diabetes **4**, 367 (1955).
- MEYENBURG, H. v.: Über „Insulitis“ bei Diabetes. Schweiz. med. Wschr. **1940**, 554.
- MONTANDON, A.: Quantitative und qualitative Zellveränderungen im Hypophysen-Vorderlappen bei therapeutischem Hypercorticismus. Virchows Arch. path. Anat. **330**, 629 (1957).
- PEARSE, A. G. E.: The cytochemistry and cytology of the normal anterior hypophysis investigated by the trichrome-periodic-acid-Schiff method. J. Path. Bact. **64**, 811 (1952).
- , and S. VAN NOORDEN: The functional cytology of the human adenohypophysis. Canad. med. Ass. J. **88**, 462 (1963).
- RASMUSSEN, A. T.: The proportions of the various subdivisions of the normal adult human hypophysis cerebri and the relative number of the different types of cells in pars distalis with biometric evaluation of age and sex differences and special consideration of basophilic invasion into the infundibular process. Ass. Res. nerv. Dis. Proc. **17**, 118 (1938).
- , and R. HERRICK: A method for volumetric study of the human hypophysis cerebri with illustrative results. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **19**, 416 (1922).
- ROMEIS, B.: Innersekretorische Drüsen. II. Hypophyse. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/3, herausgeg. v. W. v. MÖLLENDORFF. Berlin: Springer 1940.
- RUSSE, S., H. T. BLUMENTHAL, and S. H. GRAY: Small adenomas of adrenal cortex in hypertension and diabetes. Arch. intern. Med. **76**, 284 (1945).
- SCHÜPBACH, A.: Verschiebt sich unser Bild vom Wesen des Diabetes mellitus. Helv. med. Acta **3**, 573 (1936).
- SEIFERT, G.: Pathologische Morphologie der Langerhansschen Inseln, besonders beim Diabetes mellitus des Menschen. Verh. Dtsch. Ges. Path. **42**, 56 (1958).
- SOMMERS, S. C.: Pituitary cell relations to body states. Lab. Invest. **8**, 588 (1959).
- STEINKE, J., K. W. TAYLOR, and A. E. RENOLD: Insulin and insulin antagonists in the serum of untreated juvenile diabetes. Lancet **1961I**, 30.
- UEHLINGER, E.: Die Hypophyse bei Inanition. Schweiz. Z. Path. **10**, 145 (1947).
- VALLANCE-OWEN, J.: Insulin antagonists. Brit. med. Bull. **16**, 214 (1960).
- Antagonists of insulin. In: Fortschritte der Diabetesforschung, herausgeg. v. K. OBERDISSE und K. JAHNKE, S. 10. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- , and M. D. LILLEY: An insulin antagonist associated with plasma albumin. Lancet **1961I**, 804.
- Insulin antagonism in the plasma of obese diabetics and pre-diabetics. Lancet **1961I**, 806.
- WARREN, S., and P. M. LE COMPTE: The pathology of diabetes mellitus, 3. Aufl. Philadelphia: Lea & Febiger 1952.
- WATTENWYL, N. v.: Neuere Differenzierungsmethoden der Langerhansschen Inseln. Path. et Microbiol. (Basel) **27**, 144 (1964).
- YOUNG, F. G.: Permanent experimental diabetes by pituitary injection. Lancet **1937II**, 372.
- , and K. R. RICHARDSON: Histology of diabetes induced in dogs by injection of ant. pituitary extracts. Lancet **1938I**, 1098.

Dr. HUGO STEINER
Pathologisches Institut der Universität Zürich/Schweiz
Schmelzbergstr. 12