

Beitrag zur quantitativen Morphologie der Langerhansschen Inseln bei Früh- und Neugeborenen

FRANZ BORCHARD und HORST MÜNTEFERING

Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. H. MEESSEN)

Ein eingegangen am 28. August 1968

Quantitative Morphology of Islets of Langerhans in Premature Babies and Newborns

Summary. 1. The islet system of the pancreas was investigated in 300 cases of early death of infants. These children were born after 20—42 weeks of pregnancy; some survived until 4 weeks.

2. We determined a) the islet density, b) the medium and maximum islet diameters, and c) the relation between islet tissue and pancreatic parenchym expressed as per cent.

3. The range of normal sizes and quantities was determined for each of these parameters. They depended on the length of the fetus because the islets enlarge during fetal life.

4. Referring to the so called "two sigma limit" a "critical limit" was stated for the medium and maximum diameter, the islet density and the relation between islet tissue and pancreatic parenchym in per cents. Beyond this limit one has to think of a prediabetic or diabetic status of the mother. Only the medium diameter had practical importance; the islet density varied too greatly.

5. In 300 cases 42 had medium diameters with a critical limit beyond the standard. In this group 7 of 9 cases manifested clinical diabetes. The other two nearly reached the critical limit. One was a child of a clinically well treated woman of the C group. Among the 35 remaining suspected cases without known diabetes 11 pancreases revealed further qualitative alterations: infiltrates of eosinophiles and Charcot-Leyden-crystals. When macroscopical organ findings such as a huge placenta, macrosomia, congenital hydrops, cardiac and adrenal gland hyperplasia, and malformations were considered, the suspicion of diabetes was confirmed in 27 further cases.

Zusammenfassung. 1. Es wurde der Inselapparat des Pankreas bei 300 frühkindlichen Todesfällen untersucht. Dabei handelt es sich um Kinder, die nach Beendigung der 20. bis 42. Schwangerschaftswoche geboren und bis zu 4 Wochen alt geworden waren.

2. Festgestellt wurden bei jedem Organ a) die Inseldichte, b) der mittlere Inseldiameter, c) der maximale Diameter und d) die prozentuale Flächenbeteiligung des Inselgewebes am Pankreasparenchym.

3. Für diese Größen wurden jeweils die Normbereiche ermittelt; diese sind je nach Länge des Feten verschieden, weil die Inselgröße während des fetalen Lebens zunimmt.

4. In Anlehnung an die sog. Zwei-Sigma-Grenze wurde eine „kritische Grenze“ für den mittleren und maximalen Durchmesser, die Inseldichte und den prozentualen Flächenanteil aufgestellt. Bei Überschreitung dieser Grenzen besteht der Verdacht auf eine prädiabetische oder diabetische Stoffwechselstörung der Mutter. Praktische Bedeutung kommt in dieser Hinsicht nur dem mittleren Diameter zu.

5. Unter 300 Fällen fanden sich 42, bei denen die kritische Grenze für den mittleren Diameter überschritten wurde. In diese Gruppe fielen 7 von insgesamt 9 klinisch schon bekannten Diabetesfällen. Die beiden anderen, darunter das Kind einer klinisch gut betreuten Diabetikerin der Gruppe C, erreichten fast die kritische Grenze. Von den restlichen 35 Verdachtsfällen ohne bekannten Diabetes zeigten 11 Pankreasorgane weitere qualitative Veränderungen wie Eosinophileninfiltrate und Charcot-Leydensche Kristalle. Wenn makroskopische Organbefunde wie Riesenplacenta, Übergewicht, Hydrops congenitus, Herz- und Nebennierenhyperplasie sowie Mißbildungen berücksichtigt werden, wird der Diabetesverdacht in insgesamt 27 Fällen zusätzlich verdichtet.

Unter den Ursachen der perinatalen Kindersterblichkeit kommt der diabetischen Stoffwechselleide der Mutter eine große Bedeutung zu; schon vor dem manifesten Stadium kann der Diabetes mellitus infolge der durch die Schwangerschaft bedingten hormonellen Umstellung des mütterlichen Organismus zur Schädigung der Frucht führen. Wenn nach der Geburt der diabetogene Einfluß der Gravidität geschwunden ist, kann bei der Mutter der Nachweis des potentiellen oder latenten Stadiums klinisch meist nicht mehr geführt werden. Morphologisch können dagegen am Inselapparat der geschädigten Frucht offenbar pathognomonische quantitative Veränderungen nachgewiesen werden. Das Ausmaß dieser Veränderungen ist von Fall zu Fall verschieden und hängt vom Grad der Hyperglykämie sowie von der Permeabilität der Placenta für kindliches Insulin und für mütterliche Insulinantikörper ab. WOOLF und JACKSON haben 1957 gezeigt, daß die Erfassung der diabetischen Stoffwechselleide der Mutter durch quantitative Untersuchungen am Inselapparat des Kindes möglich ist. Diese Untersuchungen waren jedoch zeitraubend und daher als Routineverfahren wenig geeignet. Auf Anregung von Herrn Professor MEESSEN haben wir uns deshalb zum Ziel gesetzt, weitere Grundlagen für eine Diabetes-Suchmethode allein durch morphologische Untersuchungen des Pankreas bei Früh- und Neugeborenen zu schaffen.

Im zweiten Embryonalmonat sprossen Langerhanssche Inseln aus den Ausführungs-gängen des exokrinen Pankreas aus. Dabei besteht im Vergleich zur postnatalen Periode eine scheinbar hohe Inseldichte, weil die Entwicklung des exokrinen Parenchyms erst nach der Geburt in Gang kommt (WILMS, 1912). Ob darüber hinaus in den verschiedenen Regionen des Pankreas konstante topographische Unterschiede der Inseldichte vorkommen, ist umstritten (OPIE, 1901; SAUERBECK, 1904; WILMS, 1912; CLARK, 1913; SEYFAHRT, 1920; SCHULTZE-JENA, 1953; CARDELL, 1953). Die Ausdifferenzierung der pluripotenten Inselzellen zu A- oder B-Zellen richtet sich nach der Situation im materno-fetalen Glucose-Stoffwechsel: Die normalerweise leicht hypoglykämische Lage des Feten (PEDERSEN, 1952) führt zum Überwiegen der A-Zellen, während ein hohes Glucoseangebot bei mütterlichem Diabetes zum Überwiegen der B-Zellen führt (HULTQUIST u. Mitarb., 1946; FERNER, 1952; SEIFERT, 1956).

Zu Beginn des 4. Embryonalmonats ist der ausreifende Inselapparat in der Lage, eine wirksame Rolle im komplexen Regelkreis des materno-fetalen Zuckerstoffwechsels zu übernehmen, da zu diesem Zeitpunkt eine Inselhypertrophie bei mütterlichem Diabetes nachweisbar ist (GEYER und STAEFFEN, 1957). Für diesen Befund ist eine wesentliche Voraussetzung, daß das Insulin die Placentaschranke passieren kann. Da das Molekulargewicht des Insulins früher mit 35000 viel zu hoch veranschlagt wurde, ist diese Möglichkeit wiederholt angezweifelt worden (NEUWEILER, 1948; NAVRATIL, 1952; FERNER, 1952). Nach SANGER u. Mitarb. (1954) beträgt das Molekulargewicht jedoch 5750. Für die pränatale Phase normaler Schwangerschaften haben GITLIN, KUMATE und MORALES (1965) außerdem durch Markierung mit J^{131} die diaplacentare Passage von Insulin bewiesen. Der materno-fetale Glucosehaushalt wird darüber hinaus durch komplexe hormonale Mechanismen der Mutter beeinflußt. Der maternale Hypercorticismus im letzten Schwangerschaftstrimenon (ELERT, 1956) bewirkt über die Glucocorticoide eine ständige Hyperglykämie. Darin besteht der „diabetogene Effekt“ einer jeden Gravidität. In der prädiabetischen Phase kommt es dadurch zu vorübergehender Manifestation, bei bereits manifestem Diabetes zur Verschlimmerung der Krankheit.

Nach der WHO-Nomenklatur (1966) lassen sich folgende Stadien des primären oder genuinen Diabetes unterscheiden:

1. Potentieller Diabetes oder Prädiabetes.
2. Latenter Diabetes.
3. Asymptomatischer oder subklinischer bzw. chemischer Diabetes.
4. Klinischer Diabetes.

Seit langem ist bekannt, daß permanenter Mangel an biologisch aktivem Insulin der Mutter zur kompensatorischen Insulinsekretion beim Feten führt. Ein großer Teil derartiger Fälle von Hyperinsulinismus ist jedoch weniger auf einen primären Mangel als vielmehr eine Inaktivierung des Insulins durch spezifische Antikörper zurückzuführen (VALLANCE-OWEN, 1961). Diese Antikörper sind nicht nur innerhalb des mütterlichen Organismus wirksam, sondern können auch nach Passage der Placenta kindliches Insulin abfangen (SPELLACY und GOETZ, 1963; VALLANCE-OWEN, 1964). Als Zeichen derartiger immunologischer Reaktionen sind Charcot-Leydensche Kristalle und Eosinophileninfiltrate zu deuten, wie sie von HELWIG (1940), MCKAY, BENIRSCHKE und CURTIS (1953), SILVERMAN (1963) sowie LACY, WRIGHT und SILVERMAN (1962) beschrieben worden sind. Der fetale Inselapparat wird nicht nur durch das maternale Insulindefizit zu pathologischem Wachstum angeregt, sondern auch durch jede anders bedingte permanente Steigerung des mütterlichen Blutzuckerspiegels, besonders infolge indirekter Einflüsse des mütterlichen Endokrinium (REEH, 1960). Zu nennen sind hier der maternale Hypercorticismus des letzten Schwangerschaftsdrittels und die allerdings seltene Hyperthyreose der Mutter (HAIST, 1953; VAN BEEK, 1956). Thyroxin verstärkt die Glykogenolyse in der Leber und induziert außerdem eine Hyperglykämie durch einen vermehrten Eiweißabbau in Richtung einer Gluconeogenese (SCHNEIDER, 1960). Die Hyperplasie der fetalen Nebennieren bei Kindern diabetischer Mütter ist nach Ansicht von PEDERSEN (1961) und FARQUAHR (1965) nur Folgeerscheinung des primär-reaktiven Hyperinsulinismus, wenn dieser eine überschießende Hypoglykämie erzeugt.

Erste quantitative Untersuchungen der Inselmorphologie wurden schon in einer Zeit durchgeführt, als die endokrine Funktion des Pankreas noch umstritten war. Die wichtigsten Zahlenangaben über die Inseldichte und -größe, den mittleren und maximalen Diameter sowie den prozentualen Anteil des Inselgewebes am Pankreasgewebe sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt. Um vergleichbare Werte zu erhalten, mußten die Einzelwerte der Autoren manchmal umgerechnet oder umgruppiert werden. Beim Vergleich der verschiedenen Ergebnisse finden sich oft stark voneinander abweichende Werte. Das liegt einerseits an der unterschiedlichen Methodik, andererseits wahrscheinlich aber auch oft an der zu kleinen Zahl der untersuchten Fälle und schließlich möglicherweise auch daran, daß bei den früheren Untersuchungen in vielen Fällen pathologische Maße für normal gehalten worden sind.

Material und Methodik

Bei 300 frühkindlichen Todesfällen, die zur Obduktion gelangten, wurde der Inselapparat des Pankreas untersucht. Dabei handelte es sich um Kinder, die nach Beendigung der 20. bis 42. Schwangerschaftswoche geboren worden waren. In 285 Fällen betrug das Lebensalter 0—72 Std, in 15 Fällen 3—30 Tage. Einziges Kriterium für die Auswahl der Fälle war ein guter Erhaltungszustand des Pankreasgewebes. Die folgende Aufstellung zeigt eine Gruppierung des Untersuchungsgutes nach verschiedenen Körperlängen:

Körperlänge (cm)	20—24	25—29	30—34	35—39	40—44	45—49
Fallzahl	3	6	23	57	56	69
Körperlänge (cm)	50—54	55—59	60—65			
Fallzahl	65	15	6			

Das Pankreas wurde jeweils unmittelbar nach der Obduktion *in toto* in 5%igem neutralem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Von den Gewebeblöcken wurden in Längsrichtung je drei 6—10 μ dicke Schnittpräparate angefertigt. Der Abstand der Schnittebenen betrug mindestens 100 μ , damit verschiedene Organbezirke erfaßt wurden. Mit der Hämatoxilin-Eosin-Färbung war eine ausreichende Differenzierung der Inseln gegen das exokrine Pankreasgewebe möglich, so daß spezifische Färbemethoden nur bei Stichproben zur Anwendung kamen.

Der Inselapparat wurde mit dem Projektionsmikroskop „Visopan“ der Firma Reichert ausgemessen. Als Standardvergrößerung wurde die 315fache Vergrößerung gewählt, weil

Tabelle 1. *Literaturangaben über Inselmaße während der Fetalperiode; in Klammern (): jeweils Anzahl der untersuchten Fälle*

	Körpergröße (cm)								
	10—14	15—19	20—24	25—29	30—34	35—39	40—44	45—49	
Inseldichte (Inseln/cm²)									
SEYFAHRT, 1920	250 (2)	351 (4)	479 (3)	660 (3)	879 (7)	1172 (1)	964 (3)	1059 (3)	
KLOOS, 1952	818 (1)	— (0)	— (0)	542 (1)	— (0)	1000 (1)	— (0)	— (0)	
SCHULTZE-JENA, 1953	800 (1)	— (0)	— (0)	488 (1)	500 (1)	616 (1)	116 (1)	— (0)	
Mittlerer Diameter (μ)									
KLOOS, 1952	63 (1)	— (0)	— (0)	68 (1)	— (0)	66 (1)	— (0)	— (0)	
SEYFAHRT, 1920	53 (2)	50 (4)	66 (3)	69 (3)	59 (7)	80 (1)	80 (3)	79 (3)	
SCHULTZE-JENA, 1953	69 (1)	— (0)	— (0)	70 (1)	83 (1)	79 (1)	— (0)	— (0)	

dabei selbst Rieseninseln das Ausmaß eines Blickfeldes nicht überschreiten. Vereinzelte „inselpotente Zellen“ des Gangorganes blieben ebenso unberücksichtigt wie Inselanschnitte mit einem Diameter von weniger als 30 μ, da deren morphologische Abgrenzung nicht immer exakt möglich war und ihr quantitativer Anteil am innersekretorischen Parenchym wegen ihrer Seltenheit statistisch vernachlässigt werden darf. Durch einen Objektführer mit Raster, den sog. Lanameter, wurde die wiederholte Auswertung gleicher Präparatestellen vermieden. Da von einigen Autoren für die Inseldichte regionale Unterschiede zwischen Caput und Cauda des Pankreas beschrieben worden sind, wurden die Schnittpräparate in Längsrichtung durchmustert. Für jeden Fall wurde ein vorgedrucktes Zählformular ausgefüllt, in dem sämtliche Meßwerte und morphologischen Besonderheiten eingetragen wurden.

Zunächst wurde die *Inseldichte* ermittelt. Für deren Berechnung ist die Zahl der durchgemusterten Gesichtsfelder je Schnitt (G_1 , G_2 , G_3) und je Fall (G_{ges}) wichtig. Stichproben ergaben, daß nach Auszählung von jeweils 150 Blickfeldern die Mittelwerte der Meßgrößen als repräsentativ für den Fall gelten können, da die Abweichung von den durch Auszählung aller Gesichtsfelder gewonnenen Mittelwerten immer weniger als 10% betrug. Wir musterten deshalb histologisch mindestens 50 Blickfelder in jedem Schnittpräparat durch, also 150 je Fall. Tatsächlich haben wir aber durchschnittlich 174 ± 4 Gesichtsfelder mit durchschnittlich 286 ± 4 Inseln ausgezählt.

Die zweite Voraussetzung für die Berechnung der Inseldichte war die Kenntnis der Anzahl der in diesen Gesichtsfeldern gefundenen Inseln je Schnitt (N_1 , N_2 , N_3) und je Fall (N_{ges}).

Für die Inseldichte gilt demnach je Schnitt: $Z_1 = N_1:G_1$ und je Fall: $Z = N:G$. Aus der Anzahl der Gesichtsfelder ergibt sich außerdem die tatsächlich durchgemusterte Fläche, so daß eine Umrechnung der Inseldichte pro cm² möglich ist.

Weiterhin wurde der *kleinste und größte Durchmesser* jeder Insel (d_{max} und d_{min}) sowie der mittlere Durchmesser der Einzelinsel $d_{m1} = \frac{d_{max1} + d_{min1}}{2}$ gemessen, außerdem der durchschnittliche mittlere Diameter aller ausgezählten Inseln je Schnitt (Dm_1 , Dm_2 , Dm_3) und der durchschnittliche mittlere Diameter aller Inseln je Fall (Dm_{ges}).

Dm_1 , Dm_2 und Dm_3 wurden folgendermaßen errechnet:

$$Dm_1 = \frac{1}{N_1} \sum_{i=1}^{N_1} d_{m1}.$$

Dementsprechend ist Dm_{ges} der Quotient aus der Summe aller mittleren Diameter und der Gesamtinselzahl eines jeden Falles.

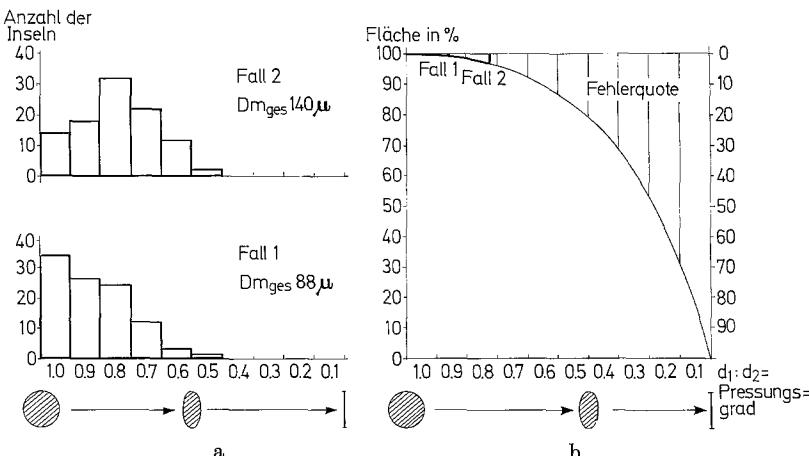


Abb. 1. a Häufigkeit von kreisförmigen bzw. elliptischen Inselanschneiden verschiedener Pressungsgrade bei einem Fall mit normal großen Inseln ($Dm_{ges} = 88 \mu$) und bei einem Fall mit Inselhypertrophie ($Dm_{ges} = 140 \mu$). b Auswirkung des Pressungsgrades auf die Fehlerbreite der Flächenberechnung von Ellipsen bei Anwendung der Kreisformel als Annäherungsformel

Schließlich wurde die *prozentuale Flächenbeteiligung* der Inseln am Pankreasgewebe errechnet. Voraussetzung dafür ist die Berechnung der Fläche jeder einzelnen Insel. Exakterweise müßte dafür die Formel für den Flächeninhalt einer Ellipse $F = \pi a b$ angewendet werden. Von der Beobachtung ausgehend, daß die Inseln bei niederem Diameter annähernd kreisförmig sind und erst bei stärkerer Hypertrophie mehr Ellipsenform annehmen, wurde aus Gründen der Vereinfachung des Arbeitsganges die Kreisformel als Näherungsformel eingeführt. Abb. 1 zeigt am Beispiel zweier Fälle den geringen Grad der durch die Einführung der Näherungsformel bedingten Fehlerquote.

Ein Teil der umfangreichen Rechenoperationen wurde mit Hilfe der programmierten schreibenden Rechenmaschine „Olivetti Programma 101“ bewältigt¹.

Nach anamnestischen Angaben ließ sich ein Diabeteskollektiv gegen ein „Normalkollektiv“ abgrenzen. Prozentuale Flächenbeteiligung des Inselapparates am Pankreasparenchym, mittlerer und maximaler Diameter waren bei beiden Kollektiven hochsignifikant verschieden. Für alle Meßgrößen des Normalkollektivs wurde die obere sog. Zwei Sigma-Grenze bestimmt. Definitionsgemäß wird diese Grenze nur zu 2,5% von Fällen, die der Normalverteilung zugehören, überschritten. In Anlehnung an diese Grenze wurden für die verschiedenen quantitativen Merkmale kritische Grenzen eingeführt.

Ergebnisse

Ausgewertet wurden insgesamt 300 frühkindliche Todesfälle. 15 davon, die älter als 3 Tage geworden waren, wurden gesondert dargestellt, da schon durch die Untersuchungen von WILMS (1912) bekannt ist, daß die Inseldichte in der postnatalen Zeit durch rasches Größenwachstum des exokrinen Pankreasparenchyms relativ absinkt. Nach LIEBGOTT (1938, 1956), BENECKE (1939), WOLFF (1940) und TERBRÜGGEN (1948) kommt es auch bei der fetalen Erythroblastose zur Inselhypertrophie. Auch FASSBENDER (1955) und ZOELLINGER (1956) fanden

¹ Herrn Professor Dr. H. KLINGER, Direktor des Instituts für Statistik und Dokumentation der Universität Düsseldorf, danken wir für die Bereitstellung der Maschine und die freundliche Hilfe bei der Programmierung. — Herrn Diplom-Mathematiker F. EHLERS danken wir für die Überprüfung der Ergebnisse.

Tabelle 2. Literaturangaben über Inselmaße bei Reifgeborenen

Autor	Jahr	Norinwerte				Werte bei Diabetes mellitus der Mutter				
		Anzahl der Fälle	Dichte Inseln/ cm ²	Mittlerer Diameter (μ)	Maximaler Diameter (μ)	Fläche (%)	Anzahl der Fälle	Dichte Inseln/ cm ²	Mittlerer Diameter (μ)	Maximaler Diameter (μ)
WILMS	1912	4	1105	150—250	—	—	0	—	—	—
SEXTAHT	1920	5	1039	80	—	8	0	—	—	—
DUBREUILH	1920	1	—	108	134	3,2	1	Ø erhöht	251	365
NAKAMURA	1924	1	744	—	—	—	0	—	—	—
GRAY et al.	1926	6	128	109	202	—	1	368	188	525
HEIBERG	1933	4	1100	118	—	—	1	~1100	210	—
ANGYAL	1936	8	496	83	165	—	1	266	163	414
SMYTH et al.	1938	10	124	113	—	—	0	—	—	—
OKKELS et al.	1938	19	—	—	—	—	3	488	—	—
HELWIG	1940	9	—	125	266	—	9	—	207	624
BAYER	1942	0	—	—	—	—	1	1094	254	581
SUSMAN	1942	—	—	—	—	0,9—3,5	0	—	—	—
HEYSE	1950	2	388	103	—	—	2	649	211	—
KLOOS	1952	—	—	—	—	1,9—3,5	5	220—370	125	—
FERNER	1952	—	—	—	—	19—33	0	—	—	—
SCHULTZE-JENA	1953	8	306	90	—	1,3—3,4	0	—	—	—
CARDELL	1953	38	144	112	—	0,7—2,6	18	136—304	144	624
WOOLF et al.	1957	—	—	—	—	0,5—7,9	18	—	—	4,1—13,6
NAEYE et al.	1966	16	—	109	—	3,5—4,5	17	—	183	5,4—10,8

Tabelle 3. Normwerte der Inselmaße während der Flederperiode

Gruppe	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Körperlänge	21—25 cm	26—30 cm	31—35 cm	36—40 cm	41—45 cm	46—50 cm	51—55 cm	56—60 cm
Anzahl	(3)	(13)	(29)	(50)	(53)	(58)	(36)	(3)
Mittlerer Diameter (μ)								
Mittelwert	72,2	79,7	86,5	84,2	83,7	86,1	89,8	92,3
Standardabweichung	± 8,3	± 8,2	± 7,7	± 9,0	± 9,7	± 9,8	± 10,2	± 7,0
Standardfehler	± 4,8	± 2,2	± 1,4	± 1,2	± 1,3	± 1,2	± 1,7	± 4,0
Spannweite	63,9—80,6	68,2—96,3	71,8—106,4	62,4—106,2	67,6—110,4	71,5—108,7	61,6—110,1	84,3—97,2
Konfidenzbereich	55,4—92,9	74,7—84,7	83,5—89,4	81,6—86,7	81,0—86,3	83,5—88,6	86,3—93,3	74,8—109,8
Maximaler Diameter (μ)								
Mittelwert	179,3	185,6	208,3	200,7	202,3	216,8	227,5	216,6
Standardabweichung	± 64,0	± 42,3	± 51,5	± 56,4	± 56,9	± 71,1	± 59,8	± 56,0
Standardfehler	± 36,9	± 11,7	± 9,6	± 7,9	± 7,8	± 9,3	± 10,0	± 32,3
Spannweite	106—224	128—256	138—236	106—342	112—432	122—528	115—384	160—272
Konfidenzbereich	20—338	160—211	188—227	184—216	186—218	197—235	207—247	77—355
Inseldichte (Inseln/cm ²)								
Mittelwert	592,3	556,5	604,0	591,3	600,1	598,7	579,3	509,6
Standardabweichung	± 76,8	± 133,3	± 177,1	± 176,1	± 138,4	± 181,4	± 160,7	± 193,0
Standardfehler	± 44,3	± 36,9	± 32,9	± 24,9	± 19,0	± 23,8	± 26,7	± 111,0
Spannweite	504—644	304—809	269—983	175—903	226—895	216—1156	298—892	309—696
Konfidenzbereich	401—783	475—637	536—671	540—641	561—638	550—650	524—634	28—991
Flächenanteil der Inseln am Pankreasparenchym (%)								
Mittelwert	2,59	2,93	3,72	3,68	3,54	3,83	4,17	3,61
Standardabweichung	± 0,88	± 1,05	± 1,19	± 1,37	± 1,30	± 1,60	± 1,69	± 1,64
Standardfehler	± 0,50	± 0,29	± 0,22	± 0,19	± 0,17	± 0,21	± 0,28	± 0,94
Spannweite	1,64—3,39	1,57—5,23	1,39—5,93	1,20—7,64	1,54—9,16	1,31—8,28	1,28—7,28	1,77—4,92
Konfidenzbereich	0,43—4,73	2,30—3,54	3,26—4,16	3,29—4,05	3,19—3,87	3,40—4,24	3,59—4,73	0—7,96

Die Konfidenzintervalle gelten für $p < 0,05$.

bei einigen Erythroblastosefällen eine schwache Hypertrophie der Pankreasinseln. Es wurden deshalb auch solche Fälle, insgesamt 20, aus dem Gesamtkollektiv ausgegliedert. Weiterhin ergab die Auswertung der klinisch erhobenen Befunde und der Anamnesen², daß in das Kollektiv 11 Fälle von Präeklampsie eingegangen waren. Auch diese Fälle wurden gesondert aufgeführt. Als letzte Gruppe mußten 9 Fälle von manifestem Diabetes zum späteren Vergleich ausgegliedert werden. Als Kontrollfälle blieben demnach noch insgesamt 245 übrig. In Tabelle 3 sind die Meßwerte des Inselapparates vergleichend für acht Gruppen verschiedenen Fetalalters aufgeführt. Es zeigt sich, daß sich die Konfidenzbereiche mit einer geringfügigen Ausnahme überschneiden, so daß durch die verschiedenen Reifegrade bedingte Unterschiede weder für den mittleren Diameter und die Inseldichte noch für die prozentuale Flächenbeteiligung bestehen. Es ist deshalb berechtigt, das Kollektiv von 245 Normalfällen als Gesamtheit den übrigen Kollektiven zum Vergleich gegenüberzustellen. Durch die Zusammenfassung eines so großen Kollektives, für das die Maße von insgesamt mehr als 60000 Inselquerschnitten ermittelt worden sind, konnten gleichzeitig Durchschnittswerte errechnet werden, die als repräsentativ für Normalfälle gelten dürfen.

In Tabelle 4 sind die wesentlichen Rechenergebnisse für die zunächst aus dem Gesamtkollektiv ausgegliederten Gruppen zum Vergleich mit den Normwerten wiedergegeben. Es bestätigt sich, daß die Inseldichte schon kurz nach der Geburt rasch abnimmt. Bei den mehr als 3 Tage alt gewordenen Kindern beträgt sie durchschnittlich 503,0 Inseln/cm² gegenüber einem Normwert von 5939, Inseln/cm². Statistisch signifikant ist dieser Unterschied allerdings nicht. Das hängt jedoch damit zusammen, daß bei dem größten Teil der entsprechenden Fälle der Tod zwar nach dem 3., aber auch schon vor dem 10. Lebenstag eingetreten war. Eine wesentliche Änderung des mittleren Diameters oder der prozentualen Flächenbeteiligung der Inseln am Pankreasparenchym tritt durch das Wachstum des Organs in den ersten Lebenswochen nicht ein.

Bei den Fällen von fetaler Erythroblastose läßt sich weder eine Makronesie oder Polynesie noch eine höhere Flächenbeteiligung des Inselgewebes bestätigen.

Signifikante Differenzen bestehen dagegen zwischen den Normwerten und den entsprechenden Werten für die Fälle von Präeklampsie der Mutter. Diese Tatsache deutet auf enge Beziehungen zwischen der Präeklampsie und einer diabetogenen Stoffwechsellage der Mutter hin³.

Trotz der geringen Anzahl der Fälle von manifestem Diabetes, die außerdem eine relativ große Streubreite der Ergebnisse aufweisen, sind die Unterschiede für alle quantitativen Merkmale signifikant. Daraus läßt sich zunächst die Bestätigung ableiten, daß das fetale Pankreas auf eine diabetische Stoffwechsellage

² Herrn Professor Dr. R. ELERT, Direktor der Frauenklinik, und Herrn Professor Dr. G. A. v. HARNACK, Direktor der Kinderklinik der Universität Düsseldorf, sowie Herrn Professor Dr. L. HEROLD, Chefarzt der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Benrath, und Herrn Priv.-Doz. Dr. HUHN, Chefarzt der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des Dominikus-Krankenhauses Heerdt, danken wir für die Erlaubnis, die Krankenblätter auszuwerten.

³ Bei einer der 11 Mütter wurde 4 Monate nach der Geburt des Kindes ein Diabetes mellitus manifest.

Tabelle 4. Vergleich verschiedener Kollektive im bezug auf die quantitativen Merkmale des Inseldapparates

Meßgrößen	Kollektiv	Anzahl der Fälle	Normalkollektiv bis 3 Tage alt	Normalkollektiv älter als 3 Tage	Rh.-Inkomp.	Präeklampsie der Mutter	Diabetes der Mutter
Mittlerer Diameter (μ)	Mittelwert Standardabweichung Standardfehler Spannweite Konfidenz ^a Unterschied zum Normalkollektiv	245	85,6 ± 10,7 ± 0,7 61,6—110,4 84,3—86,9 Normalkollektiv Ø	86,9 ± 11,1 ± 2,9 71,0—103,0 80,8—93,1 Ø	91,4 ± 15,4 ± 3,5 72,6—131,7 84,2—98,6 Ø	115,9 ± 36,4 ± 11,0 78,0—220,5 91,0—140,7 p 0,01	120,5 ± 21,5 ± 7,5 86,8—149,0 103,6—137,5 p 0,01
Maximaler Diameter (μ)	Mittelwert Standardabweichung Standardfehler Spannweite Konfidenz ^a Unterschied zum Normalkollektiv		209,1 ± 60,4 ± 3,8 106,0—528,0 201,0—216,0 Normalkollektiv Ø	201,2 ± 60,5 ± 15,6 128,0—336,0 160,1—242,2 Ø	218,6 ± 77,3 ± 17,3 128,0—416,0 182,3—254,7 Ø	299,7 ± 121,8 ± 36,7 176,0—640,0 247,7—330,0 p 0,05	369,8 ± 124,3 ± 41,2 224,0—576,0 274,2—465,3 p 0,01
Inseldichte (Inseln/cm ²)	Mittelwert Standardabweichung Standardfehler Spannweite Konfidenz ^a Unterschied zum Normalkollektiv		593,9 ± 163,6 ± 10,5 175—1156 574—614 Normalkollektiv Ø	503,8 ± 143,7 ± 37,1 262—792 424—583 Ø	577,6 ± 176,8 ± 39,5 216—812 495—660 Ø	634,7 ± 209,4 ± 61,9 375—1026 496—773 Ø	719,0 ± 99,1 ± 33,0 511—852 642—795 p 0,05
Flächenanteil der Inseln am Pankreas- parenchym (%)	Mittelwert Standardabweichung Standardfehler Spannweite Konfidenz ^a Unterschied zum Normalkollektiv		3,74 ± 1,46 ± 0,09 1,20—7,28 3,56—3,92 Normalkollektiv Ø	3,85 ± 1,86 ± 0,43 1,45—7,20 2,63—4,47 Ø	4,42 ± 2,52 ± 0,56 1,31—12,02 3,23—5,59 Ø	7,37 ± 4,23 ± 1,27 3,04—17,65 4,48—10,25 p 0,05	9,69 ± 3,78 ± 1,26 4,86—15,81 6,79—1260 p 0,001

^a Die Konfidenzintervalle gelten für $p 0,05$.

der Mutter mit Hypertrophie des Inselapparates reagiert. Daß die Hyperplasie ebenfalls eine Rolle spielen kann, läßt sich aus den Zahlenwerten für die Inseldichte ablesen. In Anlehnung an die Zwei Sigma-Grenze würde die *kritische Grenze für die Inseldichte bei 900 Inseln/cm²* liegen. Zur Auffindung von Verdachtsfällen ist sie deshalb kaum geeignet. Selbst die meisten gesicherten Diabetesfälle können bei Berücksichtigung allein dieser Grenze wegen deren zu großer Höhe nicht erfaßt werden.

Unter der Voraussetzung, daß das „Normalkollektiv“ einer Normalverteilung folgt, beträgt die obere sog. Zwei Sigma-Grenze für den mittleren Gesamtdiameter Mittelwert $+1,96 \cdot$ Standardabweichung $= 105 \mu$, d.h., ein dieser Verteilung zugehöriger Fall wird mit (100—2,5%iger) Sicherheit einen mittleren Diameter aufweisen, der die 105μ -Grenze nicht überschreitet. Die entsprechend berechnete untere Zwei Sigma-Grenze für den mittleren Gesamtdiameter des Diabeteskollektives liegt bei 80μ . Es erscheint deshalb die Annahme durchaus gerechtfertigt, daß *Fälle mit einem mittleren Gesamtdiameter von 100μ und mehr* zum überwiegenden Teil pathologisch sind. Bei jedem solcher Fälle besteht deshalb der dringende Verdacht auf eine diabetische Stoffwechsellage der Mutter. Eine derartige Feststellung wäre nicht nur interessant in bezug auf die Beurteilung des Sektionsfalles, sondern vielmehr noch im Hinblick auf eine künftige Schwangerschaftsbetreuung und nicht zuletzt auf die rechtzeitige Erfassung und Beurteilung der Erkrankung der Mutter. Neben dem mittleren Diameter ist bei den Diabetesfällen auch stets der maximale Diameter vergrößert. Die Zwei-Sigma-Grenze liegt für das Normalkollektiv bei $314,5 \mu$. Bei Feststellung eines *maximalen Inseldiameters von 300μ und mehr* besteht demnach ebenso wie bei einem mittleren Diameter von mehr als 100μ dringender Verdacht auf eine diabetische Stoffwechsellage der Mutter.

Da für die Fläche des Inselapparates in Relation zum Pankreasgewebe beim Normal- und Diabeteskollektiv ebenfalls signifikant differente Werte errechnet wurden, kann in gleicher Weise auch *eine kritische obere Grenze für die prozentuale Flächenbeteiligung* angegeben werden. Sie beträgt etwa 6%. Diese Grenze spielt als Suchmethode wegen des großen Arbeitsaufwandes in unserer Methodik jedoch eine untergeordnete Rolle.

Abb. 2 zeigt noch einmal in einer Synopsis die Inseldichte, den mittleren Inseldiameter und die prozentuale Flächenbeteiligung des Inselapparates am Pankreasparenchym bei allen 300 untersuchten Fällen. Dabei ist jeder Fall als Punkt in ein Koordinatensystem eingetragen, in dem auf der Abszisse der mittlere Inseldiameter und auf der Ordinate die Inseldichte abgetragen sind. Die aus beiden Größen jeweils resultierenden prozentualen Flächenanteile sind gleichzeitig als isometrische Flächenperzentilen eingetragen. Rechnerisch besteht zwischen dem zahlenmäßigen Vorkommen konstant großer Inseln und dem zugehörigen prozentualen Flächenanteil eine lineare Abhängigkeit. Dagegen findet sich bei konstant gehaltener Inseldichte eine quadratisch-hyperbolische Funktion für den Zusammenhang zwischen variabel großem Diameter und dem prozentualen Flächenanteil, so daß der mittlere Diameter kein absolutes und direktes Maß für die Menge des sekretorischen Inselepithels darstellt. Er bietet jedoch eine außerordentlich gute Orientierung für die Inselfläche. In die Abbildung wurden die festgesetzten „kritischen Grenzen“ für alle Meßgrößen mit

Tabelle 5. Fälle mit Makroneie und/oder Polynesie

Lfd. Nr.	Sektions- Nr.	Länge (cm)	Gewicht (g)	D_{mges} (μ)	D_{max} (μ)	Dichte (Inseln/ cm 2)	% Fläche	Morphologisch	Klinisch
1.	299/66	58	4500	220,5	608	406	17,65	Eosinophileninfiltrate	Präeklampsie, VI-para
2.	258/64	45	2110	149,0	384	668	12,94	Eosinophileninfiltrate	Diabetes der Mutter
3.	492/67	43	1855	141,2	576	772	15,81	—	Diabetes A der Mutter
4.	766/64	52	2605	140,2	416	748	12,96	—	Diabetes C der Mutter
5.	706/67	47	2604	135,1	640	1003	15,39	multiple Mißbildungen	
6.	544/67	52	3350	131,7	416	786	12,02	Eosinophileninfiltrate, Hydrops IX-Para	
7.	117/65	47	2465	127,7	384	641	9,54	Herz- und NNR-Hypertrophie	Diabetes B der Mutter
8.	1283/65	51	3530	125,3	272	496	6,08	Eosinophileninfiltrate, Charcot-Leyden-Kristalle	—
9.	1495/66	45	3000	122,8	304	775	10,29	Eosinophileninfiltrate, Charcot'-Leyden'-Kristalle	Diabetes C der Mutter
10.	452/66	46	2000	121,2	352	545	7,35	—	schwere Präeklampsie
11.	114/65	38	1310	118,1	288	756	9,45	—	Diabetes B
12.	1028/66	49	2500	117,8	256	591	5,71	—	Foetus dysmaturus
13.	1391/64	33	1900	117,3	288	775	9,14	Hydrops congenitus	familiäre Diabetesbelastung
14.	1397/64	58	4000	116,8	288	558	7,25	Eosinophileninfiltrate	übergewichtige Zwillingsschwangerschaft
15.	438/67	50	3000	116,1	278	705	8,28	fetale Erythroblastose	Diabetes der Mutter
16.	1091/66	52	3265	114,9	288	319	3,39	—	familiäre Diabetesbelastung
17.	91/66	51	3000	114,1	304	664	7,28	makroskopisch hypertrophisches Pankreas	Präeklampsie, VI-para
18.	1352/64	46	3115	112,5	288	1026	11,22	Eosinophileninfiltrate, Hydrops congenitus	Präeklampsie der Mutter
19.	876/64	57	4990	111,6	384	600	6,44	—	Präeklampsie der Mutter
20.	509/67	48	2200	110,9	288	912	9,48	—	Präeklampsie der Mutter
21.	388/66	43	2500	110,4	432	859	9,16	Eosinophileninfiltrate, Mißbildungen	—
22.	429/64	55	3250	110,1	288	710	7,11	—	—

23.	1185/66	47	2670	109,9	320	624	—	—
24.	207/66	50	1550	108,7	256	650	5,55	Eosinophileninfiltrate, Charcot'-Leyden'-Kristalle
25.	1464/64	39	1650	108,6	304	797	7,29	multiple Mißbildungen, Riesenplacenta
26.	1549/65	36	900	108,2	288	498	5,13	—
27.	569/66	45	1800	107,3	224	807	7,30	Placentalinsuffizienz bei schwerer Präeklampsie
28.	942/64	31	650	106,4	272	553	6,22	Frühgeburt
29.	519/64	41	1540	106,4	288	344	3,36	—
30.	94/65	65	6600	106,3	336	540	6,42	2. Frühgeburt der Mutter
31.	680/67	40	1380	106,2	224	784	7,34	—
32.	105/65	43	1400	105,9	336	407	7,55	Mißbildungen, Acidose, Pneumonie
33.	416/64	47	1700	105,6	224	476	4,44	—
34.	792/64	49	2900	103,8	224	730	6,54	schwere Präeklampsie, vorzeitige Placentalösung
35.	1298/65	29	600	103,7	234	414	3,85	—
36.	1027/66	59	4600	103,3	288	792	7,20	multiple Mißbildungen, intrakranielle Blutungen
37.	1398/64	41	1470	102,3	224	801	7,07	unreifer Zwilling
38.	372/64	43	1540	101,3	176	395	3,28	—
39.	519/66	49	2490	101,0	528	512	4,86	Eosinophileninfiltrate, Menigomyelocеле
40.	295/66	37	1070	100,6	240	559	4,47	Eosinophileninfiltrate, Mißbildungen
41.	157/65	54	3740	100,3	256	518	5,16	Eosinophileninfiltrate, Mißbildungen
42.	233/67	33	750	100,0	240	779	5,29	multiple Mißbildungen, Unreife
43.	59/67	50	3050	75,2	202	951	4,27	Mißbildungen
44.	512/67	46	2250	93,9	352	930	7,27	—
45.	524/67	40	1270	87,4	336	903	5,76	—
46.	1019/66	52	3400	95,7	224	891	6,28	Mißbildungen
47.	1078/66	46	2500	98,3	224	812	6,6	—

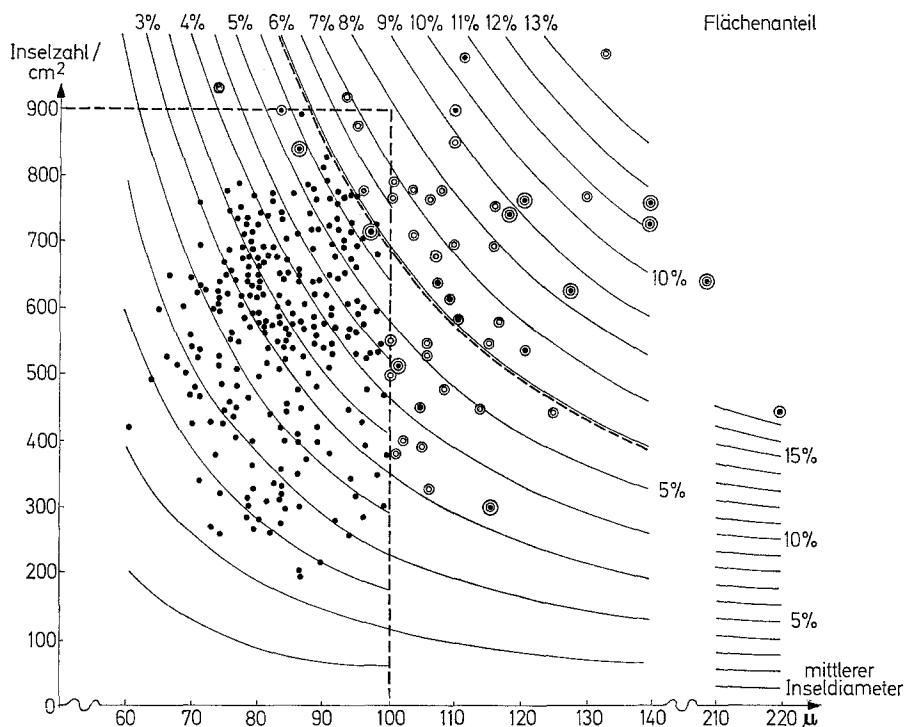


Abb. 2. Dichte, mittlerer Diameter und prozentualer Flächenanteil des Inselgewebes im Pankreas bei 300 frühkindlichen Todesfällen. • Unverdächtig, ○ Verdacht auf Diabetes bei Präeklampsie, ◎ Verdacht auf Diabetes, ◎ manifester Diabetes

Ausnahme des maximalen Durchmessers eingetragen. Es zeigt sich, daß eine praktisch verwertbare „kritische Grenze“ durch die 100 μ -Grenze des mittleren Durchmessers gegeben ist. Durch diese Grenze ist — neben zahlreichen Verdachtsfällen — bis auf 2 Fälle das gesamte Diabeteskollektiv exponiert. Einer der beiden Diabetesfälle liegt mit Dm_{ges} von 98 μ unmittelbar im Grenzbereich⁴. Bei dem letzten Diabetesfall mit einem mittleren Gesamtdurchmesser unter 100 μ handelt es sich um den Schweregrad C, also einen fortgeschrittenen Fall⁵. Die Mutter war durch eine Spezialklinik betreut worden, so daß infolge der guten Einstellung eine kompensatorische Hypertrophie des fetalen Insellapparates nicht zu erwarten war.

Bei einigen wenigen Grenzfällen sind, wie aus der Darstellung oben links zu ersehen ist, die kritische Grenze für die prozentuale Flächenbeteiligung und selbst die für die Inseldichte interessant. Durch diese Grenzen kommen 5 Fälle in den Verdachtsbereich, die unter Berücksichtigung des kritischen Durchmessers allein nicht mehr erfaßt werden können.

Nach den angegebenen Kriterien besteht bei 47 Fällen von insgesamt 300 der Verdacht auf eine diabetische Stoffwechselleid der Mutter. Zu einem großen

⁴ S.-Nr.: 1146/64, Länge 63 cm, Gewicht 5000 g.

⁵ S.-Nr.: 1159/66, Länge 46 cm, Gewicht 3000 g. Geburt nach Einleitung in der 37. Woche, Dm_{ges} 88,8 μ .

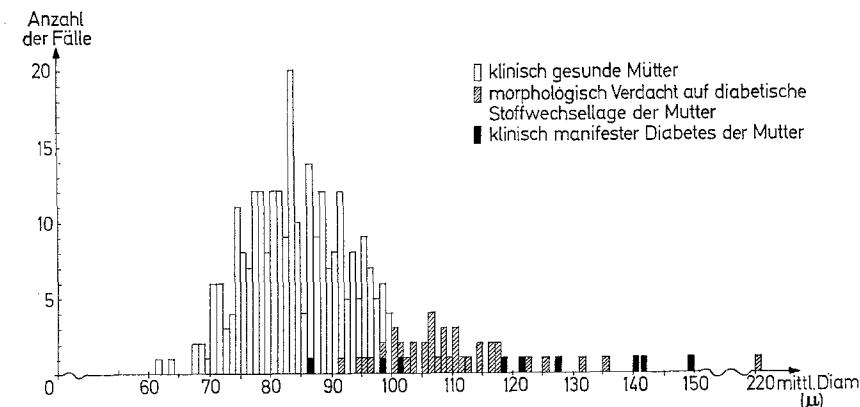
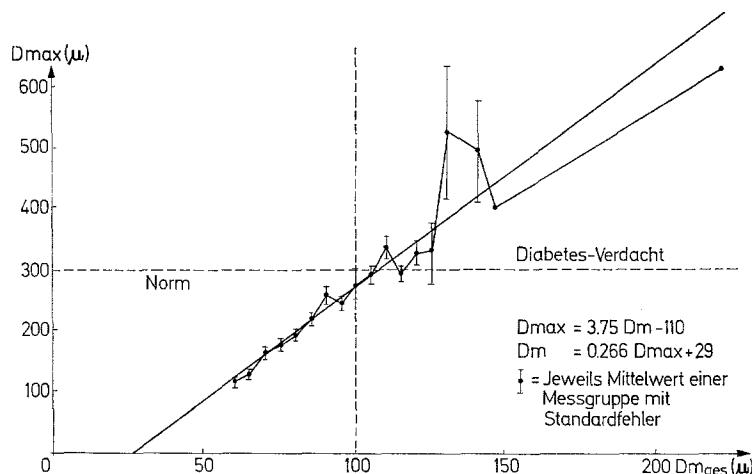


Abb. 3. Verteilung der mittleren Inseldiameter bei 300 frühkindlichen Todesfällen

Abb. 4. Beziehung zwischen mittlerem ($Dm_{ges.}$) und maximalem Inseldiameter (D_{max}) bei 300 Fällen

Teil wird dieser Verdacht noch durch zusätzliche klinische und morphologische Faktoren erhärtet. Nähere Angaben über die Verdachtsfälle sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Abb. 3 veranschaulicht noch einmal den hohen diagnostischen Wert des mittleren Diameters. Abb. 4 zeigt, daß eine regelmäßig lineare Beziehung zwischen dem mittleren und dem maximalen Diameter besteht, dargestalt, daß folgende Näherungsformel gültig ist: $D_{max} = 3,75 \cdot Dm - 110$ bzw. $Dm = 0,266 \cdot D_{max} + 29$. Diese Tatsache legt den Gedanken nahe, daß eine orientierende Suchmethode allein durch die Bestimmung des maximalen Diameters gegeben sein kann.

Diskussion

Ein Vergleich der vorgelegten Normalwerte mit entsprechenden Angaben aus der Literatur zeigt, besonders für die Inseldichte, zum Teil erhebliche Unterschiede. Sie wurde von einigen Autoren (GRAY und FEEMSTER, 1926; SMYTH

u. Mitarb., 1938; OKKELS u. Mitarb., 1938; CARDELL, 1951) wesentlich geringer, von anderen dagegen (WILMS, 1912; SEYFAHRT, 1920; NAKAMURA, 1924; BAYER, 1942) wesentlich größer gefunden. Die Inseldichte ist einer besonders großen Variabilität unterworfen. Deshalb sind kleine Kontrollzahlen, wie sie bei den meisten Untersuchern gefunden werden, mit großer Wahrscheinlichkeit die Ursache für die differierenden Werte. Weitgehende Übereinstimmung besteht nur mit den Ergebnissen von HEYE (1950), ANGYAL (1936) und KLOOS (1956). Die von WILMS bereits 1912 beschriebene, offenbar vom raschen Wachstum des exokrinen Pankreasparenchyms abhängige relative Abnahme der Inseldichte nach der Geburt konnte bestätigt werden.

Die Normwerte für den mittleren Inseldiameter stimmen mit den Werten derjenigen Untersucher überein, die auch die Fälle der Fetalzeit mitberücksichtigt haben (SEYFAHRT, 1920; KLOOS, 1959; SCHULTZE-JENA, 1953). Von den übrigen Untersuchern — mit Ausnahme von ANGYAL (1936) — wurden die Diameternormen zum Teil wesentlich höher eingeschätzt. Auch hier dürfte die Ursache auf der für statistische Erhebungen meist nicht ausreichenden Anzahl der untersuchten Fälle beruhen und vor allem auf der oft geübten Methode des Herausgreifens von 50 beliebigen Inseln.

Wir fanden einen langsam ansteigende Inselzahl pro Flächeneinheit während der Fetalperiode, welcher auch von SEYFAHRT (1926) beschrieben worden ist. Es besteht zwar keine lineare Relation zwischen dem mittleren Diameter und der Inselfläche. Trotzdem ist der mittlere Diameter ein sehr brauchbares relatives Maß für den Anteil des innersekretorischen Gewebes. Während die Inseln normalerweise annähernd kugelige Gebilde darstellen, sind die hypertrophierten Inseln mehr eiförmig und ihre Anschnitte weichen zum Teil von der Kreisform ab. Diese Tatsache lässt sich auch an dem maximalen Diameter ablesen. Trotzdem weist dieser bei einem großen Kollektiv eine auffallend konstante Beziehung zum mittleren Diameter auf. Dadurch wird eine rasche Schätzung möglich, bei der man mittels des maximalen Diameters auf den mittleren Diameter schließen kann. Eine derartige abkürzende Methode wurde zwar schon einmal von BROLIN und HELLMANN (1963) vorgeschlagen, nähere Zahlenangaben als kritische Werte sind jedoch nicht angegeben worden.

Aus den durchgemusterten Gesichtsfeldern und dem gefundenen Inseldiameter wurde der prozentuale Flächenanteil berechnet. Ein kleiner Fehler entsteht hierbei für hypertrophierte Inseln mit exzentrischen Radien, wodurch die Fläche etwas zu hoch kalkuliert wird. Dennoch stimmen die Flächenergebnisse weitgehend mit denen von WOOLF und JACKSON (1957) sowie von NAEYE (1966) überein, die mit der Papierge wichtsmethode bzw. einer der Mineralogie entlehnten Punkttreffermethode erzielt worden sind.

In Anlehnung an die jeweils errechnete Zwei Sigma-Grenze wurde für die Inselzahl, den mittleren Diameter, den maximalen Diameter und die prozentuale Inselfläche eine „kritische Grenze“ angegeben. Eine solche ist in der Flächenangabe weiter gesteckt als bei NAEYE und WOOLF u. JACKSON. Für die übrigen Größen sind derartige Kriterien bisher noch nicht veröffentlicht worden.

Von den kritischen Grenzen kommt wegen des geringen Arbeitsaufwandes und wegen der starken Aussagekraft praktische Bedeutung nur der 100 μ -Grenze des mittleren Diameters und in gewissem Umfang auch der 300 μ -Grenze des

maximalen Diameters zu. Bei fast allen Fällen, die durch diese Grenzen expandiert wurden, ließ sich der Verdacht auf eine diabetische Stoffwechsellage der Mutter durch weitere Kriterien erhärten, insbesondere auch durch gleichzeitig beobachtete morphologische Kriterien wie Eosinophileninfiltrate, Charcot-Leydensche Kristalle, Übergewicht, Hydrops congenitus, Herz- und Nebennierenhyperplasie und Mißbildungen. Bei zwei der ursprünglich als verdächtig angesehenen Fälle⁶ ist inzwischen ein Diabetes mellitus manifest geworden.

Es kann als sicher gelten, daß das dritte Trimenon jeder Schwangerschaft infolge Hypercorticismus über eine Hyperglykämierung des mütterlichen und damit des kindlichen Blutes zu einer diabetogenen Reaktion des kindlichen Inselapparates führt, wenn eine Toleranzverminderung besteht. Nach allen Untersuchungen kann man sich der schon früher von CORNELIA VAN BEEK geäußerten Meinung anschließen, daß die Inselhypertrophie mit seltenen Ausnahmen spezifisch für den Diabetes mellitus und noch mehr für den Prädiabetes ist. Man sollte dehalb so lange eine diabetische Genese annehmen, bis das Gegenteil bewiesen ist.

Unter 11 Fällen von Präeklampsie lag nur einer unterhalb der „kritischen Grenzen“, was auf enge Beziehungen zwischen Gestose und diabetischer Stoffwechsellage hinweist.

Kinder diabetischer Mütter sind nur dann übergewichtig, wenn es die Placentarverhältnisse zulassen und wenn nicht andere Komplikationen eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft bedingen. In solchen Fällen ist der äußere Aspekt der Kinder oft unauffällig. Hier erweist sich die histologische Untersuchung des Pankreas als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel.

Wie KLOOS (1952) festgestellt hat, ist der Zeitpunkt, zu dem ein diabetogener Reiz während der Schwangerschaft wirksam wird, nicht ohne Bedeutung für die formale Genese der Vermehrung des Inselparenchys. Ein frühzeitiger Reiz wirkt sich im Sinne einer Vermehrung der Inselzahl, ein späterer Reiz dagegen im Sinne einer Inselvergrößerung aus. Eine Inselhyperplasie spricht demnach eher für einen fortgeschrittenen Diabetes, eine Inselhypertrophie eher für einen Prädiabetes. Die Anwendung „kritischer Grenzen“, vor allem für die Inseldiameter als Suchmethode, erscheint deshalb gerechtfertigt. Wie groß die Irrtumsquote ist, könnte eventuell durch Nachuntersuchungen entschieden werden. Aber selbst diese geben noch keine absolute Sicherheit, weil sich ein Prädiabetes nach VAN BEEK unter Umständen erst nach 30 Jahren manifestieren kann, oder sich nach VON OLDERHAUSEN überhaupt nicht zu manifestieren braucht.

Literatur

- ANGYAL, F.: Hypertrophie der Langerhansschen Inseln in der Frucht einer zuckerkranken Schwangeren. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **66**, 209—214 (1936).
- ANTONIADES, H. N., P. M. GUNDERSEN, P. M. BEIGELMAN, H. M. PYLE, and J. A. BOGAS: Studies on the state, transport and regulation of insulin in human blood. *Diabetes* **11**, 261—270 (1962).
- ARNDT, H. J., u. H. O. NEUMANN: Untersuchungsmethoden der Bauchspeicheldrüse (inkretorische Anteile). *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*. Hrsg.: E. ABDERHALDEN, Abt. VIII, Teil 1, 2. Hälfte, S. 1681—1709. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1935.

⁶ S.-Nr.: 299/66, S.-Nr.: 1397/64.

- BALLOWITZ, L.: Die fetalen Erythroblastosen und der Rhesusfaktor. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, N.F. **3**, 538—651 (1952).
- BARGMANN, W.: Die Langerhansschen Inseln des Pankreas. In: v. MÖLLENDORF, *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. VI, Teil 2, S. 197—288. Berlin: Springer 1939.
- BAYER, J.: Die Hypertrophie der Pankreasinseln bei Neugeborenen diabetischer Mütter in ihren Beziehungen zu den anderen Regulatoren des Zuckerstoffwechsels. *Virchows Arch. path. Anat.* **308**, 659—675 (1942).
- BEEK, C. VAN: Embryopathia diabetica und die Diagnostik des mütterlichen Diabetes mittels Sektion ihres totgeborenen Kindes. In: NOWAKOWSKI, *Probleme der fetalen Endokrinologie*. (Drittes Symposium der Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Bonn, 1955.) S. 124—129. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- BENECKE, E.: Hyperinsulinismus und Glycogenspeicherung beim Icterus familiaris gravis. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **72**, 401—409 (1939).
- BERLINGER, W.: Der Morbus haemolyticus der Neugeborenen. *Virchows Arch. path. Anat.* **322**, 1—16 (1952).
- BOWIE, M. D., P. B. MULLIGAN, and R. SCHWARTZ: Intravenous glucose tolerance in the normal newborn infant: The effect of a double dose of glucose and insulin. *Pediatrics* **31**, 590—598 (1963).
- BROLIN, S., and B. HELLMAN: New methods for determination of the pancreatic islet volume. *Diabetes* **12**, 62—65 (1963).
- BRUNCK, J.: Zur Pathogenese der Glykogenspeicherkrankheit. *Beitr. path. Anat.* **111**, 445—456 (1951).
- BURSTEIN, R., A. W. BURNS, J. HIRATA, and H. T. BLUMENTHAL: A comparative histological and immunopathological study of the placenta in diabetes and erythroblastosis fetalis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **85**, 66—76 (1963).
- BUSE, M. G., W. J. ROBERTS, and J. BUSE: The role of the human placenta in the transfer and metabolism of insulin. *J. clin. Invest.* **41**, 29—41 (1962).
- CARDELL, B. S.: Hypertrophy and hyperplasia of the pancreatic islands in newborn infants. *J. Path. Bact.* **66**, 335—346 (1953).
- CARLSON, A. J., and F. M. DRENNAN: The control of pancreatic diabetes in pregnancy by the passage of the internal secretion of the pancreas of the fetus to the blood of the mother. *Amer. J. Physiol.* **28**, 391—395 (1911).
- CARRINGTON, E. R.: The effect of maternal prediabetes. *Clin. Obstet. Gynec.* **8**, 911—920 (1960).
- CHESLEY, L. C.: Growth hormone activity in human pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **84**, 1075—1080 (1963).
- CLARK, E.: The number of islands of Langerhans in the human pancreas. *Anat. Anz.* **43**, 81—94 (1913).
- DANCIS, J.: The role of the placenta in fetal survival. *Pediat. Clin. N. Amer.* **12**, 477—492 (1965).
- DISCALUSY, E.: Endocrine functions of the human fetoplacental unit. *Fed. Proc.* **23**, 791—798 (1964).
- DITSCHUNEIT, H.: Der Prädiabetes. (Antrittsvorlesung am 2. 12. 1964.) *Dtsch. med. Wschr.* **90**, 1926—1931 (1965).
- DRISCOLL, S. G.: Pathology and the developing fetus. *Pediat. Clin. N. Amer.* **12**, 493—514 (1965).
- Pathology of pregnancy complicated by Diabetes mellitus. *Med. Clin. N. Amer.* **49**, Teil 4, 1053—1067 (1965).
- K. BENIRSCHKE, and G. W. CURTIS: Neonatal deaths among infants of diabetic mothers. *Amer. J. Dis. Child.* **100**, 818—849 (1960).
- DUBREUIL, G., et ANDÉRODIAS: Ilots de Langerhans giants chez un nouveau-né, issue de mère glycosurique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **83**, 1490—1493 (1920).
- ELERT, R.: Wechselbeziehungen zwischen Placenta, mütterlichen und fetalen Nebennieren. In: *Probleme der fetalen Endokrinologie* (Drittes Symposium der Dtsch. Ges. f. Endokrinologie.) S. 204—211. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

- ENSINCK, J. W., R. J. MAHLER, and J. VALLANCE-OWEN: Antagonism of insulin action on muscle by the albumin-bound 'B' chain of insulin. *Biochem. J.* **94**, 150—159 (1965).
- , and J. VALLANCE-OWEN: Antagonism of insulin by the albumin-bound 'B' chain of insulin. *Amer. Diabetes Assoc., 23rd Annual Meeting*, p. 17 (1963).
- FAJANS, S. S., and J. W. CONN: An approach to the prediction of Diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone. *Diabetes* **3**, 296—304 (1954).
- FARQUHAR, J. W.: The child of the diabetic woman. *Arch. Dis. Childh.* **34**, 76—96 (1959).
- Metabolic changes in the infant of the diabetic mother. *Pediat. Clin. N. Amer.* **12**, 743—764 (1965).
- FEE, B., and W. B. J. WEIL: Body composition of infants of diabetic mothers by direct analysis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **110**, 869—897 (1963).
- FELDMANN, I.: Diabetes intrauterina. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **42**, 435—439 (1928).
- FERNER, H.: Das Inselsystem des Pankreas, S. 9—17, 33, 38—40 u. 47. Stuttgart: Georg Thieme 1952.
- , u. W. STOEKENIUS jr.: Die Cytogenese des Inselsystems beim Menschen. *Z. Zellforsch.* **35**, 147—175 (1950).
- FEYETER, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.
- FREINKEL, N., and C. J. GOODNER: Insulin metabolism and pregnancy. *Arch. intern. Med.* **109**, 235—244 (1962).
- FREYTAG, G.: Histologische und autoradiographische Untersuchungen am Inselsystem der Maus beim Insulin-Antikörper-Diabetes. *Beitr. path. Anat.* **137**, 121—148 (1968).
- GELLIS, S., and D. HSIA: The child of a diabetic mother. *J. Dis. Child.* **1**, 1—41 (1959).
- GEYER, A., et J. STAEFFEN: Cytologie du pancréas endocrine de deux foetus. *Presse méd.* **65**, 1079 (1957).
- GITLIN, D., J. KUMATE, and C. MORALES: On the transport of insulin across the human placenta. *Pediatrics* **35**, 65—69 (1965).
- GITSCH u. O. THALHAMMER: Diabetogene Fetalkrankheit bei Prädiabetes der Schwangeren. *Zbl. Gynäk.* **84**, 1111—1120 (1962).
- GORDON, W. H.: Compensatory hypertrophy and hyperplasia of Islands of Langerhans in utero: Congenital hypoglycaemia due to hyperinsulinism. *Ohio St. med. J.* **32**, 540—553 (1936).
- GRAY, S. H., and L. C. FEEMSTER: Compensatory hypertrophy and hyperplasia of the islands of Langerhans in the pancreas of a child born of a diabetic mother. *Arch. Path.* **1**, 348—355 (1926).
- GRUENWALD, P.: The infant of the diabetic mother: A perinatal mortality conference. *Diabetes* **12**, 268—277 (1963).
- HAIST, R. E.: Factors affecting the islets of Langerhans. *Diabetes* **2**, 295—301 (1953).
- M. EVANS, B. KINASH, F. E. BRYANS, and M. A. ASWORTH: Factors affecting the volume of islets of Langerhans. *Proc. Amer. Diabet. Ass.* **9**, 53—62 (1950).
- HEIBERG, K. A.: Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im Pankreas nebst Darstellungen einer neuen mikroskopischen Messungsmethode. *Anat. Anz.* **29**, 49—60 (1906).
- Das Inselgewebe bei einem neugeborenen Kinde einer zuckerkranken Mutter. *Virchows Arch. path. Anat.* **287**, 629—633 (1933).
- HELWIG, E. B.: Hypertrophy and hyperplasia of islets of Langerhans in infants born of diabetic mothers. *Arch. intern. med.* **65**, 221—239 (1940).
- HERRE, H. D., u. Z. HORKY: Die Mißbildungsfrequenz bei Kindern diabetischer Mütter. *Zbl. Gynäk.* **86**, 758—769 (1964).
- HEYSE, U.: Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der innersekretorischen Regulationsstörung bei Neugeborenen diabetischer Mütter. *Med. Diss. Kiel* (1950).
- HÖRMANN, G.: Schwangerschaft und Geburtsleitung beim Diabetes. *Dtsch. med. Wschr.* **75**, 1741—1744 (1950).
- HUBBEL, J. P., D. M. MUIRHEAD, and I. E. DRORBAUGH: The newborn infant of the diabetic mother. *Med. Clin. N. Amer.* **49**, Teil 4, 1035—1052 (1965).
- HULTQUIST, G. T., I. LINDGREN, and J. B. DALGAARD: Congenitale Hyperplasie der Langerhansschen Inseln mit Vermehrung der β -Zellen bei Kindern diabetischer Mütter. *Nord. Med.* **31**, 1841—1864 (1946).

- JACKSON, W. P. U.: Concept of diabetes. *Lancet* **1955** II, 625—631.
- KADE, H., u. H. DIETEL: Die Prognose der Schwangerschaft bei prädiabetischen und diabetischen Schwangerschaften. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 673—675 (1952).
- KLOOS, K.: Zur Pathologie der Feten und Neugeborenen diabetischer Mütter. *Virchows Arch. path. Anat.* **321**, 177—227 (1952).
- KNICK, B.: Diabetes-Diagnostik. (Definitionen und Klassifikation des Diabetes mellitus.) *Studienreihe Boehringer* (1967).
- KOMROWER, G.: Blood sugar levels in babies born of diabetic mothers. *Arch. Dis. Child.* **29**, 28—33 (1954).
- LACY, P. E., P. H. WRIGHT, and J. L. SILVERMAN: Eosinophilic infiltration in the pancreas of rats injected with anti-insulin serum. *Fed. Proc.* **22**, 60—63 (1963).
- LEVITZ, M., and J. DANCIS: Transfer of steroids between mother and fetus. *Clin. Obstet. Gynec.* **6**, 61—75 (1963).
- LIEBEGOTT, G.: Zur Pathogenese des Hydrops congenitus. *Beitr. path. Anat.* **101**, 319—333 (1938).
- Aussprache im Anschluß an das Referat von H. U. ZOLLINGER. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **40**, 22—53 (1956).
- MAYER, J. B.: Kinder diabetischer Mütter. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **4**, 368—391 (1953).
- I. SCHIEFER u. R. KNEIP: Diabetische Stoffwechselstörung bei Schwangeren als Ursache von Enzephalopathien beim Kind. *Münch. med. Wschr.* **109**, 2405—2407 (1967).
- MCKAYDG, K., BENIRSCHKE, and G. W. CURTIS: Infants of diabetic mothers: Histological and histochemical observations on pancreas. *Obstet. Gynec.* **2**, 133—138 (VIII, 1953).
- MESTWERDT, G.: Prädabetes und Fräherfassung des Diabetes. In: *Fortschritte der Diabetesforschung* (1963), S. 154—162. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- MILLER, H. C., R. D. JOHNSON, and S. H. DURLACHER: Comparison of infants with erythroblastosis fetalis with those born to diabetic mothers. *J. Pediat.* **24**, 603—615 (1944).
- , and H. M. WILSON: Macrosomia, cardiac hypertrophy, erythroblastosis and hyperplasia of the islands of Langerhans in infants born to diabetic mothers. *J. Pediat.* **23**, 251—266 (1943).
- NAEYE, R. L.: Infants of diabetic mothers: A quantitative morphologic study. *Pediatrics* **35**, 980—988 (1965).
- SIMS, WELSH, and GRAY: Newborn organ abnormalities. (A guide to abnormal maternal glucose metabolism.) *Arch. Path.* **81** 6—16 (1966).
- NAKAMURA, N.: Untersuchungen über das Pankreas bei Foeten, Neugeborenen und Kindern im Pubertätsalter. *Virchows Arch. path. Anat.* **253**, 286—349 (1924).
- NAVRATIL, E.: Diabetes und Schwangerschaft. *Med. Klin.* **45**, 1193—1203 (1950).
- NEUBEET, K.: Bau und Entwicklung des menschlichen Pankreas. *Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org.* **111**, 1, 29—118 (1927).
- NEUWEILER: Über den diaplacentaren Stoffaustausch. *Schweiz. med. Wschr.* **78**, 53—56 (1948).
- OAKLEY, W., and N. PEEL: Pregnancy and diabetes. Introductory papers 12. *Brit. Congr. of Obstet. Gynec. London. Brit. med. J.* **1949**, 16, 150—159.
- OLDERSHAUSEN, H. F. von: Diabetes mellitus. In: von GROSS und JAHN, *Lehrbuch der Inneren Medizin*, S. 787—828. Stuttgart: Schattauer 1966.
- OKKELS, H., u. E. BRANDSTRUP: Untersuchungen über die Schilddrüse. X. Pankreas, Hypophyse und Schilddrüse bei Kindern diabetischer Mütter. *Acta path. microbiol. scand.* **15**, 268—284 (1938).
- OPPE, E. L.: On the histology of islands of Langerhans of the pancreas. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **11**, 205—217 (1900).
- PEARCE, R. W.: The development of the islands of Langerhans in the human embryo. *Amer. J. Anat.* **2**, 445—453 (1903).
- PEDERSEN, J.: Diabetes and pregnancy. Blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. Copenhagen: Danish Science Press, Ltd. 1952.
- , and E. BRANDSTRUP: Foetal mortality in pregnant diabetics. *Lancet* **1956** I, 607—610.
- , and M. OSLER: Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers. *Dan. med. Bull.* **4**, 78—83 (1961).

- PINKERTON, J. H. M.: The placenta bed arterioles in diabetes. *Proc. roy. Soc. Med.* **56**, 1021—1022 (1963).
- RABINOWITZ, D., and K. L. ZIERLER: A metabolic regulation device based on the action of human growth hormone and of insulin, singly and together on the human forearm. *Nature (Lond.)* **199**, 913—915 (1963).
- REEH, K.: Zur Pathogenese der Inselhyperplasie beim Neugeborenen. *Med. Diss. München* (1960).
- ROBB, P.: The development of the islands of Langerhans in the human fetus. *Quart. J. exp. Physiol.* **46**, 335—343 (1961).
- RUSNAK, S. L., and S. G. DRISCOLL: Congenital spinal abnormalities in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* **35**, 989—995 (1965).
- SANGER, F. E., O. P. THOMPSON, and RUTH KITAI: The amide groups of insulin. *Biochem. J.* **59**, 509—518 (1954).
- SAUERBECK, E.: Die Langerhansschen Inseln im normalen und kranken Pankreas des Menschen, insbesondere bei Diabetes mellitus. *Virchows Arch. path. Anat.* **177**, Suppl. S. 1—123 (1904).
- SCHNEIDER, M.: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, S. 363. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- SCHULITZ-E-JENA: Das Quantitative und Qualitative Inselbild menschlicher Feten und Neugeborener. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 653—663 (1953).
- SEIFERT, G.: Zur Orthologie und Pathologie des Qualitativen Inselzellbildes. *Virchows Arch. path. Anat.* **325**, 379—396 (1954).
- Die Pathologie des kindlichen Pankreas, S. 109—111. Leipzig: VEB Georg Thieme 1956.
- Die pathologische Morphologie der Langerhansschen Inseln, besonders beim Diabetes mellitus des Menschen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **42**, 50—85, 75 (1959).
- SEYFAHRT, C.: Neue Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas und ihrer Beziehung zum Diabetes mellitus, S. 10, 11, 23, 30. Jena: Gustav Fischer 1920.
- SILVERMAN, J. L.: Eosinophile infiltration in the pancreas of infants of diabetic mothers. A clinicopathological study. *Diabetes* **12**, 528—537 (1963).
- SINDRAM, I. S.: Diabetes and pregnancy. *Ref. Excerpta med. (Amst.)* **7**, 446—451 (1953).
- SMYTH, F. S., and M. B. OLNEY: Diabetes and pregnancy on offspring with pathologic report. *J. Pediat.* **13**, 772—786 (1938).
- SPELLACY, W. N., and F. C. GOETZ: Insulin antibodies in pregnancy. *Lancet* **1963 II**, 222—224.
- — B. Z. GREENBERG, and J. ELLS: Human placental gradient for plasma insulin and blood glucose. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **90**, 753—757 (1964).
- STIMMLER, L., J. BRAZIE, and O'BRIEN: Plasma-insulin levels in the newborn infants of normal and diabetic mothers. *Lancet* **1964 I**, 137—138.
- SUSMAN, W.: Quantitative variations of pancreatic islet tissue in mixed series of cases. *J. clin. Endocr.* **2**, 97—106 (1941).
- TERBRÜGGEN, A.: Untersuchungen über Inselapparat und Inseladenome, insbesondere über die Zelltypen bei Diabetes mellitus und Spontanhypoglykämie. *Virchows Arch. path. Anat.* **315**, 407—460 (1948).
- VALLANCE-OWEN, J.: Insulin antagonists and inhibitors. *Advances in metabolic disorders*, p. 191—215. New York and London: Academic Press 1964.
- , and M. D. LILLEY: an insulin antagonist associated with plasma-albumin. *Lancet* **1961 I**, 804—806.
- — Insulin antagonism in the plasma-albumin of obese diabetics and prediabetics. *Lancet* **1961 I**, 806—807.
- VERNE, J.: Polynésie et macronésie Langerhansiennes. *Ann. Endocr. (Paris)* **7**, 57—70 (1946).
- VILLEÉ, C. A.: Regulation of blood glucose in the human fetus. *J. appl. Physiol.* **5**, 437—444 (1953).
- The placenta and fetal membranes, p. 213. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1960.
- WHITE, P.: Pregnancy complicating diabetes. In: *The treatment of diabetes mellitus by JOSLIN, WHITE, MARBE, BAILY*. Philadelphia: Lea Febiger 1949.

- WILMS, C.: Die Langerhansschen Inseln des kindlichen Pankreas mit besonderer Berücksichtigung ihrer Zahl. Med. Diss. Bonn (1912).
- WITTELS, B.: Myocardial glycogen in the fetus, infant and child. Arch. Path. **75**, 127—138 (1963).
- WOLFF, J.: Die fetalen Erythroblastenkrankheiten als Ausdruck funktioneller Unreife. Ergeb. inn. Med. Kinderheilk. **60**, 72—136 (1941).
- WOLFF-HEIDEGGER, G.: Experimentelle Studien zur Genese der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. **135**, 114—135 (1936).
- WOOLF, N., and W. P. U. JACKSON: Maternal prediabetes and the foetal pancreas. J. Path. Bact. **74**, 223—226 (1957).
- World Health organization: Technical Rep. Ser. **6**, 310. Zit. nach KNICK (1965).
- WORM, M.: Diabetes und Schwangerschaft. Berlin: Akademie-Verlag 1959.
- ZACKS, S. I., and A. S. BLAZAR: Chorionic villi in normal pregnancy, pre-eclamptic toxæmia, erythroblastosis and Diabetes mellitus. Alight and electronmicroscope study. Obstet. Gynec. **22**, 149—153 (1963).
- ZOLLINGER, U.: Die pathologische Anatomie der Erythroblastose. (Morbus haemolyticus neonatorum.) Verh. dtsch. Ges. Path. **40**, 22—40 (1956).

Dr. HORST MÜNTEFERING
Pathologisches Inst. d. Univ. Düsseldorf
4000 Düsseldorf, Moorenstr. 5