

(Aus der Anatomischen Anstalt der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. *Max Clara*].)

Beiträge zur Histobiologie der Langerhansschen Inseln des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Silberzellen und ihrer Beziehung zum Pankreasdiabetes.

Von

Helmut Ferner.

Mit 24 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Januar 1942.)

Inhalt.

I. Einleitung. S. 87. — II. Werkstoff und Untersuchungsmethoden. S. 89. — III. Die Zellarten in den *Langerhansschen* Inseln des Menschen. S. 92. — IV. Die sog. „Silberzellen“ im Pankreas des Menschen beim Keimling, Kind und Erwachsenen. S. 94. — V. Die Vitamin C-Reaktion an den *Langerhansschen* Inseln. S. 106. — VI. Die „Silberzellen“ bei Zuständen langdauernder herabgesetzter Inselstätigkeit, Hunger und Inanition. S. 110. — VII. Der Pankreasdiabetes. S. 113. — VIII. Ein Fall von Inselreichtum (Polynesie) mit Rieseninseln bei einem einen Tag alten Kinde. S. 129. — IX. Beobachtungen über bauliche Besonderheiten an den kleinen Arterien im Pankreas des Menschen. S. 131. — X. Zusammenfassung. S. 132. — XI. Schrifttum.

I. Einleitung.

Die grundlegende Erkenntnis, daß die Bauchspeicheldrüse ein lebenswichtiges Organ im Hinblick auf den Zuckerstoffwechsel des Organismus darstellt, ist verhältnismäßig alt, aber erst durch die Entdeckung der „intertubulären Zellhaufen“ durch *Langerhans* (1869) und die folgende vorbildliche Zusammenarbeit der morphologischen und experimentellen Forschung auch wissenschaftlich gesichert worden.

Nachdem schon *Cowley* (1788) und *Bouchardat* (1851)¹ auf Grund von Obduktionsbefunden die Ursache des Diabetes mellitus im Pankreas vermutet hatten, gelang es *v. Mering* und *Minkowski* (1889), bei Hunden durch Exstirpation des Pankreas die Erscheinungen eines schweren Diabetes mit Hyperglykämie, Glykosurie, Polyurie, Polydipsie, Polyphagie und schließlich tödlicher Abmagerung zu erzeugen. Weitere Versuche von *Minkowsky* (1892) und bald nachher von *Hédon* (1892) führten dann zu der Erkenntnis, daß die Ursache für das Auftreten des Pankreasdiabetes nicht der Ausfall der äußeren Sekretion, sondern das Fehlen einer bislang unbekannt inneren Sekretion ist. *Laguesse* (1893) stellte als erster die Hypothese auf, daß nicht die Drüsenendstücke, sondern die *Langerhansschen* Inseln als Sitz dieser inneren Sekretion anzusehen seien.

¹ Siehe *Hédon, E.*: Arch. internat. Méd. expér. 3 (1891).

Im Jahre 1922 haben dann *Banting* und *Best* als erste das Insulin dargestellt. Mit dieser Entdeckung war der endgültige Beweis erbracht, daß das den Zuckerstoffwechsel regelnde Hormon des Pankreas aus den *Langerhansschen* Inseln stammt.

Es sollte jedoch nicht vergessen werden, daß schon 14 Jahre vorher *Zuelzer* (1908) ein wirksames Pankreaspräparat hergestellt hatte, das den Zustand pankreasdiabetischer Hunde stark zu verbessern vermochte und sogar hypoglykämische Krämpfe hervorzurufen vermochte.

Ließen alle diese Versuche und die Darstellung des Insulin bald keinen Zweifel mehr, daß beim Pankreasdiabetes die *Langerhansschen* Inseln bzw. ihr Versagen der Grund für die Hyperglykämie und alle sich daraus ergebenden Folgen sind, die in ihrer Gesamtheit die Zuckerkrankheit ausmachen, so waren die *histologischen Befunde*, die bei dieser Krankheit an den *Langerhansschen* Inseln erhoben werden konnten, in vielen schweren und schwersten Fällen geradezu *enttäuschend gering*. Viele leugneten daher überhaupt, daß auch bei den schwersten Fällen von Diabetes an den Inseln Veränderungen spezifischer Art gefunden werden könnten. Gerade die häufig tödlich ausgehenden Fälle von jugendlichem Diabetes zeigten völlig normale, oft sogar vermehrte und vergrößerte *Langerhanssche* Inseln. In solchen Fällen des Fehlens jeglicher spezifischer Veränderungen an den Inseln sah man sich gezwungen, die Flucht zur „zahlenmäßigen Verminderung“ der Inseln zu nehmen. So schreibt z. B. *Kraus* (1929) zusammenfassend: „Die Verminderung der Größe und der Zahl der Inseln stellt die allerhäufigste Veränderung beim Diabetes dar.“ Abgesehen von den methodischen Schwierigkeiten einer exakten Feststellung der zahlenmäßigen Verminderung und der Volumsabnahme der Inseln, die auch bei einer größeren Anzahl von Schnitten nicht zutreffend geschätzt werden können, sprach gegen diese Auffassung auch die Tatsache, daß mehr als vier Fünftel des ganzen Pankreas entfernt werden können, ohne daß eine Zuckerkrankheit auftritt (*Allen* 1913).

Während dieser Jahrzehnte hat die Erforschung des Feinbaues der normalen *Langerhansschen* Inseln wesentliche Fortschritte zu verzeichnen gehabt.

Lane (1907, 1908) hat zuerst beim Meerschweinchen mit Hilfe einer eigens dazu ausgearbeiteten Methode in den *Langerhansschen* Inseln zwei verschiedene Zellformen, die A-Zellen und die B-Zellen (auch als α -Zellen und β -Zellen bezeichnet) beschrieben, die sich durch Verschiedenheiten ihrer Zellkerne und vor allem durch eine verschiedene Färbbarkeit ihrer Granulierung unterscheiden.

Wegen des verschiedenen Verhaltens der Granula gegenüber bestimmten Fixationsmethoden zieht *Lane* (1907) den Schluß, die Körnchen seien chemisch verschiedene Substanzen.

Bensley (1911) vermochte beim Meerschweinchen beide Zellarten durch besondere Fixation und Färbung mit Genthianaviolett-Säurefuchsin gleichzeitig so hervorzuheben, daß die B-Zellen violett, die Granula der A-Zellen rot gefärbt wurden. Da deren Darstellung auch an überlebenden Zellen des Meerschweinchen mit Janusgrün gelang, wird damit ein weiterer Beweis geliefert, daß es sich um präformierte Granula handelt. Außer diesen beiden granulierten Formen hat

Bensley beim Meerschweinchen noch eine dritte ungranulierte Form (clear cells oder C-Zelle) beschrieben.

Die durch die genannten Untersucher erhobenen Befunde sind heute allgemein anerkannt (vgl. *Bargmann* 1939), haben aber bislang die Erforschung der pathologischen Veränderungen am Inselapparat nicht befruchtet, was in der Hauptsache wohl darin begründet liegt, daß die verschiedenen Zellarten nur bei Verwendung von ganz frisch, d. h. unmittelbar nach dem Tode fixierten Werkstoff nachgewiesen werden können, während das Sektionsmaterial wegen der mehr oder weniger weit fortgeschrittenen Autolyse für derartige Untersuchungen nicht verwendbar ist.

In dem umfangreichen Schrifttum, das über die Histologie der *Langerhansschen* Inseln bei der Zuckerkrankheit existiert, ist daher auch nur von einigen wenigen Untersuchern im Tierversuch versucht worden, Beziehungen zwischen den verschiedenen Zellarten des Inselapparates und den Störungen des Kohlehydratstoffwechsels aufzudecken (*Homan* 1914, *Allen* 1922, *Martin* 1922). Diesen Anfängen ist indessen ebenso wie den Untersuchungen über den jugendlichen Diabetes und die Inselregeneration ein wirklich überzeugendes Ergebnis versagt geblieben.

In der vorliegenden Arbeit will ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen über das Verhalten der *Langerhansschen* Inseln beim Pankreasdiabetes und anderen Zuständen herabgesetzter Inselstätigkeit in Hinblick auf die unterschiedlichen Zellarten in den Inseln darstellen und hoffe damit den Nachweis erbringen zu können, daß bei *vielen Diabetesfällen und vor allem beim jugendlichen, die Inseln morphologisch faßbare Veränderungen im Sinne einer Verschiebung des Zellbildes erkennen lassen.*

Dieser Nachweis gelingt besonders eindeutig in allen jenen Fällen, in denen die Inseln nicht nur keine Verminderung und Verkleinerung, sondern eine Vergrößerung und Vermehrung aufweisen.

II. Werkstoff und Untersuchungsmethoden.

Der für meine Untersuchungen benutzte Werkstoff bezieht sich auf die Bauchspeicheldrüsen von 17 Kindern (5 Neugeborene und 12 Kinder bis zum 4. Lebensjahr), 11 Hingerichteten (10 ♂, 1 ♀) im Alter von 18 bis 64 Jahren, und von 28 Diabetikern im Alter von 49—66 Jahren, die zum Teil im Coma diabeticum gestorben waren. Die Bauchspeicheldrüsen der Hingerichteten waren unmittelbar p.m. fixiert worden. Von den 28 diabetischen Bauchspeicheldrüsen mußten 11 wegen zu starker postmortaler Veränderungen oder zu starker Lipomatose ausgeschieden werden; als besonders wertvoll erwies sich wegen frühzeitiger Fixierung (4 Stunden p.m.) das Pankreas eines 4jährigen diabetischen Kindes, das an schwerem jugendlichem Diabetes zugrunde gegangen war, sowie das eines 13jährigen diabetischen Mädchens. Als direktes Vergleichsobjekt für das 4jährige Diabeteskind diente ein ungefähr gleichaltriges, nichtdiabetisches Kind, das an einer akuten Meningitis verstorben war, so daß eine besondere Veränderung des Inselapparates durch etwaiges langdauerndes Siechtum bei diesem nicht zu erwarten war.

Als Fixierungsmittel wurden Formol und formolhaltige Flüssigkeiten verwendet, doch wurden immer auch Teile des Organs nach *Bouin*, *Zenker*, *Susa* und *Wiesel* fixiert.

Für meine Untersuchungen hat sich die Tatsache als besonders wesentlich erwiesen, daß ein Teil der Inselzellen durch Silberimprägnationsmethoden, wie sie sonst zur Darstellung der Neurofibrillen in Anwendung kommen, in besonders deutlicher Weise kenntlich gemacht werden kann. Die Methode zur Darstellung dieser „Silberzellen“ gelingt aber nur nach Fixierung in Formol oder formolhaltigen Flüssigkeiten und wurde an Gefrierschnitten und Celloidinschnitten nach dem Verfahren von *Gros-Schultze* durchgeführt.

Frühere Erfahrungen (vgl. *Ferner* 1938) haben gezeigt, daß nach Einbettung in Paraffin und Gelatine die Silberreduktion nicht mehr gelingt¹.

Ausgezeichnete Resultate hat mir auch die Stückversilberung nach *Agduhr* ergeben.

Es mag bereits hier die ausdrückliche Feststellung Platz finden, daß die mit den genannten Versilberungsmethoden dargestellten Granula in keiner Weise spezifisch sind; mit diesen Methoden können vielmehr Zellkörnclungen in sehr verschiedenen Organen (melanotisches Pigment in Bindegewebszellen, Pigment in Ganglienzellen, granuliertc Zellen in inkretorischen Drüsen, z. B. in Hypophyse, Epithelkörperchen, *Langerhansschen* Inseln, ja sogar Schleimzellen, die sich in einem bestimmten Zustand befinden [*Clara* 1940] u. a.) erfaßt werden.

Die vorliegenden Beobachtungen beziehen sich daher ausschließlich auf die „Silberzellen“ im Pankreas; die gewonnenen Ergebnisse können nicht auf versilberbare Zellen in anderen Organen, wie beispielsweise in den gallenableitenden Wegen übertragen werden.

Zum Unterschied von der *Masson-Hamperschen* Versilberungsmethode zur Darstellung der basalkörnigten Zellen (vgl. *Clara* 1933) und ebenso der von *Giroud* und *Leblond* angegebenen Methode zum histotopochemischen Nachweis von Vitamin C, beruht der positive Ausfall der *Gros-Schultzeschen* Reaktion nicht auf einer Reduktion des Silbers aus der ammoniakalischen Silbernitratlösung durch die Zellgranula selbst, sondern wird erst durch die Behandlung mit Formol ermöglicht.

Manchmal gelingt es übrigens auch, die Silberzellen ohne Formolbad darzustellen; der Schnitt kommt aus dem Silbernitrat direkt in die ammoniakalische Silbernitratlösung. Ob dabei alle Zellen, die mit Anwendung des Formolbades in Erscheinung getreten wären, oder nur weniger dargestellt werden, kann ich vorläufig noch nicht mit Sicherheit

¹ Nach *Zeiger* (1939) ist der verschiedene Ausfall der Versilberung in den verschiedenen Einbettungsmitteln auf die durch die verschiedenartige Nachbehandlung erzeugten unterschiedlichen Bedingungen für die Keimbildung und Verstärkung zurückzuführen. Daß an Celloidinschnitten eine gleichmäßige Versilberung und ein vermindertes Mitfärben des Gewebes auftritt, führt er auf eine Verzögerung der Diffusion in diesem Milieu und ihre Auswirkung auf die Keimbildung und Gradation zurück.

sagen, ich habe aber den Eindruck, als ob die Zahl der auf diese Weise versilberten Zellen kleiner ist als bei Einhaltung der Originalmethode.

Die Behauptung *Hamperls* (1932), daß die *Gros-Schultzesche* Versilberung je nach Dauer der Versilberung bald mehr, bald weniger Zellen darstelle, kann ich für die Silberzellen im Pankreas nicht bestätigen; bei zu lange durchgeführter Versilberung werden sukzessive die Kerne, das Bindegewebe und schließlich der ganze Schnitt schwarz, jedoch sind, wenn überhaupt eine Reduktion des Silbers eintritt, die schwarzen Körnchen immer in derselben Anzahl von Zellen, einmal zarter, einmal klumpiger und deutlicher vorhanden. Sie tritt in Zellen, die nicht granuliert sind, niemals ein.

Nach meinen Erfahrungen muß die *Gros-Schultzesche* Methode trotz einer gewissen Launenhaftigkeit, die sie mit allen ähnlichen Silbermethoden teilt, als die Methode der Wahl zur Darstellung der Silberzellen im Pankreas und damit der A-Zellen in den Inseln bezeichnet werden (vgl. S. 94).

Ihre Vorteile sind:

1. die Einfachheit und Raschheit ihrer Ausführung,
2. die Anwendung von Gefrierschnitten, bei denen sie sogar besonders sicher gelingt,
3. die Anwendbarkeit an Sektionsmaterial, soweit dies überhaupt für histologische Zwecke noch brauchbar ist,
4. die Prägnanz in der Darstellung der Silberzellen, welche von keiner anderen Färbemethode auch nur annähernd erreicht wird.

Den einzigen Nachteil stellt abgesehen von der bereits erwähnten, bei einiger Erfahrung aber durchaus erträglichen Launenhaftigkeit eigentlich nur die Unmöglichkeit der Versilberung von Paraffinschnitten dar.

Neben den Versilberungsmethoden habe ich die einfache Hämalaun-Erythrosinfärbung, die *Heidenhainsche* Eisenhämatoxylinfärbung und die Azanfärbung in Anwendung gebracht; die Eisenhämatoxylinmethode färbt die Granula in den Silberzellen braunschwarz, die Azanmethode je nach Fixierung orange gelb bis braunrot. Manchmal gelingt es auch am Hämalaun-Erythrosin-Schnitt, der lange mit Erythrosin behandelt worden ist, und entsprechend differenziert wurde, neben den hellen homogenen B-Zellen einige wenige rotgefärbte Zellen darzustellen.

Die Gitterfasern wurden nach der Methode von *Pap* imprägniert, als Vitamin C-Reaktion wurde die *Giroudsche* Methode nach den Angaben von *Tonutti* (1940) angewandt.

Zum Vergleich meiner eigenen Präparate konnte ich ferner noch die zahlreichen, nach den verschiedensten Methoden gefärbten Schnitte aus der Sammlung von Herrn Prof. Dr. *Clara* benutzen.

III. Die Zellarten in den Langerhansschen Inseln des Menschen.

a) Die Inseln des erwachsenen Menschen.

Beim Menschen werden heute in den Inseln 3 Zellformen beschrieben, die bei frisch fixierten Organen am einfachsten und schnellsten mit der Azanfärbung zur Darstellung gebracht werden können.

Das weitaus größte Kontigent aller Inselzellen bilden an den normalen Inseln des Erwachsenen die B-Zellen, die daher oft auch als Inselzellen schlechthin betrachtet zu werden pflegen. Sie haben einen runden, mäßig chromatinreichen Kern und ein blaßgelbliches Protoplasma, das ganz feine, an der Grenze der Sichtbarkeit liegende graue Granula enthalten kann oder eine leicht vakuoläre Struktur zeigt.

Die zweite Zellart, die A-Zellen, kommen in viel geringerer Zahl vor, am Schnitt einer mittelgroßen Insel kann man immer nur einige wenige zählen. Sie haben meist einen mehr ovalen, chromatinreicheren Kern, der Zelleib enthält verhältnismäßig große, bei Azanfärbung goldgelbe Granula, die aber kleiner als die Zymogenkörnchen des exokrinen Parenchyms sind. Die A-Zellen liegen mit Vorliebe am Rande der Insel oder an den Capillaren, an die sie sich oft mit verbreiteter Basis anschmiegen, ihre Granula lassen sich mit Silbermethoden darstellen (vgl. Abb. 13 A).

Die 3. Zellform in den Inseln des Menschen, die D-Zelle zeigt bei Azanfärbung ein blau gefärbtes Zytoplasma, das homogen oder mit blauen Granula erfüllt ist. Da sie bei Menschen sehr selten ist und auch dann immer nur als einzelne Zelle auftritt, ohne daß es möglich wäre, in den meisten Inseln überhaupt nur eine einzige zu finden, ist ihr funktionell wohl kaum eine besondere Rolle zuzuschreiben. Allem Anschein nach stellt sie vielmehr eine zugrunde gehende Zellform dar, wofür auch der meist verdichtete Kern und die oft zu beobachtende geknitterte Kernmembran sprechen. Ob sie direkt aus der B-Zelle oder auf dem Wege über die A-Zelle entsteht, ist nicht bekannt.

Die C-Zelle kommt beim Menschen nicht vor, sie ist nur von *Bensley* (1911) beim Meerschweinchen als ungranulierte Zelle beschrieben, scheint auch nur bei diesem allein vorzukommen, denn *Thomas* (1935/36, 1937), der die Inseln zahlreicher Säuger untersuchte, findet dieselben nur aus A-, B- und D-Zellen bestehend.

b) Die Inseln beim menschlichen Keimling, Neugeborenen und Kleinkind.

In den Inseln menschlicher Embryonen des 4. und 5. Monats können nach *Neubert* (1927) „trübe“, mit Granula beladene Zellen (bei Azanfärbung rote Granula) und „helle“ Zellen unterschieden werden. In den hellen Zellen sieht *Neubert* die histophysiologisch ausdifferenzierten Elemente, die mit den B-Zellen des Erwachsenen identisch sind.

Die trüben Zellen entsprechen offenbar den bereits von *Laguesse* (1905) beobachteten „cellules troubles“ und den „azidophilen peripheren

Inselzellen“ von *Weichselbaum* und *Kyrle* (1909). Sie sollen nach *Neubert* in den Inseln des Erwachsenen nicht mehr vorkommen, während *Ukai* (1926) angibt, daß sie bei Regeneration von Inselgewebe im Pankreas auch des Erwachsenen auftreten.

Nach meinen eigenen Beobachtungen kann man zu Beginn der Inselentwicklung bis hinein in die 2. Hälfte der Schwangerschaft überhaupt nur eine einzige Zellart in den Inseln der menschlichen Keimlinge finden; ihr spärliches Protoplasma färbt sich mit Eosin intensiv rot und erscheint bei Azanfärbung mit dichten roten bis braunroten Granula erfüllt, welche sich bei Anwendung bestimmter Silbermethoden elektiv darstellen lassen (s. S. 94f.). Es kann nicht zweifelhaft sein, daß diese Zellen mit den „trüben“ Zellen des Schrifttums identisch sind.

Erst mit der Ausbildung eines reifen Inselkerns, der frühestens bei Keimlingen von 25—30 cm Länge beobachtet wird, können auch beim Keimling und später beim Neugeborenen und Kleinkind in den Inseln deutlich zwei Zellformen unterschieden werden, nämlich „helle“ im Zentrum der Inseln, die den B-Zellen des Erwachsenen gleichen, und granuliert, „trübe“ Zellen an der Peripherie der Inseln. Auch auf diesem Stadium sind die peripheren Zellen durch die Versilberbarkeit ihrer Granula ausgezeichnet (*Ferner* 1938).

Im Zentrum der bereits größeren und konfigurierten Inseln des Keimlings und Neugeborenen findet man später immer große helle Zellen, die, wie gesagt, den B-Zellen des Erwachsenen entsprechen. Sie haben einen großen runden, mäßig chromatinreichen Kern und im graugelblichen Protoplasma ganz feine, staubartige Granula. Häufig kann man noch sehen, daß das Protoplasma darüber hinaus noch einige wenige, große rotbraune Granula enthält, die anzeigen, daß sie aus der anschließend zu beschreibenden Zellart entstanden sind.

Diese B-Zellen können mit den zentroazinären Zellen des Gangsystems kaum verwechselt werden, da letztere ein ganz wasserklares ungranuliertes Protoplasma und längliche Kerne enthalten.

Die an der Peripherie der Inseln auftretende Zellform in der Bauchspeicheldrüse des Keimlings, Neugeborenen und Kleinkindes entspricht nicht unmittelbar der A-Zelle, sicher aber einer Vortstufe derselben. Einzelne noch im Gangbindegewebe liegende Inseln, die schon aus ihrer Lage erkennen lassen, daß sie erst vor kurzem entstanden sind, bestehen auch noch beim 4jährigen Kind so gut wie ausschließlich aus derartigen Zellen.

Bei diesen Zellen handelt es sich um noch unreife, jugendliche Inselzellen, die auch beim Erwachsenen immer dann und dort auftreten, wenn neue Inseln gebildet werden. Oft sind sie durch einen mehr länglichen, chromatinreicheren Kern ausgezeichnet. Die in ihrem Cytoplasma vorhandenen Granula erfüllen entweder den ganzen Zelleib gleichmäßig oder sind an dem Pol, der dem Randbindegewebe oder den Capillaren

zugewandt ist, angehäuft; sie lassen sich in allen Inselzellen, vom ersten Auftreten der inselpotenten Zellen bis zu dem Moment der Ausreifung der Inselzellen zu den insulinbereitenden B-Zellen durch Versilberung nach dem Verfahren von *Gros-Schultze* geradezu elektiv darstellen (*Ferner* 1938).

Die D-Zelle, so wie sie für den Erwachsenen beschrieben worden ist, konnte ich bei Feten, Neugeborenen und Kindern bis zu 4 Jahren nicht finden. Ihr frühestes Auftreten ist ebenfalls nicht bekannt. Daß diese Zellart in den jungen Stadien nicht anzutreffen ist, scheint mir ein weiterer Beweis dafür zu sein, daß es sich um eine degenerative Form der Inselzelle handelt.

IV. Die sog. „Silberzellen“ im Pankreas des Menschen und ihre Bedeutung beim Keimling, Kind und Erwachsenen.

In neuerer Zeit wurde in den Inseln des Menschen in gleicher Weise wie bei allen daraufhin untersuchten Wirbeltieren durch Anwendung von Silberimprägnationsmethoden, wie sie zur Darstellung von Nervenfasern Anwendung finden, eine neue Zellart gefunden, die entweder gleichmäßig oder an einem Zellpol mehr angehäuft, von schwarzen Körnchen erfüllt ist (Abb. 4).

Die erste diesbezügliche Beobachtung, die aber nicht weiter verwertet wurde und wieder in Vergessenheit geriet, machte *Piazza* (1911) an den Inselzellen des Kaninchens, die er nach der Methode von *Levaditi* behandelt hatte. Die schwarzen Granula in den Inselzellen schildert er äußerst fein und gleichmäßig über die ganze Zelle verstreut.

Erst durch die Erforschung und Darstellung der basalkörnigen Zellen im Magendarmkanal der Wirbeltiere und des Menschen durch *Clara* (1927, 1933), wurde das Interesse verschiedener Untersucher auch wieder auf die versilberbaren Zellen in der Bauchspeicheldrüse gelenkt. Es ist das Verdienst *Erspamers* (1934, 1937, 1939) und seiner Mitarbeiter (*Dordoni* 1937, *Archetti* 1938, *Gardosi* 1938 u. a.), die Silberzellen als einen typischen Baubestandteil der *Langerhansschen* Inseln bei allen Wirbeltierklassen nachgewiesen zu haben.

Die Silberzellen in den *Langerhansschen* Inseln des Erwachsenen treten in sehr verschiedenen, trotzdem aber sehr charakteristischen Formen in Erscheinung. Da die Zelleiber oft ganz und gleichmäßig von den schwarzen Granula erfüllt sind, kommt ihre Gestalt besonders gut zum Ausdruck.

Einige häufig zu beobachtende Formen der Silberzellen werden in der Abb. 1 wiedergegeben. Neben ovalen eiförmigen Zellen kommen prismatische, pyramidenförmige, birnen- und flaschenähnliche Zellen mit oft weit ausgezogenen, granulierten Fortsätzen zur Beobachtung, andere zeigen eine sackförmige oder tütenförmige Gestalt, an deren Öffnung der zur

Hälfte von den Silbergranula verhüllte Kern herausieht. Oft sind es ziemlich kleine, protoplasmaarme Zellen, die an den Rand der Inseln oder an eine Capillare gedrückt erscheinen. In den Silberzellen des Erwachsenen können auch nicht selten vakuolige Aussparungen beobachtet werden. Die im exokrinen Parenchym und im Gangepithel liegenden unterscheiden sich gestaltlich nicht von den Silberzellen in den Inseln, sie sind immer völlig mit Granula erfüllt.

Merkwürdigerweise ist bisher nicht versucht worden, die Silberzellen mit den bereits bekannten Zellformen der Inseln in Beziehung zu bringen, bzw. zu entscheiden, ob die Silberzellen eine neue Zellform darstellen oder aber den A-Zellen oder den B-Zellen zuzurechnen seien. Die D-Zelle würde von vornherein ausscheiden, da sie viel seltener als die Silberzelle gefunden wird.

In zwei früheren Untersuchungen habe ich (*Ferner* 1938, 1939), wie ich glaube, diese Frage befriedigend zu klären vermocht.

Soweit dies für das Verständnis meiner jetzigen Darstellung notwendig ist, möchte ich meine früheren Ergebnisse kurz zusammenfassen.

Versilberbare Zellen finden sich im Pankreas des erwachsenen Menschen in größerer Zahl in den *Langerhansschen* Inseln, vereinzelt im Epithel der Ausführungsgänge und ganz selten im exokrinen Parenchym, etwas reichlicher im Epithel des Ductus pancreaticus minor (*Santorini*) und den Anhangsdrüsen der Papilla duodeni maior (*Vateri*) (*Hamperl* 1931, 1932).

Zweifellos war dieses so verschiedene Vorkommen von Silberzellen an Stellen, die am fertig entwickelten Organ gar nicht miteinander in Beziehung gebracht werden können, äußerst verwirrend und wohl auch der Grund, warum eine Beurteilung der Zellen, auch soweit sie innerhalb der *Langerhansschen* Inseln lagen, zunächst gar nicht versucht worden war.

Der Schlüssel für die Zuordnung und die Beurteilung ihrer Bedeutung lag in der Rolle, die die Silberzellen bei der Entwicklung der *Langerhansschen* Inseln spielen.

In meinen Untersuchungen ging ich daher zunächst von der Entwicklung der Bauchspeicheldrüse und insbesondere der *Langerhansschen* Inseln aus und konnte dabei die bemerkenswerte Feststellung machen, daß alle aus den Ausführungsgängen und primären Drüsensprossen ebenso wie die dann daraus gebildeten jungen *Langerhansschen* Inseln ausschließlich aus Silberzellen bestehen. Außerdem kann man aber in den primären Drüsenschläuchen und Ausführungs-



Abb. 1. Häufig beobachtete Formen von Silberzellen beim Erwachsenen.

gängen einzelne oder einige Silberzellen im Epithelverband finden, die zum Teil im Begriffe sind, als Inselsprossen auszuwachsen, oder dort verharrend liegen bleiben, um dies vielleicht zu einem späteren Zeitpunkt zu tun, und die ich daher „inselpotente Zellen“ genannt habe. Aber noch viel früher, bevor überhaupt konfigurierte Inseln bestehen, werden solche „inselpotente“ Zellen bereits im Pankreas gefunden. So beobachtete *Hammar* (1935) vereinzelte Silberzellen nach Stückversilberung nach *Agduhr* bereits bei 30 mm langen Keimlingen, wengleich er sie als unzweifelhafte Inselgebilde erst bei einem Keimling von 67,9 mm erkannte. Sie wurden daher mit der Silbermethode immerhin früher erkannt als z. B. von *Weichselbaum* und *Kyrle* (1909), die bei 5 cm langen Feten noch keine und bei 8 cm langen die ersten Inseln finden.

Besonders aber interessant ist folgender Befund *Hammars* (1935), wenn er auch von ihm falsch gedeutet wurde: Der Ausführungsgang der dorsalen Pankreasanlage, der spätere Ductus pancreaticus minor (*Santorini*), zeigt bei ganz jungen Keimlingen (30 mm) lange bevor Inseln gebildet werden, sowohl im Epithel als auch im zunächst liegenden Bindegewebe zahlreiche schwarzkörnige Zellen, während der Ausführungsgang der ventralen Pankreasanlage, der spätere Ductus pancreaticus major, von ähnlichen Zellen ganz frei ist. Von *Hammar* ist dieser Befund irrigerweise im Sinne einer Rückbildung des Ductus pancreaticus minor gedeutet worden. In Wirklichkeit ist es im Hinblick darauf, daß so gut wie *nur* von der dorsalen Pankreasanlage Inseln gebildet werden können, ein weiterer Beweis dafür, daß diese Silberzellen in den primären Drüsengängen inselpotente Zellen vorstellen. Es ist einleuchtend, daß sie daher in der ventralen Pankreasanlage, in der keine Inselbildung erfolgt, nicht auftreten. Dasselbe erhellt auch aus den Exstirpations- und Transplantationsversuchen der Dorsalanlage des Pancreas bei *Bombinator pachypus* von *Wolff-Heidegger* (1936), die ergeben, daß lediglich im Bereich der transplantierten Dorsalanlage Inselgewebe zur Entwicklung kommt, während die ventrale Anlage diese Fähigkeit nicht besitzt.

Zur Zeit der Geburt zeigen die *Langerhansschen* Inseln ein Aussehen, das von dem der erwachsenen Inseln noch völlig verschieden ist (Abb. 2). Beim Neugeborenen kommen neben Inseln mit reifem Kern und peripheren konzentrischen Schichten von Silberzellen noch viele, ausschließlich aus Silberzellen aufgebaute Inseln sowie zahlreiche aus Gängen und Drüsenschläuchen aussprossende Inselzapfen und zahlreiche inselpotente Zellen im exokrinen Parenchym vor.

Die weitere histobiologische Differenzierung der Inseln vollzieht sich derart, daß zunächst die im Zentrum der jungen Inseln gelegenen Inselzellen ihre Silbergranula verlieren und morphologisch völlig das Aussehen der reifen B-Zellen des Erwachsenen annehmen. Dies bezeichne ich als die Bildung eines reifen Inselkernes (Abb. 2 und 22). Dieser reife Inselkern wird immer größer, während die konzentrisch geschichteten

oder bandartig angeordneten Silberzellen am Rande der Insel immer spärlicher werden, bis schließlich nur mehr wenige Zellen innerhalb der Insel und an der Peripherie versilberbar sind.

Die Abb. 3, welche eine reife Insel aus dem Pankreas eines 4jährigen Kindes wiedergibt, vermittelt eine Vorstellung von der Zahl der Silberzellen einer solchen reifen ausdifferenzierten Insel beim Kind, die nur mehr am Rande sowie im Inneren spärliche Silberzellen aufweist. Jetzt erst hat eine solche Insel ihre endgültige Reife erlangt und damit den Zustand erreicht, der uns normalerweise beim Erwachsenen entgegentritt.

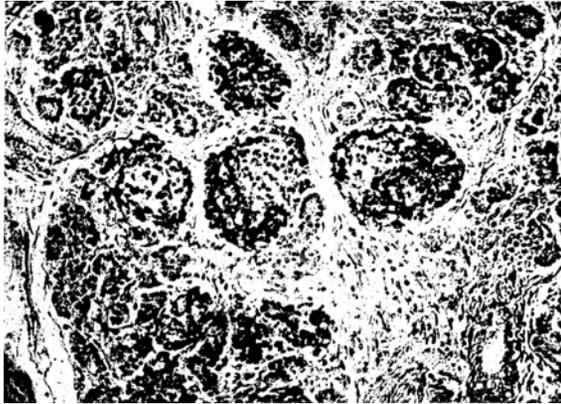


Abb. 2. Pankreas eines neugeborenen Kindes, Übersicht. Drei typische *Langerhanssche* Inseln mit reifem Kern und peripheren Silberzellen, darüber eine Insel nur aus Silberzellen. Zahlreiche Silberzellen im exokrinen Parenchym. (Fixierung Formol, Celloidin, *Gros-Schultze*, Lichtgrün). Vergr. 100mal. Mikroph.

Die Reife aller vorhandenen Inseln scheint erst mit der Pubertät erreicht zu werden.

Während dieser Entwicklung bleiben einzelne „inselpotente“ Zellen im Epithel der Gänge und der Endstücke liegen; von diesen auch noch beim Erwachsenen als Silberzellen nachweisbaren Elementen kann eine Inselneubildung auch zu einem späteren Zeitpunkt ausgehen (*Weichselbaum* und *Kyrle* 1909, *Neubert* 1927, *Kraus* 1929, *Ferner* 1939).

Da derartige Silberzellen in den Ausführungsgängen in Darmnähe etwas reichlicher vorhanden sind, so erklärt sich daraus in einleuchtender Weise, daß im Kopfteil des Pankreas und insbesondere in Mündungsnähe des Ductus pancreaticus minor (*Santorini*) die Fähigkeit des Epithels zur Inselregeneration besonders groß ist.

Durch diese Befunde konnte im Verein mit den experimentellen Ergebnissen der Beweis erbracht werden, daß in den *Langerhansschen* Inseln die Silberzellen tatsächlich — wie es auch *Campehout* (1933) und *Kon* (1933) vermutet haben, aber nicht beweisen konnten — mit den A-Zellen identisch sind und somit keine neue Zellart darstellen. Wenn ich ihnen

trotzdem den Namen „Silberzellen“ gegeben habe, so geschah dies aus dem Grunde, weil diese Zellform ja nicht nur in den Inseln selbst, sondern auch im übrigen exokrinen Pankreas anzutreffen ist, die Silberzellen demnach einen übergeordneten Begriff darstellen, zu denen als Teil,

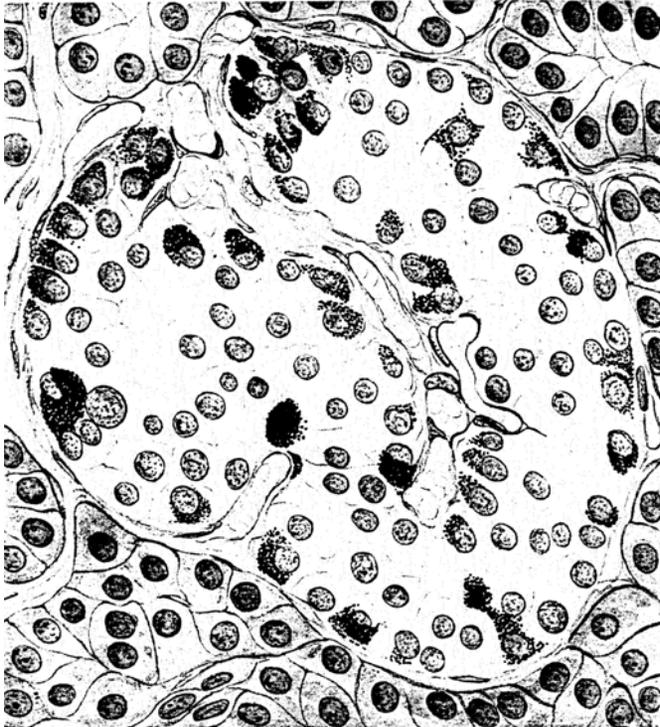


Abb. 3. Pankreas eines normalen 4jährigen Kindes. Langerhanssche Insel mit Silberzellen. (Formol, Gefrierschnitt 15 μ , Gros-Schultze-Versilberung, Gegenfärbung mit Kernechtrot¹).

wenn auch beim Erwachsenen als weitaus größter, die A-Zellen der Inseln gehören.

Das Zahlenverhältnis der A- und B-Zellen in den Langerhansschen Inseln des Menschen.

Es fällt auf, daß in einem so vielseitig und gründlich untersuchten Gewebe, wie es die Langerhansschen Inseln im Pankreas darstellen, weder von Lane (1907) und Bensley (1921), die als erste in der Insel mehrere Zellarten unterschieden haben, noch von allen späteren Untersuchern, meines Wissens jemals Angaben über das durchschnittliche Zahlen-

¹ Bei allen anderen Abbildungen, bei denen eine eigene Angabe über die angewandte Technik nicht erfolgt, ist die gleiche Technik zur Anwendung gekommen.

verhältnis der Zellarten in den Inseln gemacht worden sind. Der Grund hierfür liegt, wie ich glaube, darin, daß bisher keine Methode existierte, die es ermöglicht, die A-Zellen von den B-Zellen eindeutig abzugrenzen und als solche zu erkennen. Liest man bei *Hinteregger* (1931), der sich mit den Verschiebungen der beiden Zellformen in den Inseln bei verschiedenen Zuständen wie Schwangerschaft, Hunger, Insulinzufuhr, C-Avitaminose befaßte, das Kapitel „Methodik“, so stellt es ein einziges Klagegedicht über die von *Lane* und *Benslay* angegebenen Färbungen dar, die aber trotzdem noch am aussichtsreichsten seien. Meistens würden sie, ohne daß dafür ein Grund gefunden werden kann, nicht gelingen und auch im positiven Ausfall keine eindeutige Unterscheidung der Zellarten zulassen. *Hinteregger* (1931) findet bei normalen Tieren neben Inseln, die keine A-Zellen aufweisen, bei anderen solche bis zu 50%. Zweifellos ist die Anzahl der A-Zellen von der Tierart und von dem Zustand der Pankreastätigkeit in starkem Maße abhängig.

Dadurch aber, daß bei dem Verfahren von *Gros-Schultze* die A-Zellen als Silberzellen in den *Langerhansschen* Inseln auf das deutlichste hervortreten, gelingt es an Schnitten verhältnismäßig leicht und genau, das zahlenmäßige Verhältnis dieser beiden Zellarten auch beim Menschen zu bestimmen, so daß es erlaubt ist, bei gleich dicken Schnitten Vergleiche anzustellen. Dies aber ist eine Vorbedingung für Untersuchungen, bei denen es auf eine Entscheidung ankommt, ob die eine oder die andere Zellart unter bestimmten Umständen vermehrt oder vermindert ist.

In ganz besonderem Maße aber ist das Zahlenverhältnis abhängig vom Lebensalter — beim Neugeborenen und Kleinkind z. B. werden gerade umgekehrte Werte gefunden als beim Erwachsenen, indem dort die Silberzellen bei weitem die Mehrzahl der gesamten Inselzellen ausmachen — und von dem Tätigkeitszustand, in dem sich die Inseln im Augenblick des Todes befanden.

Die Auszählung der Silberzellen ergibt für den erwachsenen Menschen ein durchschnittliches Verhältnis der A-Zellen zu den B-Zellen wie 1 : 5

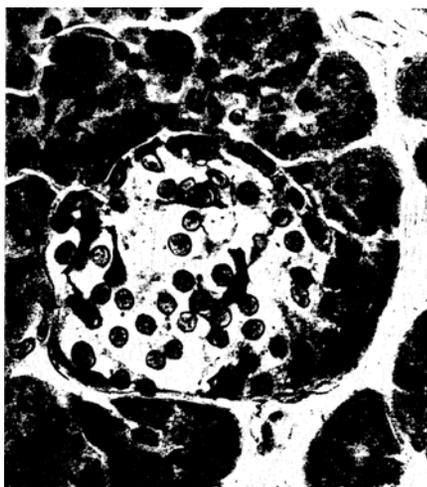


Abb. 4. Silberzellen in einer *Langerhansschen* Insel eines 47jährigen Mannes (Hing.). Zahlenverhältnis zu den nicht versilberten B-Zellen etwa wie 1 : 5. (Formol-Alkohol, Colloidin 8 μ . *Gros-Schultze*.) Mikroph. Ok. 5, Obj. 9,85 45 Busch.

(Abb. 4). Naturgemäß kann es sich innerhalb eines gewissen Spielraumes und je nach Größe der Insel zugunsten der einen oder der anderen Zellart verschieben. Während eine Verminderung unter dieses Verhältnis seltener zu sein scheint, wird eine Vermehrung durch Auftreten von Silberzellen am Inselrande in Form einer geschlossenen peripheren Zelllage öfter beobachtet.

Bis zur Konsolidierung der Verhältniszahl zwischen A- und B-Zellen befindet sich das Zahlenverhältnis beim Keimling und beim Kind in einer fließenden Verschiebung, indem die Zahl der Silberzellen relativ und absolut, nachdem sie zuerst das zahlenmäßige Übergewicht hat, mit zunehmendem Alter abnimmt. Für Kinder und Feten müßte daher für jedes Alter getrennt das Zellbild der Inseln ausgezählt werden (vgl. Abb. 2 und 3).

Die Bedeutung der Silberzellen im menschlichen Pankreas und Erörterung ihrer Funktion.

Die Silberzellen (A-Zellen) in den *Langerhansschen* Inseln des Menschen stellen im Hinblick auf die Insulinbereitung inaktive, „ruhende“ Zellen dar, sei es, daß sie die Insulinbereitung überhaupt noch nicht begonnen haben („unreife“ Inselzellen während der Inselentwicklung), sei es daß sie nach vorübergehender Tätigkeit als B-Zellen wieder in ihr Ruhestadium zurückgeführt wurden, um bei Bedarf wiederum ihre versilberbaren Granula zu verlieren und als B-Zellen in Erscheinung zu treten (s. S. 107). In diesem Sinne darf ihre Aufgabe beim erwachsenen Menschen nicht zuletzt auch als eine latente Reserve gekennzeichnet werden; bei gesteigertem Insulinbedarf zeigen nicht nur die vorhandenen B-Zellen eine gesteigerte Tätigkeit, sondern es können auch die ruhenden A-Zellen zu B-Zellen aktiviert werden, in welchem Moment wir dann nur wenige, im extremen Fall schließlich gar keine A-Zellen in Form von versilberbaren Zellen in den Inseln finden würden.

Umgekehrt werden bei langdauernden Hungerzuständen und Inanition immer mehr B-Zellen überflüssig werden, ihre Tätigkeit einstellen und sich in ruhende A-Zellen umwandeln, so daß man in solchen Bauchspeicheldrüsen in den Inseln vermehrte Silberzellen erwarten darf (s. S. 110).

Ein Übergang der beiden Zellformen der Insel ineinander ist somit durchaus normal. Solche Übergangsstadien werden durch Silberzellen dargestellt, die nur wenige oder ganz feine Silbergranula aufweisen; vereinzelt können solche Formen immer an den Inseln gefunden werden, bei Keimlingen und Kindern regelmäßig dort, wo die reifen Inselzellen des „Kerns“ an die Silberzellen der Randschicht angrenzen. Außer diesen inaktiven (unreifen oder inaktivierten) Silberzellen in den Inseln kommen auch im Epithel der Gänge und der Drüsenendstücke vereinzelt Silberzellen vor; sie stellen „inselpotente“ Zellen dar (Ferner 1938), d. h., sie haben die Fähigkeit, zu Insel sprossen auszuwachsen.

Die Zellzapfen aus versilberbaren Zellen, die aus den Gängen aussprossen (*Feyrter'sche Zellzapfen*) sind der Ausdruck für die seit langem bekannte Fähigkeit des Gangbaumes der Bauchspeicheldrüse überhaupt, auch noch im Verlaufe des Lebens, mit dem Alter allerdings immer mehr abnehmend, Inseln zu bilden (s. Abb. 17 und 19 und S. 121).

Für die Richtigkeit dieser meiner schon früher erhobenen Befunde sprechen eine Reihe von Beobachtungen und Experimenten.

Zu den „unreifen“ Inselzellen im Pankreas des Keimlings und Kleinkindes ist zu sagen, daß es bei der ungeheuren Menge des vorhandenen Inselgewebes (s. S. 96, Abb. 2) bei Annahme der Funktionstüchtigkeit sämtlicher Inselzellen zu einer enormen Überproduktion von Insulin kommen müßte, „wie eine solche mit der Erhaltung des Gleichgewichtes des Zuckerhaushaltes wohl kaum vereinbar wäre.“ Dazu kommt, daß die Darstellung die Silberzellen ja überhaupt erst erschöpfend die ungeheure Menge des Inselgewebes im fetalen und im Pankreas des Kleinkindes aufzudecken vermochte, ganz abgesehen davon, daß schon a priori nicht zu erwarten ist, daß die Inselzellen im Zuge ihrer Entwicklung und Ausdifferenzierung vom ersten Moment an als vollfunktionstüchtige Zellen gelten könnten. Auch die Annahme einer höheren Zuckerassimilationsgrenze beim Kinde (*Nakamura 1931*) vermag die Menge des Inselgewebes nicht zu erklären.

In diesem Sinne hält auch *Hinterregger (1931)* die B-Zellen „für den insulinproduzierenden Anteil der Insel“; „die Tatsache, daß Zustände, die auch sonst mit Atrophie der Zellen, Pyknose der Kerne und Vakuolisation eine Schädigung der Inselzellen zeigen, immer mit einer Verminderung der B-Zellen einhergehen, spricht doch sehr dafür, daß die B-Zellen nicht nur zahlenmäßig, sondern auch funktionell der wesentliche Bestandteil sind. Eine Umwandlung der A- in B-Zellen kann in beiden Richtungen erfolgen.“

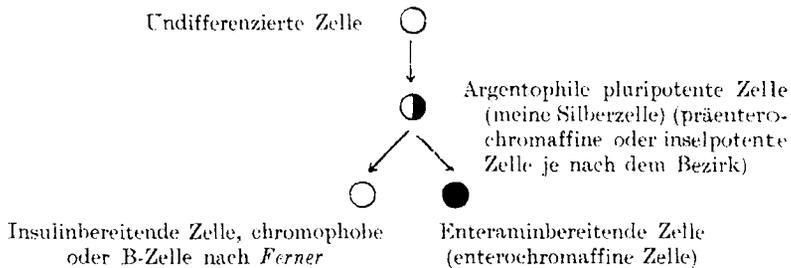
Bei dauernder Dextrosezufuhr hat *Woerner (1938)* eine hydropische Degeneration der A- und B-Zellen bestätigt, das gleiche konnten schon vorher *Homans (1915)*, *Allen (1922)* und *Thomas (1937)* beobachten. *Homans (1914)* konnte zeigen, daß beim experimentellen Diabetes (Versuchstier Katze) nur die B-Zellen ihre Granula verlieren und degenerieren, während die A-Zellen mit ihrer normalen Körnelung bestehen bleiben.

Eine bemerkenswerte Stütze für die Annahme, daß die B-Zellen die Insulinbereiter seien, bietet auch der von *Bargmann (1939)* ausgewertete Fall eines Inseladenoms, das operativ als kleinwalnußgroßer Tumor entfernt werden konnte. Es handelte sich dabei um eine 45jährige Frau, die seit mehr als 10 Jahren an bedrohlichen hypoglykämischen Zuständen gelitten hatte. Wie *Laidlow (1938)* bei den von ihm beschriebenen Nesidioblastomen findet auch *Bargmann* die Mehrzahl der das Inseladenom aufbauenden Zellen als B-Zellen. Die in Frage kommenden granulierten

Zellen möchte *Barymann* nicht mit Sicherheit als A-Zellen ansprechen, da sie sich nicht einwandfrei von den exokrinen Zellen abtrennen lassen.

Der Schlüssel für die richtige Beurteilung des Wesens und des Charakters der Silberzellen war in der Entwicklung der *Langerhansschen* Inseln gelegen. In dieser meiner Deutung befinde ich mich in Widerspruch zu *Erspamer* (1938), der mit seinen Mitarbeitern das Vorkommen versilberbarer Zellen im Pankreas der Wirbeltiere untersucht hat und der Meinung war, daß die Silberzellen des Pankreas zu dem System der „enterochromaffinen“ Zellen im weiteren Sinn gehören, demnach Vorstufen der „enterochromaffinen“ Zellen (= basalgekörnten Zellen nach *Clara*) im Darmepithel darstellen. Ich schreibe „war“, da er neuerdings wenigstens teilweise sich zu meiner Auffassung bekannt hat (*Erspamer* 1939), allerdings nur im italienischen Text und nicht auch in der deutschen Zusammenfassung. Da beim Menschen und allen von mir untersuchten Säugetieren echte basalgekörnte Zellen niemals im Pankreas gefunden werden konnten (das Vorkommen solcher im intraduodenalen Abschnitt der Ausführungsgänge ist infolge der unmittelbaren Darmnähe erklärlich und nur als Darmvorkommen zu werten und nicht als Pankreasvorkommen), bleibt die Bezeichnung und Deutung der Silberzellen als präenterochromaffine Zellen unerfindlich.

Unter dem Eindruck meiner Befunde (*Ferner* 1938, 1939) will *Erspamer* (1939) anscheinend einen Vergleich vorschlagen und die Silberzellen im Pankreas nach folgendem Schema teilen:



Wörtlich schreibt *Erspamer* (1939), daß im Pankreas ein nicht gut abgrenzbarer Teil der argentophilen Elemente (= Silberzellen) der Ausführungsgänge, der Drüsenendstücke und der *Langerhansschen* Inseln mit den insulinbereitenden Zellen in Zusammenhang stünden. Je nach der Region und den untersuchten Tieren sollte sich in der vorgeschlagenen Arbeitshypothese „diese endokrine, pluripotente Silberzelle in eine enteraminhaltige bzw. in eine insulinhaltige Zelle umwandeln können.“ Diese Konzessionen lassen mich aber bereits hoffen, daß er mir in seiner nächsten Arbeit sämtliche Silberzellen des Pankreas für meine Auffassung zur Verfügung stellen wird.

Die in den gallenabführenden Wegen mit der *Gros-Schultzeschen* Methode versilberbaren Zellen mit Inselzellen in Zusammenhang zu bringen, wird wohl niemandem einfallen, genau so wenig, wie mit den versilberbaren Zellen in Hypophyse, Nebennieren oder sonst irgendwo. Daß solche auch in den Gallenwegen nachgewiesen werden, beleuchtet nur die Unspezifität dieser Silbermethoden; *Erspamer* hat sich dadurch freilich nicht abhalten lassen, mit viel Aufwand, aber ohne viel Überzeugungskraft die „enterochromaffinen Zellen im weiteren Sinne“ als zu einem eigenen, einheitlichen System gehörig zu bezeichnen. Ist er die Beweisführung für die Berechtigung der Aufstellung dieses Systems schuldig geblieben, so glaube ich durch meine Untersuchungsergebnisse die Unhaltbarkeit dieser *Erspamerschen* Theorie in zwingender Weise bewiesen zu haben.

In diesem Zusammenhang verdienen die Verhältnisse der *Langerhansschen* Inseln bei anderen Wirbeltierklassen eine kurze Erwähnung. *Clara* (1924) hat als erster im Pankreas der Vögel zwei Arten von Inseln beschrieben. „helle Inseln“, die im Aussehen und Bau den Inseln der Säugetiere gleichen, und „dunkle Inseln“, „die in ihrer Zellordnung und in ihrem Capillarreichtum vollkommen an Inseln erinnern, mit diesen auch in gemeinsamem Verbinde vorkommen, sich von diesen aber durch ihre Farbaffinität aufs schärfste unterscheiden.“ *Clara* deutet diese „dunklen“ Inseln als ruhende oder inaktive Inselnformen.

Benazzi-Lentati (1937), welche die Befunde von *Clara* bestätigt, gibt an, daß eine dauernde Hyperglykämie bei der Ente zu einer Verminderung der chromophilen („dunklen“) und zu einer Vermehrung der „hellen“ Inseln führt, und spricht daher den „dunklen“ Inseln der Vögel keine oder nur geringe Funktionstüchtigkeit in bezug auf die Insulinbereitung zu.

Nagelschmidt (1939) hat dann den Nachweis erbracht, daß die „hellen“ Inseln aus Zellen aufgebaut sind, die mit den B-Zellen der Inseln der Säugetiere und des Menschen zu vergleichen sind, während die „dunklen“ Inseln zwei Zellarten enthalten, die mit den A- und D-Zellen verglichen werden dürfen. „Während die ‚hellen‘ Inseln höchstens an ihrer Peripherie Silberzellen aufweisen, erweisen sich die ‚dunklen‘ Inseln regelmäßig und zu einem großen Teil aus solchen Elementen aufgebaut“ (*Nagelschmidt* 1939). Sie schließt sich meiner Auffassung an, daß die Silberzellen den A-Zellen identisch seien, wofür der Gehalt an versilberbaren Granula ein überaus deutliches Merkmal ist.

Herzheimer (1909) sowie seinen Schülern und *Moldenauer* (1909) war diese „dunkle“ Inselnform im Vogelpankreas nicht bekannt, so daß *Clara* (1924) mit Recht darauf hingewiesen hat, daß die von diesen Autoren nach Gangunterbindung bei Hühnern beobachteten „großen Inseln, an denen fließende Übergänge zu den Tubuli beobachtet werden sollen, zum großen Teil den schon normaliter im Pankreasparenchym

der Hühner und von anderen Vögeln vorkommenden „dunklen“ Inseln zuzurechnen sind.“ Alle diese Untersuchungen, soweit sie an Vögeln unternommen wurden, bedürfen daher im Hinblick auf die „hellen“ und „dunklen“ Inseln von *Clara* einer nochmaligen Nachprüfung.

Ich selbst habe die Inseln unter anderem auch bei einigen Reptilien untersucht.

Abb. 5 zeigt eine *Langerhanssche* Insel mit Silberzellen aus dem Pankreas einer Kreuzotter (*Pelias berus*). Im Milzteil des völlig mit

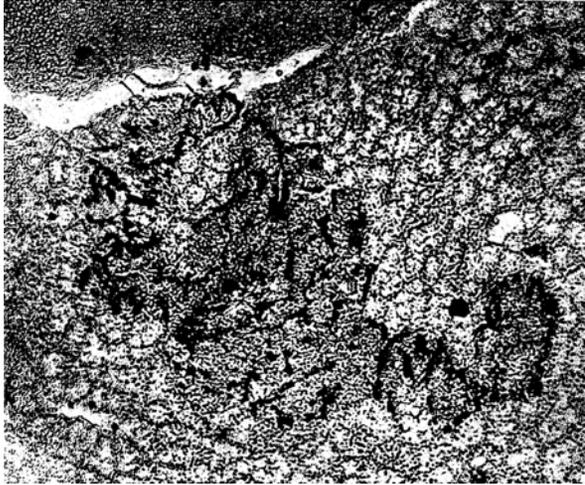


Abb. 5. *Langerhanssche* Insel mit Silberzellen aus dem Pankreas einer ausgewachsenen männlichen Kreuzotter (*Pelias berus*). Die Milz ist vom Pankreas etwas abgelöst.
Mikroph. Ok. 6, Obj. 0,16.16 Busch.

einer glatten Kapsel versehenen kompakten, etwa bohnen großen abgeplatteten Pankreas, an dessen freiem Ende sich die kugelige Milz als hanfkorn großes Gebilde befindet, liegt eine große längliche *Langerhanssche* Insel im exokrinen Parenchym eingebettet, die eine sehr charakteristische Zusammensetzung aus versilberbaren und nicht versilberbaren Zellen aufweist, so daß eine große Ähnlichkeit zu Abb. 10 augenscheinlich wird.

Die Inseln sind in Milznähe am größten und zahlreichsten. Die Verhältnisse erinnern in dieser Hinsicht an das Milzsegment beim Vogel (*Clara* 1924). Gegen den Darm pol nimmt die Zahl und die Größe der Inseln immer mehr ab, in der dem Darm pol zugekehrten Hälfte findet sich überhaupt keine Insel mehr. Gitterfasersepta und Capillaren teilen die Insel in verschieden große, pyramidenförmige, prismatische oder auch rundliche Bestandteile, während die kleineren Inseln einheitlich sind und im Zentrum eine schlingenförmig umkehrende Capillare enthalten. An einem Schnitt durch das ganze Pankreas der Kreuzotter

konnte ich zwei ganz große und zwölf mittlere und kleine Inseln zählen. Bei einer im November 1941 getöteten Ringelnatter sind sowohl die makroskopischen wie die mikroskopischen Befunde die gleichen wie bei der Kreuzotter.

Die Silberzellen, die als Randzellen der Inseln liegen, haben eine ganz charakteristische Gestalt. Sie sitzen mit breiter Basis am Rande der Insel oder den Capillaren auf und spitzen sich zentralwärts zu, so daß häufig pyramidenförmige oder prismatische Zellen entstehen, doch kommen auch dreieckige und sternförmige Zellen vor. Auch bei den genannten Schlangen sind die Silberzellen dicht mit schwarzen, die Zelle gleichmäßig ausfüllenden Körnchen versehen, die vielfach den mehr an der Basis liegenden Kern verdecken.

Die Frage, ob unter der Wirkung von einmaligen oder wiederholten Insulingaben das Zahlenverhältnis zwischen A- und B-Zellen in irgendeiner Form verändert werden kann, hat in dem bisher vorliegenden Schrifttum eine recht widersprechende Beantwortung gefunden.

Die Angabe von *Miyairi* (1928), daß er bei Meerschweinchen nach häufigen Insulininjektionen eine Inselverkleinerung gefunden hat, hat in dieser Richtung nur bedingten Wert, da nicht über die Zellformen berichtet wird und der Begriff „Inselverkleinerung“ ein relativer ist.

Hinterogger (1931) findet beim Meerschweinchen nach akuter Insulinwirkung ein Überwiegen der A-Zellen und eine Abnahme der B-Zellen, nach protrahierter Zufuhr in verstärktem Maße bis zum Verschwinden der letzteren. Das Auftreten der Übergangszellen scheint im Sinne einer Ruhigstellung der Inseln (Inaktivitätsatrophie) auf eine Umwandlung der B-Zellen in A-Zellen hinzudeuten.

Auch *Ohinoue* (1934) findet bei mit Insulin behandelten Tieren wenig B-Zellen und viele A-Zellen. Diese spärlichen Befunde lassen es immerhin als wahrscheinlich erscheinen, daß die B-Zellen die Insulinbereiter sind, die bei wiederholter Insulinzufuhr im Sinne einer Inaktivitätsatrophie ihre Tätigkeit einstellen und sich in die Ruheform der Inselzellen, d. h. in A-Zellen, umwandeln.

Eine genauere Beantwortung dieser Frage ist durch die von mir benutzte *Gros-Schultzesche* Versilberungsmethode möglich geworden, da diese eine einwandfreie und sichere Unterscheidung zwischen A- und B-Zellen erlaubt.

Meine eigenen Insulinversuche am Meerschweinchen und die anschließende Darstellung der A-Zellen in den Inseln als Silberzellen haben zunächst ergeben, daß die *akute Insulinwirkung* an den Zellarten der Inseln *keine Verschiebung* des Zellbildes zugunsten der einen oder der anderen Zellart zur Folge hat. Eine solche ist ja auch gar nicht zu erwarten, da die einmalig zugeführte Insulinmenge durch das hormonale Gegenspiel so rasch abgepuffert und abgebaut wird, daß für eine Veränderung des Zellbildes gar keine Möglichkeit bleibt.

Injiziert man dagegen Meerschweinchen durch mehrere Wochen hindurch täglich 5—10 Einheiten Insulin, so treten immer häufiger und schneller hypoglykämische Krämpfe auf. Die histologische Untersuchung der Inseln bei solchen Tieren ergibt eine *ganz eindeutige Zunahme der als*

Silberzellen erfaßbaren A-Zellen auf Kosten der B-Zellen (Abb. 6). Während sich in den Inseln normal ernährter Tiere immer nur einige wenige (weniger als beim Menschen) Silberzellen in den Inseln nachweisen lassen, sind sie nach einer 3wöchigen Insulinbehandlung in ihrer Zahl um ein Vielfaches vermehrt und halten sich zahlenmäßig ungefähr fast mit den B-Zellen die Waage. Auffallenderweise finden sich die Silberzellen nicht, wie man eigentlich hätte erwarten können, am Rande der Inseln in vermehrter

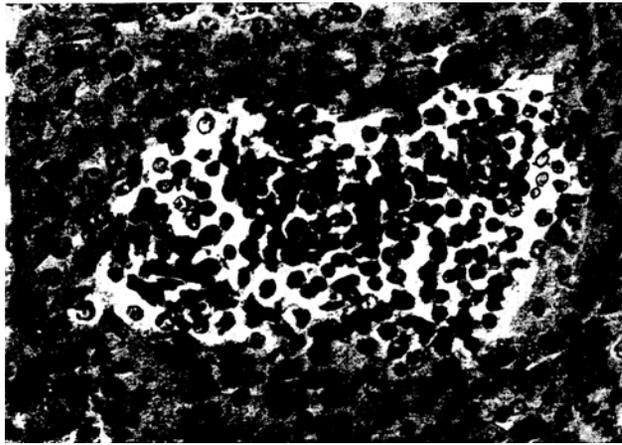


Abb. 6. *Langerhanssche Insel* aus dem Pankreas eines Meerschweinchens mit starker Vermehrung der Silberzellen im Zentrum der Insel nach täglichen Insulingaben, Dauer 3 Wochen. Mikroph. Ok. 5, Obj. 0.85:45.

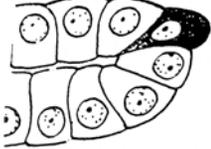
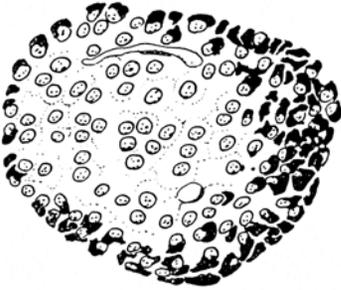
Zahl, sondern im Zentrum, dort also, wo sonst gerade die funktionstüchtigsten Zellen (vgl. „reifer“ Kern) vorhanden sind.

Wie die Untersuchung der Inseln bei Tieren mit kürzerer Behandlungsdauer gezeigt hat, vollzieht sich die Umwandlung der B-Zellen in A-Zellen keineswegs schnell, es sind vielmehr große und wiederholte Insulingaben notwendig, um eine Verschiebung des Zellbildes der Inseln zu erzielen.

V. Die Anwendung der Vitamin C-Reaktion im Pankreas des Menschen und des Meerschweinchens.

Bei Anwendung der von *Giroud* für die Darstellung des Vitamin C im Gewebe angegebenen Reaktion mit saurem Silbernitrat finden sich im Pankreas des erwachsenen Menschen sowohl in den *Langerhansschen*

Abb. 7. Reifungs- und Differenzierungsschema der Inselzellen des Menschen und ihr Verhalten gegenüber der *Gross-Schultzeschen* Versilberung. Schematische Darstellung der Differenzierung der Inselzellen. Oben eine „inselpotente“ Zelle in einem primären Drüsendendstück. Darunter ein aus dem Gangepithel auswachsender Inselzapfen aus Silberzellen (Vorstufen der A-Zellen). Darunter bei schwächerer Vergrößerung eine *Langerhanssche* Insel aus einem kindlichen Pankreas. Außen sind die Silberzellen. Unten Teil einer normalen Insel vom erwachsenen Menschen. Weiß die B-Zellen, schwarz die Silberzellen (A-Zellen), punktiert eine D-Zelle.

Entwicklungsstadium	Gross-Schütze ¹	Vorkommen
	„Insel-potent“-Zelle	Sowohl in der Entwicklung als auch im fertigen Organ im Epithel der Gänge und der Drüsenendstücke vorkommend. Nur als Silberzellen sichtbar zu machen
	Vorstufe der A-Zelle	Zellen der Insel sprossen und Inselzapfen. Dichte Lagerung der Kerne, Protoplasma stark eosinophil, keine Zellgrenzen (Syncytium)
	A-Zelle	„Unreife“ Inselzelle in Entwicklung, als „ruhende“ Inselzelle Bestandteil der Inseln des Erwachsenen, am Rande der Inseln oder an Capillaren liegend
	B-Zelle	„Reife“ insulinbereitende Inselzelle beim Kind und Erwachsenen, Mehrzahl der Inselzellen des Erwachsenen, Zellen des reifen „Inselkernes“ beim Kinde
	A-Zelle	Bei Bedarf Rückverwandlung in eine B-Zelle
	D-Zelle	Degenerationsform, konnte bei Keimlingen und Kindern nicht gefunden werden
„Trübe“ Zelle von <i>Neubert</i> (1927). „prä-enterochromaffine“ Zelle von <i>Erspaner</i> (1938, 1939). „cellules troubles“ von <i>Laquesse</i> (1905, 1906)	<i>Feuerversche</i> Zellzapfen, ohne echte „helle“ Zellen. „Trübe“ Zellen von <i>Neubert</i> (1927)	„Trübe“ Zellen von <i>Neubert</i> (1927). „prä-enterochromaffine“ Zellen von <i>Erspaner</i> (1938, 1939), peripheroacidophile Inselzellen von <i>Weichselbaum</i> und <i>Kyrie</i> (1909)
Nach <i>Bensley</i> und <i>Wocner</i> (1933). Bereiter eines für den Fettstoffwechsel wichtigen Hormons	Von <i>Bloom</i> (1931) beim Menschen beschrieben	

¹ Ob die D-Zelle beim Menschen versilberbar ist oder nicht, ist zweifelhaft. Sie kommt zu selten vor, als daß es möglich wäre, an versilberten Präparaten eine D-Zelle mit Sicherheit als solche zu erkennen. Leider geht aus der Arbeit von *Nagelschmidt* (1939) nicht hervor, ob die analogen Zellen bei den Vögeln, die dort zahlreich vorzukommen scheinen, dafür irgendwelche Anhaltspunkte geben.

Abb. 7. Erklärung s. nebenstehende Seite.

Inseln als auch vereinzelt im exokrinen Parenchym Zellen, deren Protoplasma von schwarzen Körnchen erfüllt ist, die demnach eine „positive“ Vitamin C-Reaktion ergeben.

Eine bestimmte Anordnung der Körnchen innerhalb der besagten Zellen kann hierbei nicht beobachtet werden, vielmehr ist die ganze Zelle mehr oder weniger dicht, gleichmäßig von dieser Granulation erfüllt. Die Zellen liegen genau wie die Silberzellen mit besonderer Vorliebe am Rande der Insel und haben dann die Körnchen in dem der Faserkorbhülle der Insel angelagerten und verbreiterten Fuß angehäuft, genau in der gleichen Weise, wie ich dies auch für die Silberzellen gefunden habe. Soweit körnchenerfüllte Zellen im Inneren der Inseln auftreten, sind auch sie, wenn auch nicht in jedem Falle, den Capillarschlingen angelagert.

Aus der Lage, Anzahl und äußeren Form der Zellen, sowie nach der Größe, Anzahl und Verteilung der Granula, kann es nicht zweifelhaft sein, daß diese Zellen den Silberzellen entsprechen bzw. mit den Silberzellen identisch sind.

Die Anzahl und Dichte der schwarzen Granula ist nicht in jeder Zelle gleich. Es gibt neben ganz dicht erfüllten Zellen, in denen man zwischen den Körnchen fast gar kein Protoplasma mehr sehen kann, solche, in denen die Körnchen weit auseinander liegen. In manchen Zellen sind nur wenige, aber über die ganze Zelle verteilte Granula vorhanden. Die Größe der Granula ist in allen Zellen die gleiche; im Vergleich zu den mit der *Gros-Schultzeschen* Methode versilberten Körnchen erscheinen die Granula etwas feiner.

In den Abb. 8 und 9 werden zum Vergleich zwei ungefähr gleich große Inseln aus dem Pankreas eines 42jährigen Hingerichteten bei gleicher Vergrößerung nebeneinander gestellt, wodurch die Identität der nach der *Giroud-Leblondschen* Vitamin C-Reaktion und der *Gros-Schultzeschen* Silbermethode dargestellten Zellen mit schwarzer Granulierung bewiesen werden soll. Es ist dabei lediglich zu beachten, daß es sich bei dem *Gros-Schultze-Schnitt* um einen Gefrierschnitt handelt, der etwa doppelt so dick ist wie der Paraffinschnitt, an dem die Vitamin C-Reaktion ausgeführt wurde.

Die übrigen Inselzellen, die die große Mehrzahl darstellen und als B-Zellen erkannt werden, sind völlig frei von Reduktionsgranula; weder in der *Golgi-Zone* noch diffus verstreut können solche beobachtet werden.

Meine Präparate lassen keinen Zweifel, daß mit den beiden Methoden in den A-Zellen die Granula zur Darstellung gelangen; diese Feststellung ist um so bemerkenswerter, als ja die beiden Methoden nach ganz verschiedenen Bedingungen in Anwendung kommen.

Auch im exokrinen Parenchym finden sich sowohl beim Menschen als auch beim Meerschweinchen nach Anwendung der für den Vitamin C-Nachweis angegebenen Methode vereinzelte, ganz dicht mit Silber-

granula erfüllte Zellen; häufiger kommen allerdings Zellen zur Beobachtung, bei welchen die Granula dünn verstreut die ganze Zelle erfüllen. Die mit Silbergranula beladenen Zellen finden sich vornehmlich in der Nachbarschaft von Inseln.

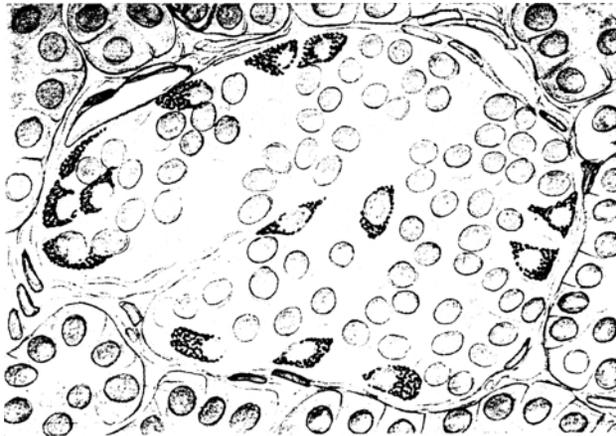


Abb. 8. Langerhanssche Insel aus dem Pankreas eines 42jährigen Mannes. Vitamin-C-Reaktion nach Giroud und Leblond. Die Granula der A-Zellen sind geschwärzt. (Paraffin 8 μ , Kernechtrot), Gez. Ok. 2, HI 100 Zeiß.

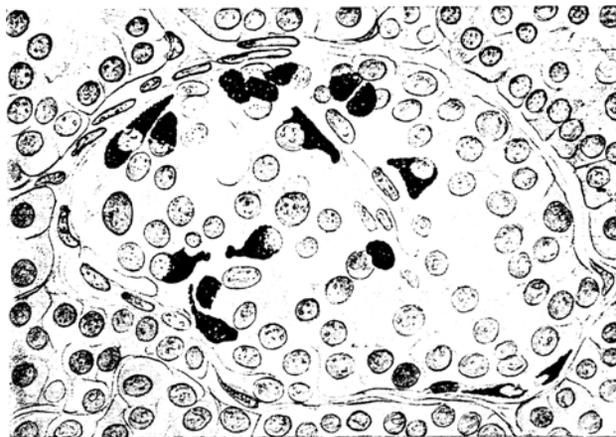


Abb. 9. Langerhanssche Insel aus dem Pankreas desselben Mannes wie Abb. 8. Silberreaktion nach Gros-Schultze, die Granula der A-Zellen (Silberzellen) geschwärzt. Optik wie Abb. 8.

Die überwiegende Mehrzahl der Drüsenzellen ist ebenso wie das Gangepithel frei von Silbergranula. Die von Järvi (1940) beschriebenen kleinen schwarzen Körnchen innerhalb der Golgi-Substanz der exokrinen Zellen waren in meinen Präparaten nicht zu sehen.

Da die beim Menschen erhobenen und beschriebenen Befunde einer Ergänzung bedürfen, habe ich versucht, im Tierversuch durch eine Vitamin C-Anreicherung der Sache näher zu kommen. Zu diesem Zwecke wurde den Versuchstieren (Meerschweinchen) bei normaler Kost täglich die gleiche Dosis Vitamin C subcutan injiziert in der Hoffnung, unter Umständen vielleicht möglichst viele Inselzellen mit Vitamin C aufzuladen, die dann eventuell auch nach Fixierung mit Formalin mit der *Gros-Schultzeschen* Methode positive Resultate zeigen müßten.

Die Untersuchung dieser vorbehandelten Tiere ergab, daß die Zahl der A-Zellen (Silberzellen) nicht vermehrt ist. Ebenso ist die Zahl der Zellen, die nach Anwendung der Vitamin C-Methode gänzlich von schwarzen Granula erfüllt sind, nicht vermehrt. Gegenüber den Befunden beim Menschen ist zu erwähnen, daß bei den Versuchstieren infolge der Vitamin C-Anreicherung so gut wie in allen B-Zellen ziemlich große tief-schwarze Granula vorhanden sind, die vor allem in einer bestimmten, kernnahen Zone des Protoplasma (*Golgi-Feld*) angehäuft erscheinen, daneben aber auch im übrigen Zelleib in vereinzelten Exemplaren vorkommen.

Daß die bei Anreicherung von Vitamin C in den B-Zellen der Inseln auftretenden schwarzen Granula tatsächlich in irgendeiner Form mit dem Vitamin C in Zusammenhang zu bringen sind, darüber dürfte es kaum einen Zweifel geben, und es scheint mir der Befund des exokrinen Parenchym des Meerschweinchens auch dafür ein Beweis zu sein. An vielen Stellen sieht man nämlich an großen Teilen von Drüsenläppchen, daß die sonst gar nicht in Erscheinung tretenden Lumina der Drüsenendstücke dicht perlchnurartig von ziemlich großen schwarzen Körnchen erfüllt sind, die stellenweise, wo kleine Seitenlumina oder Sekretcapillaren einmünden (denn auch in diesen treten Körnchen auf), zwei- oder dreireihig sein können. Sogar in den Schaltstücken kann man stellenweise zu Klumpen zusammengeballte, große schwarze Schollen finden. Dieser Befund kann wohl nur so gedeutet werden, daß ein beträchtlicher Teil des zugeführten Vitamin C vom exokrinen Parenchym wieder ausgeschieden wird.

VI. Die Silberzellen bei Zuständen langdauernder herabgesetzter Inseltätigkeit, Hunger und Inanition.

Die Mehrzahl der bisherigen experimentellen Ergebnisse weist darauf hin, daß bei Hunger und Inanition die B-Zellen zugunsten der A-Zellen abnehmen.

Einen bemerkenswerten Befund bietet in diesem Zusammenhang die lebenswarm fixierte Bauchspeicheldrüse einer 28jährigen Frau (*Decapitata*), die sich 18 Monate in Haft befunden hatte.

Die von der *Cauda pancreatis* angefertigten Schnitte zeigen in reichlicher Zahl vorhandene und verschieden große *Langerhanssche* Inseln,

die rund oder länglich, nicht selten auch wurstförmig langgestreckt (über $500\ \mu$) oder sogar halbmondförmig sein können (s. Abb. 10 und 11). Besonderheiten sind mit den üblichen Färbungen an den Inselzellen nicht festzustellen, sie erwiesen sich in der Hauptsache als B-Zellen, A-Zellen können nicht mit Sicherheit ausgemacht werden.

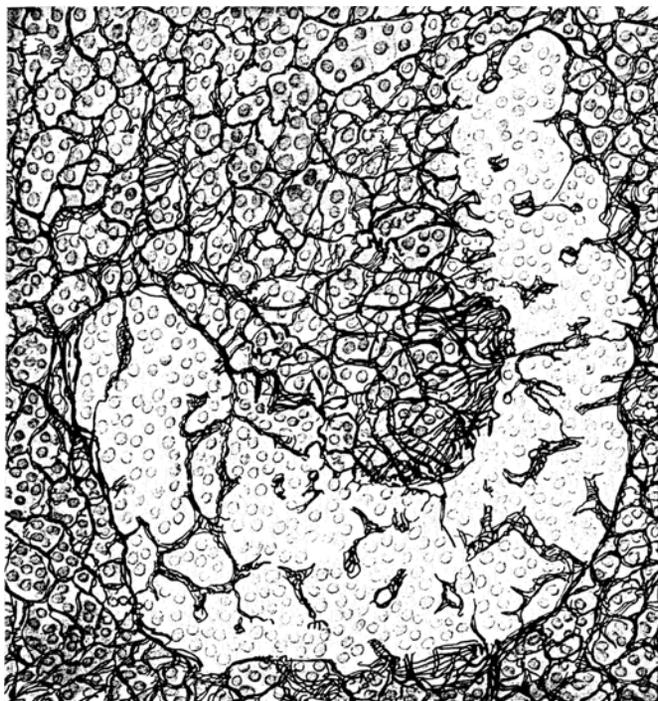


Abb. 10. Halbmondförmige Langerhanssche Insel aus dem Pankreas einer 28jährigen Frau (Hing.). Darstellung der Gitterfasern nach Pap.

Die Durchmusterung der nach *Gros-Schultze* versilberten Schnitte ergibt, daß die Silberzellen sowohl in den Inseln als auch im exokrinen Parenchym in eindeutiger Weise vermehrt sind.

Zählt man das Verhältnis zwischen den Silberzellen und den nicht versilberten Zellen (also der A-Zellen zu den B-Zellen) aus, so ergibt sich ein solches von 1 : 2, es sind also meist höchstens doppelt soviel B-Zellen als A-Zellen vorhanden, häufig aber noch weniger (vgl. S. 99).

Die peripheren Zellen der Langerhansschen Inseln, die an den Gitterfaserkorb bzw. an das exokrine Parenchym grenzen, bilden eine geschlossene Schale aus Silberzellen, im Inneren der Insel sind die Silberzellen so angeordnet, daß sie in ununterbrochener Reihe die Capillaren begleiten. Häufig wird aber die periphere Zellage nicht von einer Schicht, sondern stellenweise von mehreren Schichten von Silberzellen gebildet.

Von den Inseln ins exokrine Parenchym ausstrahlend, kommen besonders an den langgestreckten Inseln zahlreiche einzelne oder in kleinen Gruppen liegende Silberzellen vor, die um so spärlicher werden, je weiter wir uns von den Inseln entfernen. Doch sind auch ganze Gruppen von Silberzellen im exokrinen Parenchym keine Seltenheit. Die Silberzellen in den Ausführungsgängen halten sich zahlenmäßig in normalen Grenzen.

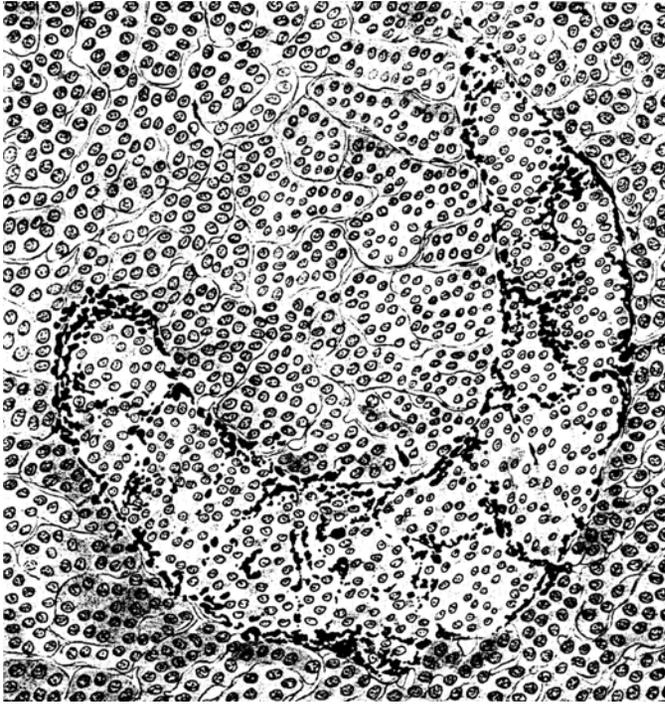


Abb. 11. Benachbarter Schnitt von Abb. 10. Darstellung der Silberzellen nach *Gros-Schultze*. Die Lagebeziehungen der Silberzellen zu den argyrophilen Fibrillen (Capillaren) werden augenscheinlich. Gez. 1:100 Zeiß.

Die Abb. 10 und 11 zeigen eine am Schnitt halbmondförmige *Langerhanssche* Insel aus dem Pankreas der 28jährigen Frau an zwei benachbarten Schnitten so gegenübergestellt, daß an dem einen Schnitt die Gitterfasern nach *Pap*, an dem anderen die Silberzellen dargestellt sind. Die Beziehungen der Silberzellen zu dem Faserkorb und zu den Gitterfasern um die Capillaren im Inneren der Insel, werden auf diese Weise besonders gut veranschaulicht. Es ist beinahe so, daß die Silberzellen die Capillaren als *Negativ* nachzeichnen.

Die auffallende Vermehrung der Silberzellen in den Inseln und in dem exokrinen Parenchym darf wohl mit der langen *Haftdauer* in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden; während dieser Zeit ist mit Sicherheit

mit einer herabgesetzten Tätigkeit der Inseln wie auch vieler anderer Organe zu rechnen. Dafür spricht im besonderen die reichliche Menge von Fettzellen im interstitiellen Bindegewebe des Pankreas sowie eine ausgedehnte Leberverfettung.

Die Gitterfasern weisen gegenüber den von *Clara* (1936) beschriebenen Verhältnissen keine wesentlichen Besonderheiten auf. Sie dringen mit den Capillaren ins Innere der Inseln ein und umgeben als Faserkorb die Oberfläche derselben, ein Eindringen der argyrophilen Fibrillen zwischen die Epithelzellen der *Langerhansschen* Inseln, das man vielleicht hätte erwarten können, ist nicht zu beobachten. Andererseits aber ist eine besondere, durch die Gitterfaserdarstellung deutlich gewordene Anordnung des exokrinen Parenchyms um die runden oder ovalen Inseln erwähnenswert. Die Acini sind bei vielen Inseln konzentrisch in mehreren Ringen unmittelbar um die Inseln herumgelegt, wie dies aus der Abb. 12 ersichtlich wird.

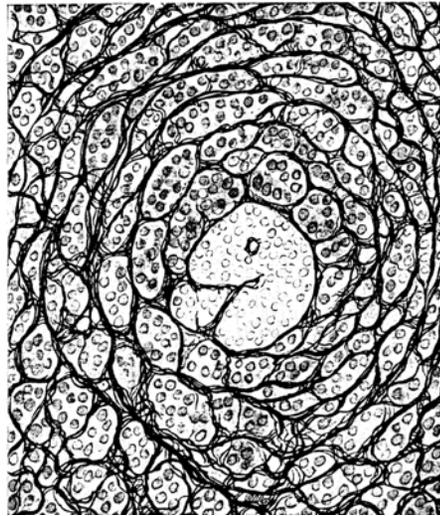


Abb. 12. Pankreas einer 28jährigen Frau. Konzentrische Anordnung der Drüsenzazini und Gitterfasern um die *Langerhanssche* Insel (Formol, Gefrierschnitt 15, Pap). Gez. 2, D11 Zeiß.

VII. Der Pankreasdiabetes.

Nachdem die Erkenntnis gewonnen worden war, daß die Silberzellen (A-Zellen) als für den Insulinstoffwechsel inaktive Elemente des Inselapparates zu bewerten sind, lag es nahe, den Inselapparat von Pankreasdiabetikern im Hinblick auf das Vorkommen von Silberzellen zu untersuchen; denn waren meine bisherigen Schlußfolgerungen insbesondere hinsichtlich der inaktiven Rolle der Silberzellen beim Insulinstoffwechsel richtig, so mußten sich in den Inseln Zuckerkranker die Silberzellen vermehrt nachweisen lassen. War dies der Fall, so war gleichzeitig eine Möglichkeit gefunden, in bestimmten Fällen, in denen sonst keine spezifischen Veränderungen feststellbar waren, den *Pankreasdiabetes an den Langerhansschen Inseln selbst durch Darstellung der Silberzellen morphologisch zu erfassen*.

Wie ich schon einleitend ausgeführt habe, ist es bislang nicht möglich gewesen, bezeichnende Veränderungen an den *Langerhansschen* Inseln bei der Zuckerkrankheit nachzuweisen (*Schmidt* 1902, *v. Hansemann* 1902, *Szobolew* 1902, 1904, *Karakascheff* 1905, 1906, *Reitmann* 1905, 1906,

v. Halasz 1904, 1909, MacCallum 1907, Russel 1909, Martius 1915, Nakamura 1924, Warren und Foot 1925, Warren 1927 u. a.), insbesondere für das schwere klinische Zustandsbild des jugendlichen Diabetes ist bislang kein morphologisches Äquivalent auffindbar gewesen, es zeigen im Gegenteil die Inseln eher eine Hyperplasie, denn eine Verminderung (v. Halasz 1904, 1909, Reitmann 1905, 1906, Russel 1909, Warren 1927).

Behandelt man nun Gefrierschnitte von diabetischen Bauchspeicheldrüsen nach dem *Gros-Schultzeschen* Verfahren, so stellt man in vielen Fällen auch schon bei flüchtiger Prüfung fest, daß die Zahl der Silberzellen in den Inseln gegenüber normalen Inseln eindeutig vermehrt ist.

Die Abb. 13 zeigt eine normale *Langerhanssche* Insel in Gegenüberstellung mit einer Insel eines 50jährigen Diabetikers. Während in den normalen Inseln des Erwachsenen immer nur einige Silberzellen vorhanden sind (s. S. 99), erweisen sich in der Diabetikerinsel die meisten Inselzellen als A-Zellen, die mit schwarzen Granula erfüllt sind. Die einwandfreie Auffindung von Zellen ohne schwarze Körnelung bereitet geradezu Schwierigkeiten. Das Vorhandensein granulafreier Zellen kann dadurch vorgetäuscht werden, daß die Granula in den Zellen der Zellbänder oft nur in einem Zellpol angehäuft sind; so ist auch in der abgebildeten Insel in der Mitte der Zellbalken infolge der polaren Anhäufung der Granula ein freier Streifen zu erkennen.

Im Pankreas eines anderen, 59jährigen Diabetikers fanden sich zahlreiche, dicht aneinanderliegende Inseln, die teils mittlere, teils überdurchschnittliche Größe aufwiesen. Auch in diesem Falle überwiegen die Silberzellen in beträchtlichem Maße über die nichtversilberten Zellen. Nur wenige kleine Inseln, die dann auch kompakt sind und nicht aus Bändern bestehen, haben im Inneren nicht versilberte Zellen, der Rand wird auch hier von einer geschlossenen Lage von Silberzellen gebildet.

In der Nähe der gut vom exokrinen Parenchym abgegrenzten Inseln finden sich regelmäßig immer vereinzelte oder in kleinen Gruppen angeordnete Silberzellen im exokrinen Parenchym. Sie stellen Ansätze von Inselneubildungen dar. Große, einzeln liegende Silberzellen, die auch hier viel häufiger gefunden werden als im normalen Pankreas, müssen auch hier als Mutterzellen von neu zu bildenden Inseln, also „inselpotente“ Zellen angesehen werden. Das gleiche gilt für die einzelnen Zellen und Zellgruppen aus Silberzellen in den Ausführungsgängen, aus welchen man an zahlreichen Stellen Insel sprossen aus Silberzellen auswachsen sieht (s. Abb. 17 und 19), wie ich dies als charakteristisch für die Inselentwicklung überhaupt beschrieben habe (*Ferner* 1938).

In diesem Pankreas war stellenweise der Inselreichtum so groß, daß bei schwacher Vergrößerung in zwei Läppchen in einem Gesichtsfeld 16 *Langerhanssche* Inseln von normaler mittlerer Größe gezählt werden



Abb. 13 A. *Langerhanssche* Insel aus der Bauchspeicheldrüse eines normalen 30jährigen Mannes, nur einige wenige Silberzellen enthaltend.



Abb. 13 B. *Langerhanssche* Insel aus der Bauchspeicheldrüse eines 50jährigen Diabetikers. Fast sämtliche Inselzellen sind Silberzellen. Zeich. 2/III 100 Zeiß.

konnten. Die Unterfunktion aller dieser Inseln konnte erst durch die Darstellung der Silberzellen sichtbar gemacht werden.

Es sei hier kurz erwähnt, daß ich in diesem Pankreas eines 59jährigen Diabetikers in der weiteren Nachbarschaft dieser zahlreichen Inseln ein vegetatives Ganglion fand, bei dem im Schnitt 14 Nervenzellen getroffen waren. Ich habe übrigens auch in normalen Bauchspeicheldrüsen des Menschen gar nicht so selten, häufiger im interlobulären Bindegewebe als intralobulär, Ansammlungen von einigen Ganglienzellen beobachten können, ohne daß es mir möglich gewesen wäre, direkte Beziehungen zwischen diesen und den Inseln aufzudecken.

In nicht wenigen Fällen von Pankreasdiabetes habe ich gelegentlich Inseln beobachtet, bei denen die zentral gelegenen Zellen frei von versilberbaren Granula zu sein schienen; die Anwendung der starken Vergrößerung deckt aber auch in diesem Falle eine feine Granulierung auf, welche in der Regel einen perinukleären Hof im Zelleib frei läßt.

Die Vermehrung der Silberzellen in den *Langerhansschen* Inseln und im exokrinen Parenchym in Bauchspeicheldrüsen von Zuckerkranken ist regelmäßig festzustellen; ich habe sie an fast allen untersuchten Drüsen, wenn auch nicht immer in gleichem Maße beobachtet. Nur in 3 Fällen unter 17 untersuchten Fällen von Erwachsenen habe ich eine solche Vermehrung der Silberzellen in den Inseln nicht feststellen können. Diese Abweichungen von der Regel kann ich noch nicht befriedigend erklären, man wird vielleicht daran denken müssen, daß trotz der fehlenden Vermehrung der A-Zellen die Menge der arbeitenden B-Zellen ungenügend war oder daß in diesen Fällen der Diabetes auf vom Zwischenhirn ausgehende Störungen zu beziehen ist.

Nach meiner Deutung der Silberzellen besonders auffallend aber auch besonders einleuchtend ist der Umstand, daß im Diabetespankreas neben der Vermehrung der Silberzellen in den Inseln — vornehmlich in der Nähe der Inseln — regelmäßig sowohl vereinzelt Silberzellen als auch kleinere Gruppen von solchen auftreten, die man dann bereits als kleine Inseln ansprechen kann. Diesen Befund habe ich (*Ferner* 1939) in dem Sinne erklärt, „daß das beim Diabetes zweifellos bestehende Insulindefizit einen Reiz zur Differenzierung der Drüsenzellen zu Inselzellen und Inselneubildung darstellt“, sei es, daß „inselpotente“ Zellen, die noch im exokrinen Epithelverband liegen, mobilisiert werden und zu Inselzapfen auswachsen, sei es, daß die Bauchspeicheldrüse unter besonderen Bedingungen im Stande ist, neue inselpotente Zellen aus Drüsenzellen zu bilden. Diese neu entstehenden Silberzellen im exokrinen Parenchym sind sozusagen der Ausdruck für Regenerationsversuche der Bauchspeicheldrüse, die bis zur Ausbildung von neuen jungen Inseln führen können.

Die von *E. J. Kraus* (1929) als Beispiel für die „Atrophie einer Insel nach hydropischer Degeneration mit Erweiterung der Capillaren“ abgebildete „stark verkleinerte“ *Langerhanssche* Insel mit „atrophischen Zellbalken“ möchte ich *nicht* für eine atrophische, sondern für eine vor kurzem erst regenerierte Insel halten, die wahrscheinlich aus dem in der

Nähe ebenfalls abgebildeten Ausführungsgang ausgesproßt ist. Für diese neu gebildeten Inseln scheinen weite Capillaren charakteristisch zu sein. Es ist für mich nicht zweifelhaft, daß alle die Insel zusammensetzenden Zellen Silberzellen darstellen, wofür auch die schon so erkennbaren Merkmale, das dicht granuliert und dunkle Protoplasma, die fehlenden Zellgrenzen, die Form und die dichte Lagerung der Zellkerne sprechen.

Eine wertvolle Ergänzung der beim Erwachsenen geschilderten Befunde brachte die Untersuchung eines Pankreas von einem 4jährigen diabetischen Kinde, das durch das Zusammentreffen glücklicher Umstände 4 Stunden post mortem in 10% Formalin fixiert werden konnte.

Warren (1927) hatte bei 10 Fällen von diabetischen Kindern im Alter von 2–14 Jahren an den Inseln völlig normale Verhältnisse festgestellt; er glaubte daher infolge des Fehlens irgendwelcher faßbarer Veränderungen an den Inseln eine angeborene Unterentwicklung der Inselzellen annehmen zu sollen, ohne dafür bestimmte Belege beibringen zu können. Dieselbe Ansicht hatte schon vorher Sobolew (1904) geäußert. Weichselbaum (1908) hingegen, der ein absoluter Verfechter der sichtbaren Inselveränderungen bei Diabetes ist, glaubte in fast allen Fällen von kindlichem Diabetes verkleinerte unregelmäßig geformte Inseln nachweisen zu können; die Zellen sollten nur ein schmales Protoplasma und dichtliegende, runde, längliche oder eckige stark gefärbte Kerne aufweisen, die entweder noch ein Chromatingerüst erkennen ließen oder gleichmäßig dunkel gefärbt waren. Weichselbaum deutet diese Inseln als regenerierte, wenngleich rudimentäre Formen.

Seyfarth (1926) und Kraus (1929) fanden die einfache Atrophie vor allem bei jugendlichen Diabetikern, sonst absolut keine anderen Veränderungen.

Die Durchmusterung der mit HE gefärbten Schnitte aus dem Kopf- und Schwanzteil des von mir untersuchten diabetischen Pankreas eines 4jährigen Kindes ergibt zunächst, daß die runden bis ovalen Langerhansschen Inseln in ziemlich gleichmäßiger Verteilung und in normaler Anzahl vorhanden sind; in jedem Drüsenläppchen können mindestens eine, oft auch zwei Inseln beobachtet werden. Ihre Größe hält sich sowohl nach oben als auch nach unten in normalen Grenzen; die meisten Inseln sind zwischen 100 und 250 μ groß. Wie dies für ein kindliches Pankreas nichts Ungewohntes ist, kommen auch kleine Inselkomplexe, die nur aus wenigen Zellen bestehen, vor. Die meisten Inseln sind deutlich vom exokrinen Parenchym abgegrenzt (Abb. 14), daneben finden sich auch solche, die direkt mit den Drüsenzellen zusammenhängen, eine sternförmige Gestalt haben, so daß man den Eindruck gewinnt, als wollten sie zwischen den Lücken der Drüsenendstücke vordringen, wie ein Keil dieselben auseinandertreibend. Schließlich kann man auch bei genauem Suchen viele kleine, rundliche oder längliche oder auch mehr unregelmäßige Gruppen von Inselzellen beobachten, die bei flüchtiger Durchsicht oder dicken Schnitten ohne weiteres der Beobachtung entgehen. Die Inseln imponieren demnach als völlig normale Komplexe von Epithelzellen, die weder mengenmäßig noch, was ihren Zellaufbau anbelangt, einen Anhaltspunkt für ihre Unterfunktion bieten.

In Abb. 14 ist eine solche, ziemlich große Insel aus dem Pankreas des 4jährigen diabetischen Kindes wiedergegeben, die gut von der Umgebung abgegrenzt ist und an der keinerlei pathologische Veränderung sichtbar wird. Auch ein Ausführungsgang, von dem sie vermutlich ausgesproßt ist, ist oben in der Nähe zu sehen. Es ist bei mikroskopischer Prüfung auch mit starker Optik kein Anhaltspunkt für irgendeine Insel-schädigung festzustellen. Der Kernreichtum der Inseln bzw. die Kleinheit

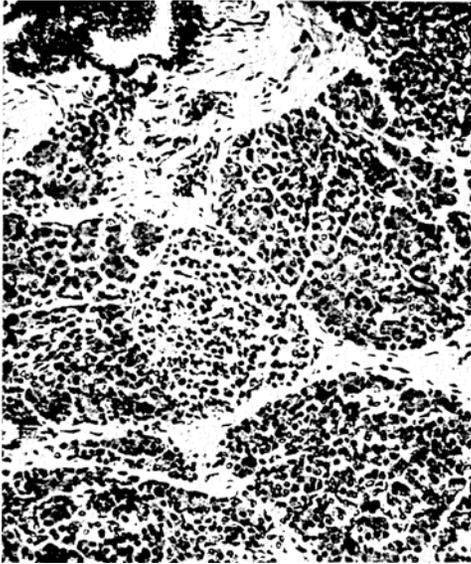


Abb. 14. *Langerhanssche Insel* aus dem Pankreas eines 4jährigen diabetischen Kindes. HE-Präparat. Kein Anhaltspunkt für eine Schädigung der Insel. lediglich auffallender Kernreichtum. Mikroph. Ok. 5, Obj. 0,40 17.

der Zellen ist der einzige Unterschied gegenüber den Inseln eines normalen gleichaltrigen Kindes. Es hat den Anschein, als ob die Inseln des diabetischen Kindes zur Gänze aus der Zellart aufgebaut sind, die beim Keimling und Kleinkind nur die peripheren Bezirke der Inseln darstellen. Die Zellkerne entbehren nicht einer charakteristischen Eigenschaft, nämlich einer sehr verschiedenen Größe. ganz kleine dunkel gefärbte Kerne liegen neben Riesenkernen, die stets eine deutliche, ziemlich dichte Chromatinzeichnung aufweisen. Das spärliche Protoplasma der Inselzellen ist stark rot gefärbt.

Auch in diesem Diabetesfall, der aus dem histologi-

sehen Bild keine spezifischen Veränderungen an den Inseln bot, die das zum Tode führende Insulindefizit erklären könnten, hat die Darstellung der Silberzellen zur Aufklärung geführt.

An Schnitten, die nach *Gros-Schultze* behandelt worden sind, erkennen wir schon bei schwacher Vergrößerung, daß alle *Langerhansschen* Inseln so gut wie ausschließlich aus Silberzellen bestehen (Abb. 15). Ein Vergleich mit den Inseln eines 4jährigen, nicht diabetischen Kindes (Abb. 3 und 16) macht den *Unterschied besonders augenscheinlich*. Im Pankreas des zuckerkranken Kindes bereitet es Schwierigkeiten, auch nur eine einzige, nicht versilberte Zelle mit Sicherheit aufzufinden. Demgegenüber sind beim normalen Kind nicht einmal alle Zellen an der Inselperipherie und immer nur einige wenige Zellen im Inneren der Inseln versilbert. Die übrigen Zellen bilden einen großen Kern aus nicht versilberten B-Zellen.

An keiner Insel, weder im Kopfteil noch im Schwanzteil des zuckerkranken Pankreas, kann auch nur in einem einzigen Falle ein solcher reifer Kern

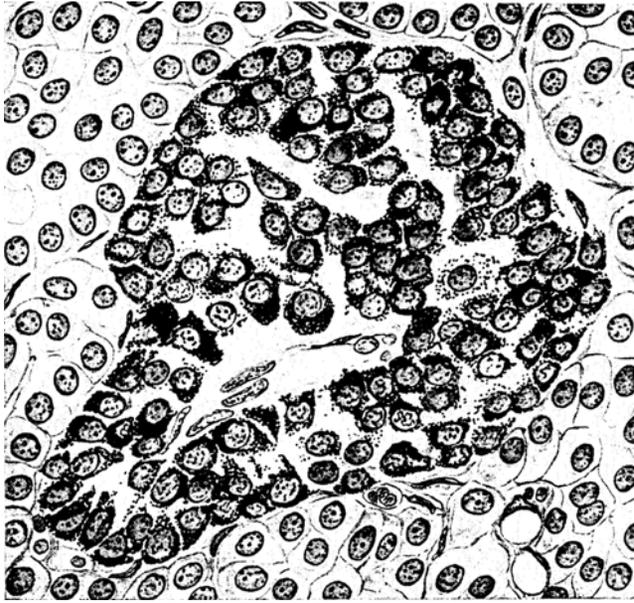


Abb. 15. *Langerhanssche Insel* aus dem Pankreas desselben Diabetesk Kindes nach Silber-
imprägnation nach *Gros-Schulze*, praktisch nur aus Silberzellen bestehend. Vgl. dazu Abb. 3.
Gez. 2 III 100mal Zeiß.

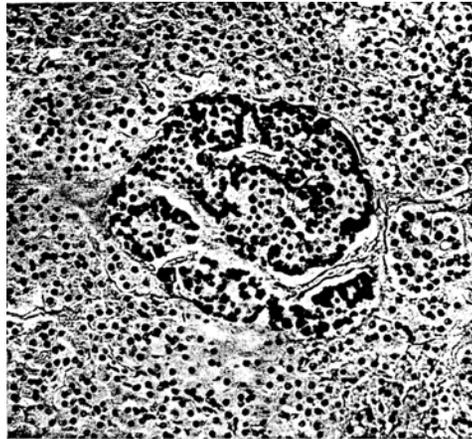


Abb. 16. *Spiralige Langerhanssche Insel* aus dem Pankreas eines normalen 4jährigen Kindes
mit Silberzellen und reifem Kern aus B-Zellen. Leitz Ok. Homal VIF, Obj. 4., Mikroph.

aus B-Zellen entdeckt werden. Vielmehr sind alle Inseln aus Zellbändern
aufgebaut, die aus Silberzellen bestehen. Wegen der Anhäufung der

Silbergranula an dem der Capillare zugewandten Zellabschnitt erscheint manchmal das Zentrum des Zellbandes im Schnitt körnchenfrei.

Beachtenswert ist weiter an der Abb. 15 der Umstand, daß im peri-insulären Drüsengewebe in der näheren und weiteren Umgebung einzelne oder kleine Gruppen von Silberzellen liegen, über deren Bedeutung bereits auf S. 114 gesprochen worden ist.

Die Unterfunktion der *Langerhans*sehen Inseln beim Pankreasdiabetes, die nicht in einer zahlenmäßigen Verminderung derselben,



Abb. 17. Inseln-bildung aus dem Gangbaum des Pankreas eines 4jährigen diabetischen Kindes. Die Silberzellen sind als schwarze Herde zur Darstellung gekommen. Links Insel sproß, unten rechts abgeschnürte Insel. Mikroph. Ok. 5, Obj. 0,40 17.

sondern in der Zellzusammensetzung begründet ist, findet in eindrucksvoller Weise eine Parallele in der Reaktion des Ausführungssystems und des exokrinen Parenchyms (Abb. 17, 18, 19). Wie schon erwähnt, werden durch die Darstellung der Silberzellen alle, dem Inselsystem zugehörenden Zellen als solche kenntlich gemacht, auch dann, wenn sie noch als einzelne „inselpotente“ Zellen im Epithelverband der Gänge oder der Drüseneinstücke liegen. Bei dem diabetischen Kind sind zwar grundsätzlich in gleicher Weise, aber in viel ausgedehnterem Maße als bei einem gleichaltrigen gesunden Kind einzelne oder kleine Gruppen von Silberzellen im Epithel der Ausführungsgänge vorhanden. Bei Anwendung von HE-, Azan-, Eisenhämatoxylinfärbung entziehen sich diese Zellen völlig dem Nachweis. Andere Gruppen von Silberzellen befinden sich bereits auf dem Stadium der Aussprossung in das Gangbindegewebe, vergrößern sich durch Zellvermehrung und durch Vereinigung mit benachbarten oder

entgegenwachsenden Inselzapfen. Besonders häufig kann man derartige Inselneubildungen an Stellen von Ganggabelungen beobachten, wie ich dies schon früher bei der normalen Entwicklung beschrieben habe. Abb. 17 zeigt bereits am fortgeschrittenen Stadium einen ausgepreßten Inselzapfen.

Zwei kleinere im Bindegewebe liegende Ausführungsgänge in der Abb. 17 links mit niedrigem einschichtigem Zylinderepithel zeigen an mehreren Stellen einzelne oder auch zu zweit oder zu dritt liegende, mehr an die Basalmembran gerückte Silberzellen. An einer Stelle ist in der Abbildung links ein mächtiger, aus kleinen dicht gelagerten Silberzellen aufgebauter Inselzapfen ausgepreßt, der sich hakenförmig umgebogen hat und eben im Begriffe steht, sich vom Gangepithel abzuschneiden. Angewachsen ist dieser Zellsproß nicht capillarisiert, erreicht aber doch die hakenförmige Umfassung und durch das Vorwachsen gegenüberliegender und benachbarter Silberzellen den Einschluß von Capillaren und Bindegewebe, und dadurch hat sich der Insel sproß zu einer capillarisierten Insel umgewandelt.

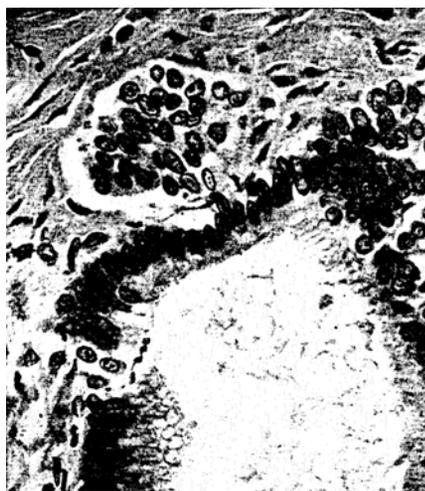


Abb. 18. Pankreasausführungsgang mit Ab-
schmürung einer Ganginsel von einem 4jährigen
diabetischen Kind. Von der Bereitschaft zur
Inselneubildung ist am H.E.-Präparat nichts
zu erkennen. Mikroph. Ok. 5, Obj. 9,85/45.

Die Abb. 18, die von einem HE-Präparat stammt, zeigt, daß der HE-Schnitt über den wirklichen Zustand des endokrinen Parenchyms nichts aussagt. Einzelne Silberzellen oder kleinere Gruppen von solchen sind, obwohl sie zweifellos vorhanden sind, im histologischen Präparat, das mit den gewöhnlichen Färbemethoden behandelt wurde, nicht zu erkennen. Der vorwachsende Zellzapfen ist aus einem kernreichen Zellsyncytium aufgebaut, die Kerne sind meist länglich und in der Richtung des Auswachsens gestellt. Das Protoplasma ist stark eosinophil. Zellgrenzen sind nicht zu erkennen. Die Randzellen haben sich infolge von Schrumpfung vom Bindegewebe abgelöst.

Das nächste Stadium der Inselentwicklung zeigt Abb. 17 rechts unterhalb des längs getroffenen Ausführungsganges. Ein durch zwei Capillaren hantelförmig eingeschürter Zellhaufen aus dicht gedrängten Silberzellen ist durch eine im Schnitt längs getroffene Capillare vom Epithel des Ausführungsganges abgeschnürt und liegt frei im Gangbindegewebe.

Jedes einmal gebildete Inselfeld übt, wie Abb. 19 besonders eindrucksvoll zeigt, auf die Umgebung eine große „Anziehungskraft“ aus, so daß von allen Seiten gegen dieses Feld Inselzapfen vorwachsen. Aus dem Epithel des größeren Ausführungsganges ist eine ganz junge Insel aus Silberzellen ausgesproßt und in Abschnürung begriffen. Nur an zwei

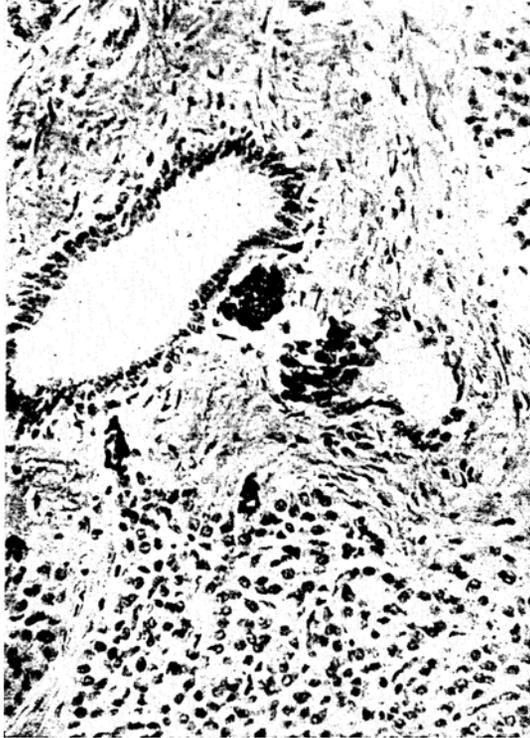


Abb. 19. Pankreas vom selben diabetischen Kinde. Im Gangwinkel ein in Bildung begriffenes „Inselfeld“, auf welches aus dem exokrinen Parenchym zwei Inselzapfen vorwachsen. Optik wie Abb. 17.

Stellen steht sie noch mit dem Epithel des Ganges in Verbindung und buchtet zum Zeichen ihres raschen Wachstums und ihrer starken Vergrößerung das Epithel des Ganges lumenwärts ein. Das Protoplasma der dicht gedrängten Zellen ist dicht mit schwarzen Granula erfüllt. Aus dem Epithel des kleineren Ausführungsganges wächst ein wieder aus Silberzellen bestehender Inselzapfen aus. Die beiden Bildungen sind nur mehr durch eine weite Capillare, die später mit Bindegewebe eingeschlossen werden wird, voneinander getrennt, ihre Vereinigung würde in Kürze erfolgt sein. Aber auch von zwei Drüsenendstücken unten wachsen zwei Inselprossen mit großer Energie auf das Inselfeld vor.

Die *Langerhansschen* Inseln, die nach ihrer Entstehung zunächst in Gangnähe liegen und zur Gänze aus Silberzellen aufgebaut sind, rücken später schrittweise vom Gang ab und nähern sich dem exokrinen Parenchym, in das sie durch Umwachsung eingeschlossen werden (Abb. 20). Hin und wieder kann man auch Zellsprossen finden, sowohl beim normalen als auch beim diabetischen Kinde, die aus Zellen ohne Silbergranula bestehen. Es handelt sich um Gangsprossen, die mit der Inselbildung nichts zu tun haben.



Abb. 20. Pankreas eines jugendlichen Diabetikers (13 Jahre). Große aus dem Anfüh-rungs-gang entstandene Insel, die ins exokrine Parenchym eingeschlossen wird. Optik wie Abb. 17.

In einer früheren Untersuchung (*Ferner* 1938) habe ich auch auf einen wesentlichen Unterschied in der Gitterfaserstruktur einer reifen Insel aus B-Zellen (z. B. beim Erwachsenen) und einer unreifen aus Silberzellen bestehenden Insel, wie wir sie normalerweise beim Keimling und beim Kleinkind finden, aufmerksam gemacht. Die reife Insel zeigt Gitterfasern nur im Gefolge ihrer Capillaren, die in die Insel eindringen. Die Insel aus Silberzellen weist darüber hinaus auch Gitterfasern auf, die zwischen die einzelnen Inselzellen eindringen und die Inselzellen selbst zum Teil umspinnen. Dadurch werden die Inseln selbst konzentrisch oder auch unregelmäßig, je nach dem Bau der Insel, in Zellamellen zerlegt (*Ferner* 1938, Abb. 11 und 12). In den diabetischen Inseln unseres 4jährigen Kindes habe ich eine weitere Beobachtung erheben können. Da die Inseln ausschließlich aus Silberzellen bestehen, müßte man in Analogie zu den unreifen Zellen des Keimlings oder Neugeborenen annehmen, daß in gleicher Weise in reichlichem Maße Gitterfasern zwischen den Inselzellen auftreten. Dem ist aber nicht so. Die argyrophilen Fibrillen verhalten sich vielmehr genau so wie bei den reifen Inseln des Erwachsenen, sind

also niemals intercellulär zu finden; dieser Unterschied zeigt an, daß die diabetischen Inseln aus Silberzellen beim Keimling und Kleinkind nicht äquivalent sind.

Es mag hier noch erwähnt werden, daß in den Gitterfaserpräparaten außer den Fibrillen feine schwarze Körnchen im Gebiet der Zymogengranula, ganz feine und staubartige Granulierung in den Silberzellen der Inseln sowie grobe schwarze Schollen im supranukleären Anteil der Zylinderzellen der Gänge sowie in der Lichtung geschwärzt erscheinen.

Die an dem Pankreas des 4jährigen diabetischen Kindes erhobenen Befunde ermöglichen schließlich auch noch eine neuerliche Überprüfung der *Feyrter*schen Vorstellung über das sog. „insuläre Gangorgan“.

Nachdem *Feyrter* (1938) die im Epithel der Pankreasausführungsgänge vorhandenen „hellen“ Zellen mit ihrem wasserhellen Protoplasma und die kleinen, stark eosinophilen Zellen der Zellsprossen und Zellzapfen des Gangsystems zu einem einheitlichen System, dem „insulären Gangorgan“ oder „zweiten Inselorgan“, zusammenfaßt, muß zu dieser Frage noch besonders Stellung genommen werden. Ich schiebe voraus, daß für die zweite Zellart die Bezeichnung „helle“ Zellen absolut nicht zutrifft; denn die hellen Zellen lassen sich mit sauren Farbstoffen kaum färben, während die dunklen Zellen mit Eosin usw. intensiv färbbar sind.

Feyrter (1938) hebt selbst hervor, daß sowohl färberische als auch cytologische Unterschiede zwischen den beiden Zellformen bestehen: „die in Frage stehenden Zellen sind einmal ziemlich umfanglich (dreieckige Gestalt oder Flaschenform), ein anderes Mal verhältnismäßig klein und lebhaft mit Eosin sich färbend“. . . . „Man kann also chromophobe und oxyphile unterscheiden.“ Trotzdem sind nach seiner Meinung den hellen Zellen „gestaltlich an die Seite zu stellen bzw. von ihnen abzuleiten knospenartige, bandförmige und netzförmige Zellhaufen usw.“

Im Gegensatz zu *Feyrter* vertrete ich die Auffassung, daß helle und dunkle Zellen verschiedene Zellformen sind und unmittelbar nichts miteinander zu tun haben. Ich gebe in der Tabelle (S. 125) eine Aufstellung der morphologischen Merkmale dieser beiden Zellarten.

Die echten „hellen“ Zellen, die nur immer ganz vereinzelt oder zu einigen wenigen anzutreffen sind, entfernen sich niemals vom Gangepithel. Ihre biologische Bedeutung bleibt zunächst unklar. *Feyrter*s Auffassung der „hellen“ Zellen als funktionstüchtige Inselzellen (entsprechend den B-Zellen in den *Langerhanss*chen Inseln) kann ich weder beweisen noch widerlegen. Sicher ist nur, daß ich niemals aus den echten „hellen“ Zellen *Langerhanss*che Inseln habe entstehen sehen.

Die eosinophilen Zellsprossen von *Feyrter* sind mit Sicherheit als normale Insel sprossen des Gangsystems zu kennzeichnen. Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüse des 4jährigen zuckerkranken Kindes liefert für diese Behauptung eindeutige Beweise. In diesem Pankreas

	Echte „helle“ Zelle	Zellzapfen des Gangsystems
Art des Vorkommens	Einzelne oder einige wenige Zellen	Zahlreiche Zellen, Syncytium, Zapfen, Sprossen, Bänder
Kern	Groß und rund, deutliches Chromatingerüst, seltener klein und verdichtet (pyknotisch)	Dicht gedrängte längliche Kerne, die in der Wachstumsrichtung gestellt sind, manchmal deutliche, manchmal dichte verwaschene Chromatinzeichnung
Protoplasma	Hell, wasserklar, nimmt keinen Farbstoff an (chromophob), stets deutliche Zellgrenzen. Nach <i>Gros-Schultze</i> zum größten Teil nicht versilberbar, ein Teil vielleicht mit versilberbaren Granula (s. Abb. 21)	Trüb, eosinophil. Syncytium, wenig Plasma um jeden Kern. Versilberung nach <i>Gros-Schultze</i> positiv ¹

treten derartige Zellsprossen in großer Zahl auf und bestehen immer aus Silberzellen (Abb. 17 und 19). Infolge der überaus lebhaften Inselneubildung aus dem Gangsystem ist es ein Leichtes, schrittweise alle Stadien der Inselentwicklung von der einzelnen „inselpotenten Silberzelle“ im Gangepithel über das Stadium der Zellzapfen bis zu der abgeschwürzten, frei im Gangbindegewebe liegenden Insel zu beobachten. Die *Feyrter*schen Zellzapfen sind somit nichts anderes als Sprossen von jungem unreifem Inselgewebe mit allen charakteristischen Merkmalen desselben.

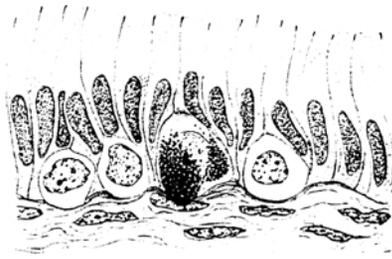


Abb. 21. Epithel eines größeren Ausführungs-ganges mit „hellen“ Zellen aus dem Pancreas eines diabetischen Kindes. Gez. J. H. I. 100mal Zeiß, verkl.

Wie richtig *Feyrter* (1938) selbst diesen Umstand beurteilt und wie genau er ihn kennt, geht aus folgendem Satz hervor: „Das zweite Inselorgan ist, namentlich mit seinen an den feineren Aufzweigungen des Gangbaumes gelegenen Teilen, in Fällen von Schädigung des ersten Inselorgans, die mit Zelluntergang einhergehen, die Stätte der Regeneration des endokrinen Gewebes der Bauchspeicheldrüse, wobei eine

¹ Die Feststellung *Hamperts* (1931), daß sich die hellen Zellen nach *Gros-Schultze* versilbern lassen, konnte sich somit bloß auf die Zellen der Zellzapfen bezogen haben, nicht auf den größten Teil der echten „hellen“ Zellen, wieder ein Grund mehr, wenn es eines solchen nach den erheblichen morphologischen Unterschieden noch bedurfte, die beiden Zellarten sowohl morphologisch als auch funktionell voneinander zu trennen. Die in der Abb. 21 anscheinend mit Silbergranula versehene helle Zelle kann nach dem Präparat auch so zustande gekommen sein, daß benachbarte Silberzellen, deren Kern durch den Schnitt abgetrennt wurde, getroffen sind. Fest steht jedenfalls, daß die übrigen 3 hellen Zellen keine Silbergranula zeigen.

gewisse biologisch Verschiedenheit des neuerzeugten, endokrinen Inselgewebes ungleich wahrscheinlicher ist als eine völlige Übereinstimmung seiner Lebenstüchtigkeit mit jener der *Langerhansschen* Zellhaufen.“

Falls die *Feyrterse* Auffassung zutrifft, müßte man sich die Entstehung der echten „hellen“ Zellen so denken, daß sie an Ort und Stelle durch Ausreifung von „inselpotenten“ Zellen sich bilden und mit dem Moment ihrer Ausreifung ihre Versilberbarkeit verlieren. „Eine derartige Deutung könnte“ — wie ich schon früher ausgeführt habe — „dann sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnen, wenn sich z. B. zeigen ließe, daß man die hellen Zellen bei Zerstörungen der Inseln entsprechend vermehrt findet.“

Beim jugendlichen Diabetes scheinen mir nun in der Tat die „hellen“ Zellen vermehrt vorzukommen, auch in größeren Komplexen als normal. Wenn es sich hier auch nicht um eine Zerstörung von Inseln handelt, so schafft doch der Funktionsausfall oder die Funktionsverminderung die gleichen Bedingungen. Es ist unmöglich, aus diesem einzelnen Fall irgendwelche Schlüsse zu ziehen, da es sich auch um ein zufälliges Zusammentreffen handeln kann.

Das Ergebnis der an der Bauchspeicheldrüse des diabetischen Kindes erhobenen Befunde läßt sich abschließend dahin zusammenfassen, daß der schwere jugendliche Pankreasdiabetes *nicht auf einem Mangel an Inseln beruht*; die Inseln weisen weder Zerstörungen noch eine zahlenmäßige Abnahme auf. Er beruht vielmehr *auf einem Mangel an insulinaktiven oder insulinbereitenden B-Zellen*, da die Inseln so gut wie ausschließlich *aus inaktiven oder unreifen A-Zellen (Silberzellen) aufgebaut sind*.

Die Darstellung der Silberzellen — eine Möglichkeit, die Unterfunktion des Inselapparates histologisch sichtbar zu machen.

Das Fehlen spezifischer Inselveränderungen bei Pankreasdiabetes, zumindest in der Mehrzahl der Fälle und vor allem bei denen, die sich durch zahlreiche, vergrößerte und vermehrte Inseln auszeichnen, hatte wohl bereits vereinzelt zu der Vermutung geführt, daß hierbei den Inselzellen an sich eine Minderwertigkeit in bezug auf die Insulinbereitung anhaften müßte, wenn es auch nicht möglich war, färberisch oder morphologisch an dem meist aus dem Sektionssaal stammenden Material Anzeichen einer verminderten Funktion an denselben festzulegen.

Die von mir beschriebenen Beobachtungen zeigen, daß diese vermutete unvollständige Ausbildung der Zellen in der Tat durch die Darstellung der Silberzellen sichtbar gemacht werden kann; dadurch ist die Möglichkeit gegeben, die für den Insulinstoffwechsel tätigen Zellen von den untätigen oder vermindert tätigen Elementen in klarer Weise auch an nicht frisch fixiertem Werkstoff zu unterscheiden und dadurch eine Aussage über den Funktionszustand zu machen. *Jede Verminderung*

der Inseln dokumentiert sich morphologisch in einer Vermehrung der Silberzellen. So ist auch die durch das dauernde Insulindefizit erzeugte Reaktion im exokrinen Parenchym und im Epithel des Gangbaumes für die verminderte Insulintätigkeit der Inseln charakteristisch.

Beim gesunden Menschen scheinen zwar langdauernde Hungerzustände und Inanition ähnliche zahlenmäßige Verschiebungen zugunsten der Silberzellen im Gefolge zu haben; doch wird dadurch der Wert der Silbermethode für den Nachweis der darniederliegenden Insulinproduktion beim Diabetes nicht wesentlich beeinträchtigt, da in den Fällen der Inanition die Reaktion des Gangbaumes zu fehlen scheint.

Somit geben uns die Silberzellen im Pankreas des Menschen die Möglichkeit, die verminderte Funktion des Inselapparates sowohl an den Inseln selbst als auch im Epithel der Gänge und im exokrinen Parenchym nachzuweisen und damit den *Pankreasdiabetes histologisch sichtbar zu machen* (Abb. 13 und 15).

Gedanken zur Insulintherapie.

Die Erkenntnis, daß bei allen den Formen des Pankreasdiabetes, bei denen keine Schädigung des Inselapparates nachzuweisen ist, die Zellen, welche die *Langerhansschen* Inseln aufbauen, als ruhende inaktive Elemente zu kennzeichnen sind, gewinnt im Zusammenhang mit der Feststellung, daß im Tierversuch bei langdauernder wiederholter parenteraler Verabreichung von Insulin gleichfalls eine Vermehrung dieser inaktiven Zellen (Silberzellen) stattfindet, auch für die Insulintherapie eine besondere Bedeutung.

Bei vielen Fällen von jugendlichem Diabetes und ebenso bei einem nicht unbeträchtlichen Prozentsatz des Diabetes beim Erwachsenen ist die Ursache für das Insulindefizit nicht in Inselveränderungen (hydropische Degeneration, Atrophie, Inselklerose u. ä.), sondern in der primären Unfähigkeit der A-Zellen gegeben, zu insulinbereitenden Inselzellen auszureifen (Abb. 22) oder in dieselben sich umzuwandeln. Man kann also in der Tat sehr zutreffend vom jugendlichen Diabetiker als „hormonalem Krüppel“, dessen Prothese das Insulin ist, sprechen (*Bürger* 1937).

Offenbar ist diese Ausreifung (Abb. 22) in der Entwicklung ein kritischerer Moment als die Differenzierung der indifferenten Pankreaszelle zur inselpotenten Zelle, da Fälle eines primären Fehlens des Inselapparates nicht bekannt geworden sind.

In Verbindung mit den schon früher erwähnten Insulinversuchen am Meerschweinchen (vgl. S. 105) ergeben sich zumindest für den jugendlichen Zuckerkranken zunächst auf rein theoretischer Grundlage für die Therapie insofern neue Möglichkeiten, als das therapeutische Bestreben darauf gerichtet werden muß, die zur Genüge vorhandenen, ja infolge des Insulinmangels immer noch mehr neu gebildeten *Langerhansschen* Inseln

zur Ausreifung und zur Bildung der B-Zellen anzuregen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß die dauernden Insulingaben in Analogie zu den Versuchen beim Meerschweinchen nicht nur zu keiner Ausreifung der Inselzellen führen, sondern im Gegenteil die vielleicht noch vorhandenen reifen Zellen im Sinne einer Inaktivitätsatrophie zur Einstellung ihrer Tätigkeit veranlassen. Vielleicht können so Besserungen der Zuckerkrankheit erklärt werden, die nach verschiedener alimentärer Beeinflussung, nach Vitamin- und Hormongaben sich eingestellt haben und auch

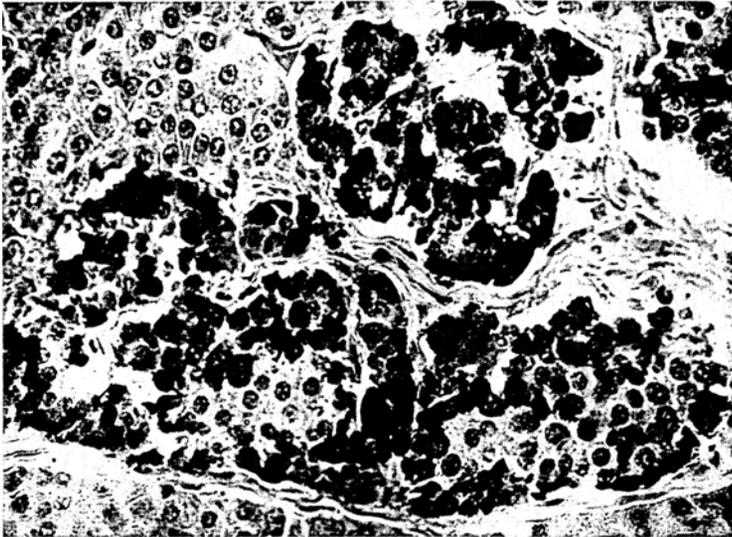


Abb. 22. Langerhanssche Insel aus Silberzellen von einem normalen 4jährigen Kind. Bildung eines „reifen“ Inselkerns in den beiden unteren Komplexen in Form von nicht versilberten B-Zellen. Mikroph. Ok. 5, Obj. 0,85/45.

noch längere Zeit nach Aufhören derselben angehalten haben. So soll männliches Keimdrüsenhormon den jugendlichen Diabetes bessern.

Schließlich besteht auch die Möglichkeit, daß unter der Einwirkung bestimmter Strahlen auf das Pankreas (eventuell in laparatomia) oder unter dem Einfluß einer Hyperämie nach Sympathektomie eine Ausreifung der Inseln und damit eine Heilung der Zuckerkrankheit erzielt werden könnte. Obwohl diese Überlegungen zunächst nur theoretische Bedeutung haben, sind sie doch die logische Folgerung aus meinen Befunden.

Umgekehrt muß man auch daran denken, daß die bei einem bestimmten Teil der Diabetesfälle und insbesondere beim jugendlichen Diabetes vermehrt auftretenden Silberzellen in den Langerhansschen Inseln nicht eine Eigenheit der Inselzellen von vornherein gewesen sei, sondern erst als Folge der meist jahrelang durchgeführten Insulingaben aufgetreten sei und daher nicht dem Diabetes an sich zuzurechnen wäre.

VIII. Ein Fall von Inselreichtum (Polynesie) mit Rieseninseln bei einem 1 Tag alten Kinde.

Bei einem 20jährigen Mädchen beschreiben *Askunazy* und *Sciclounoff* (1935) einen Fall von Inselreichtum. Sie fanden auf 50 qm 324 Inseln, während *Heiberg* und *Seyfarth* als Durchschnittszahl 130 angeben. Leider machen die Autoren keine Angaben über den feineren Bau der Inseln. Sie erwähnen lediglich, daß in den Inselzellen feinste Fetttropfchen nachweisbar sind.

Fälle von Pankreasadenomen, zum Teil auch solche mit Erfolg operierten, wurden bereits mehrfach beschrieben. Meist jedoch erfolgte keine cytologische Untersuchung.

Harnapp (1936) findet an einem operativ entfernten Adenom das Protoplasma der Randzellen in den Inselkomplexen im allgemeinen etwas dunkler, während in der Mitte die Zellen einen helleren Zelleib besitzen. Das Protoplasma war fein gekörnt.

Laidlaw (1938) und *Bargmann* (1939) haben die von ihnen untersuchten Tumoren in der überwiegenden Mehrzahl aus B-Zellen bestehend gefunden, *Laidlaw* findet auch A-Zellen.

Mit derartigen Adenombildungen dürften die beiden Fälle von *Nakamura* (1924) nichts zu tun haben; in diesen Fällen handelt es sich um das Pankreas von Kindern, bei denen der mittlere Teil der Drüsenläppchen vollständig aus Inselgewebe bestand, so daß dieses nur von einer dünnen Schale von exokrinem Gewebe umgeben war.

Ganz ähnliche Verhältnisse zeigt der von mir beobachtete Fall. Die Inseln sind stellenweise so dicht gelagert, daß sie mengenmäßig bei weitem gegenüber dem exokrinen Drüsengewebe überwiegen; vielfach wird auch bei schwacher Vergrößerung überhaupt kein exokrines Parenchym im Gesichtsfeld sichtbar (Abb. 23). Als Anhang war ein Läppchen vorhanden, das überhaupt nur aus Inseln aufgebaut war. Die Inseln zeigen recht verschiedene Größenwerte, viele weisen eine überdurchschnittliche Größe auf, so daß man sie als Rieseninseln bezeichnen muß, da sie zwischen 300 und 800 μ messen. Sie stellen einen einheitlichen und nicht etwa aus mehreren Inseln zusammengesetzten Komplex dar und werden daher stets auch von einer gemeinsamen Kapsel umhüllt.

Die kleinen und mittleren Inseln haben meist eine rundliche Form und unterscheiden sich in ihrem Zellaufbau nicht von den Inseln des normalen Neugeborenen (Abb. 2).

Die Rieseninseln, welche in der Regel eine längliche oder bohnenförmige Gestalt zeigen, werden aus Zellbändern in einfacher oder doppelter Reihe aufgebaut, zwischen denen sich reichliche Capillaren finden. Die Räume zwischen den großen runden oder länglichen Inseln werden vielfach von kleinen Inseln ausgefüllt, zwischen denen Bindegewebsseptae einstrahlen.

Die Zellstränge sind in den großen und in den Rieseninseln zu mannigfachen Figuren angeordnet, so daß man Spiralen, Rosetten und follikel-

artige Bildungen mit Andeutung eines Lumens erkennen kann, doch konnte niemals in einer solchen follikelähnlichen Bildung ein Inhalt gefunden werden.

Man gewinnt besonders an den Silberpräparaten (Abb. 23) den Eindruck, daß die im Zentrum oder am Hilus des Läppchens begonnene Inselentwicklung so überhand genommen hat, daß das exokrine Paren-

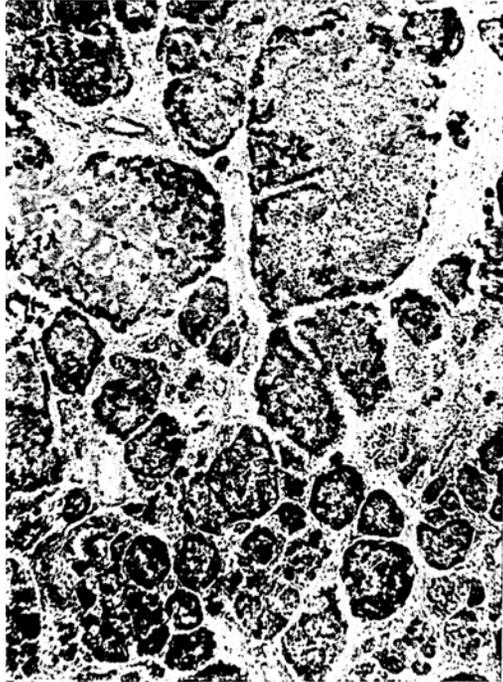


Abb. 23. Pankreas eines einen Tag alten Kindes. Inselreichtum und Rieseninseln.
Die größte Insel ist 540μ . Vergr. etwa 90mal. Mikroph.

chym im wahrsten Sinne des Wortes an die Wand gedrängt wurde. Im Inneren des Läppchens am Hilus liegen die größten Inseln, gegen die Peripherie werden sie immer kleiner, woselbst man ganz peripher keine konfigurierten Inseln, sondern lediglich Inselzapfen beobachten kann.

Bei dem schon vorhin erwähnten Drüsenläppchen, das fast ausschließlich aus Inseln besteht, überzieht nur ein schmaler und nicht einmal zusammenhängender Saum von exokrinem Drüsengewebe die Oberfläche des Läppchens, das so ganz an die Verhältnisse des Milzsegmentes bei vielen Vögeln (*Clara* 1924) oder an die Hauptinsel von *Lophius piscatorius* (*Bargmann* 1939) erinnert, sogar der Saum aus exokrinem Gewebe ist in genau der gleichen Weise vorhanden.

Es handelt sich in meinem Falle nicht um ein Adenom in dem Sinne, daß ein großer aus Inselzellen bestehender Tumor vorhanden ist, sondern es bauen viele große Inseln zwischen und um die eindeutiges Drüsengewebe vorkommt, das Inselläppchen auf. Die Größe des Gebildes betrug 4 : 3 : 3 mm.

Was den Feinbau der Inseln anlangt, so kann man bereits mit den üblichen Färbungen zwei Zellarten voneinander unterscheiden, die jeweils in großen Komplexen auftreten, nämlich protoplasmareiche helle Zellen mit deutlichen Zellgrenzen und runden oder länglichen Kernen im Zentrum der Inseln und kleine intensiv mit Eosin gefärbte Zellen ohne deutliche Zellgrenzen und mit dunklen Kernen an der Peripherie. Die hellen Zellen enthalten in ihrem Zelleib in geringer Zahl einige grobe, weit auseinander liegende azidophile Granula, die wegen ihrer Größe fast schon als Schollen angesprochen werden müssen. Diese Zellen sind im Inneren der Zellinseln zu Bändern angeordnet und stellen offenbar Zellen dar, die den B-Zellen der normalen Inseln entsprechen, wofür, wie später gezeigt werden wird, auch die Ergebnisse der Silbermethode einen Anhaltspunkt liefern.

Die intensiv mit Eosin gefärbten kleinen Zellen liegen vor allem am Rande der Inseln und bilden anscheinend syncytiumartige Zellbänder. Ihr Zelleib enthält eine dichte Granulierung. Man geht wohl kaum fehl, wenn man diese als A-Zellen bzw. als deren Vorstufen in der Entwicklung betrachtet.

Die Darstellung der Silberzellen bestätigt die oben angeführte Einordnung der die Rieseninseln aufbauenden Zellformen. Die hellen im Zentrum der Inseln liegenden Zellen, die zahlenmäßig überwiegen, zeigen keine Silbergranula. Die stark eosinophilen, netzartig an den Randpartien angeordneten Zellen sind ausnahmslos Silberzellen.

Das histologische Bild drängt zu der Annahme, daß eine Entwicklungsstörung im Sinne einer Überproduktion von *Langerhansschen* Inseln vorliegt, welche, abgesehen von der verhältnismäßig geringen Randschicht aus Silberzellen, wahrscheinlich auch bei den Rieseninseln durchaus funktionstüchtige Inselzellen enthalten. Vielleicht ist diese Tatsache die Ursache für die Lebensunfähigkeit des Kindes gewesen.

IX. Beobachtungen über bauliche Besonderheiten an den kleinen Arterien im Pankreas des Menschen.

Clara (1939) hat bekanntlich „für alle Organe, in denen die Leistungszerteilung nicht durch zwei verschiedene Gefäßsysteme dargestellt wird und in denen die Gefäßsteuerung eine große Rolle bei der Funktion spielt“, Einrichtungen zur Steuerung des Blutkreislaufes postuliert.

Ich habe regelmäßig an den kleinen Arterien im Pankreas des Menschen Sperreinrichtungen tatsächlich auffinden können; es handelt sich dabei wie bei den entsprechenden Einrichtungen an den Arteriolen afferentes

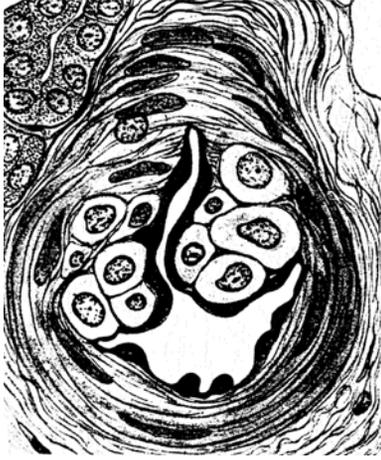


Abb. 24. „Sperrarterie“ mit „epitheloiden“ Zellen aus dem Pankreas eines 28jährigen Weibes. Gez. 4, HI 100, Zeiß. Verkl.

der Niere, an den kleinen Arterien der Schilddrüse (Kux 1935), an solchen des menschlichen Eileiters sowie des Eierstockes und Eileiters beim Reh (Watzka 1936), um Einlagerung von epitheloiden Muskelzellen.

Die Abb. 24 zeigt eine im interlobären Bindegewebe des Pankreas einer 28jährigen Frau liegende kleine Arterie, von der ein kleineres Gefäß abzweigt. An dieser Stelle liegen innerhalb der Media große, helle, blasige „epitheloide“ Zellen, die polsterartig ins Gefäßlumen vorspringen. Diese Sperrarterien liegen meistens im interlobären Bindegewebe, seltener innerhalb der Läppchen.

Ihr Bau gleicht weitgehend den von mir beschriebenen kleinen Bildungen an den Milzarterien des Leguans (Ferner 1940), wo sie auch im Darm und in anderen Organen zu finden sind.

X. Zusammenfassung.

1. In den Langerhansschen Inseln des Menschen sind heute drei Zellformen bekannt, die sich durch charakteristische Merkmale des Kerns und des Protoplasmas unterscheiden. Das weitaus größte Kontingent der Inselzellen bilden die B-Zellen oder β -Zellen; sie sind die Insulinbereiter. Die A-Zellen oder α -Zellen sind beim Erwachsenen „ruhende“ Inselzellen, die für die Insulinbereitung keine Bedeutung haben. Die D-Zellen stellen eine zugrundegehende Zellform dar, der auch im Hinblick auf ihre Seltenheit kaum eine besondere Bedeutung zukommen dürfte.

2. In den A-Zellen wird durch die Silbermethode von Gros-Schultze eine schwarze Granulation dargestellt, in gleicher Weise werden beim Keimling, Kind und Erwachsenen alle Zellen, die mit der Inselentwicklung in Beziehung stehen, elektiv als solche Silberzellen dargestellt.

3. Die Darstellung der Silberzellen ermöglicht die Erfassung eines zahlenmäßigen Verhältnisses der A- und B-Zellen. In den Inseln des Erwachsenen verhalten sich die A-Zellen zu den B-Zellen wie 1 : 5.

4. Beim Keimling und Kind besteht der größte Teil der Inseln aus Silberzellen, so daß das Zahlenverhältnis vom Alter des Kindes abhängt.

5. Auf Grund der Inselentwicklung und unter Berücksichtigung der Versilberung der Inselzellen während der Entwicklung wird ein Reifungs- und Differenzierungsschema der Inselzellen aufgestellt.

6. Die Bedeutung der Silberzellen im menschlichen Pankreas wird erörtert.

7. Bei Anwendung der zum Nachweis von Vitamin C angegebenen Methode werden im Pankreas bzw. in den *Langerhansschen* Inseln die gleichen Zellen mit schwarzen Körnchen erfüllt gefunden, die sich auch mit der Silberreaktion von *Gros-Schultze* als Silberzellen darstellen und die wir als A-Zellen erkannt haben. Bei Überangebot von Vitamin C finden sich beim Meerschweinchen darüber hinaus in allen B-Zellen vor allem im *Golgi-Feld* lokalisierte silbergeschwärzte Granula.

Bei Überangebot von Vitamin C wird dasselbe offenbar zum Teil in den Drüsendstücken ausgeschieden, da man in großen Gebieten von Drüsenläppchen die sonst sichtbaren engen Lichtungen der Endstücke nach Art eines Ausgusses bis hinauf in die intercellulären Sekretcapillaren von schwarzen Körnchen erfüllt sieht.

In den Drüsenzellen selbst sind in den vorliegenden Versuchen niemals geschwärzte Granula zu beobachten gewesen.

8. Bei allen Zuständen langdauernder herabgesetzter Inselstätigkeit, Hunger und Inanition, erscheinen in den Inseln die Silberzellen vermehrt, eine weitere Stütze für die Ansicht, daß sie eine ruhende Zellform in bezug auf die Insulinbereitung darstellen.

9. Im Sinne einer Inaktivitätsatrophie führt langdauernde, wiederholte Insulinzufuhr beim Meerschweinchen zur Vermehrung der Silberzellen in den Inseln auf Kosten der B-Zellen proportional zur Dauer der Insulinzufuhr. Eine akute Insulinwirkung hat keine Verschiebung der Zellformen im Gefolge.

10. In den meisten Fällen von Pankreasdiabetes, besonders bei solchen, bei denen die Inseln vermehrt und vergrößert gefunden werden, ist eine Verschiebung der Zellarten in der Richtung festzustellen, daß die Silberzellen sowohl beim Erwachsenen als auch beim jugendlichen Diabetiker so stark vermehrt sind, daß sie fast ausschließlich den Aufbau der Inseln bestreiten. *Damit ist erstmalig eine Möglichkeit gefunden, den Pankreasdiabetes an den Langerhansschen Inseln selbst morphologisch zu erfassen.*

11. Bei einem Fall von Inselreichtum und Rieseninseln bei einem einen Tag alten Kinde werden die die Inseln zusammensetzenden Zellarten auf ihren Zelltypus hin untersucht.

12. An den kleinen Arterien des Pankreas werden beim Menschen Sperreinrichtungen beschrieben.

Schrifttum.

- Allen, F. M.: J. med. Res. 1, 73 (1922). — Arndt, H. J. u. H. O. Neumann: Untersuchungsmethoden der Bauchspeicheldrüse (inkretorisch wirksame Anteile). Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, herausgeg. von E. Abderhalden, Abt. 8, Teil 1, 1935. — Askanazy, M. u. F. Siclonoff: Schweiz. med. Wschr. 1935. — Banting and Best: J. Labor. a. clin. Med. 7 (1922). — Banting, Best and Macleod: Amer. J. Physiol. 50 (1922). — Bargmann, W.: Inkretorische Drüsen I. Im Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Berlin 1939. — Z. Zellforsch. 29 (1939). — Beams, H. W.: Anat. Rec. 46 (1930). — Benazzi-Lentati, G.: Arch. ital. Anat. 37 (1937). — Bensley, R. R.: Amer. J. Anat. 12 (1911/12). — Structures and relationship of the islets of Langerhans. The Harvey's Lectures, p. X. 1914/15. — Anat. Rec. 58 (1933/34). — Bensley, S. H.: Anat. Rec. 72 (1938). — Bensley, S. H. and C. A. Woerner: Anat. Rec. 72 (1938). — Bertram: Die Zuckerkrankheit. Leipzig: Georg Thieme 1934. — Biedl, A.: Innere Sekretion. Wien-Berlin 1922. — Bloom, W.: Anat. Rec. 49 (1931). — Bomskov, Chr.: Methodik der Hormonforschung. Bd. 1. Leipzig: Georg Thieme 1937. — Broman, F.: Das Pankreas. Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere, Bd. 3. 1937. — Bürger, M.: Pathologische Physiologie, 2. Aufl. Berlin: Springer 1936. — Verh. dtsh. Ges. inn. Med., 51. Kongr. Wiesbaden 1937. — Burkhardt, L.: Virchows Arch. 296 (1936). — Campenhout, E. van: Archives de Biol. Liege 1925. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30 (1933). — Ceelen, W.: Virchows Arch. 208 (1912). — Clara, M.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 1 (1924); 39, (1936). — Anat. Anz. 57 (1924). — Dtsch. Ärztebl. 1925. — Erg. Anat. 30 (1933). — Die arteriovenösen Anastomosen. Leipzig 1939. — Entwicklungsgeschichte des Menschen, 2. Aufl. Leipzig 1940. — Das Problem der Ganzheit in der modernen Medizin. Leipziger Universitätsreden. H. 4. Leipzig 1940. — Christlieb: Virchows Arch. 289 (1933). — Dale: Philos. Trans. roy. Soc. Lond. 1904; 197 (1905). — Diamare, V.: Anat. Anz. 16 (1899); 35 (1909). — Dubreuil et Anderodius: C. r. Soc. Biol. Paris 83 (1920). — Erspamer, V.: Nota prev. Monit. zool. ital. 45 (1934). — Z. Anat. 107 (1937); 109 (1939). — Fahr, Th.: Zbl. Path. 24, Erg.-H. (1913). — Virchows Arch. 215 (1914). — Verh. dtsh. path. Ges., 16. Tagg 1913. — Falla, W.: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV/2. 1927. — Die Zuckerkrankheit. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936. — Ferner, H.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 44 (1938). — Anat. Anz. Erg.-H. 88 (1939); 89 (1940). — Feyrter, F.: Verh. dtsh. path. Ges., 26. Tagg München 1931. — Z. mikrosk.-anat. Forsch. 27 (1931). — Erg. Path. 29 (1934). — Über diffuse, endokrine, epitheliale Organe. Leipzig 1938. — Verh. anat. Ges. Budapest 1939. — Fischer, B.: Frankf. Z. Path. 17 (1915). — Gardosi, G.: Z. Anat. 109 (1938). — Gelle, E.: Erg. Anat. 20, 11 (1911). — Giroud, A.: L'acide ascorbique dans la cellule et les tissus. Berlin 1938 (Protoplasma-Monogr. 16). — Glaser, M.: Roux' Arch. 107 (1926). — Grosser, O., F. T. Lewis u. I. P. McMurrich: Die Entwicklung des Darms und der Atmungsorgane. Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, Bd. 2. herausgeg. von Keibel in Mall, 1911. — Gruber, G. B.: Pathologie der Bauchspeicheldrüse. In Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2. Berlin 1929. — Haban, G. u. F. Angyal: Beitr. path. Anat. 101 (1938). — Halasz, v.: Zbl. path. Anat. 1 (1904). — Wien. klin. Wschr. 1909. — Hammar, I. A.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 38 (1935). — Hamperl, F.: Wien. klin. Wschr. 1931 I. — Virchows Arch. 286 (1932). — Hansemann, v.: Z. klin. Med. 26 (1894). — Berl. klin. Wschr. 1912. — Harnapp, O. G.: Mschr. Kinderheilk. 65 (1936). — Dtsch. med. Wschr. 1936 I. — Heiberg, K. A.: Münch. med. Wschr. 1907. — Erg. Anat. 19 (1911). — Virchows Arch. 187 (1933). — Heidenhain, M.: Über die teilungsfähigen Drüseneinheiten ohne Adenomeren usw. Berlin: Springer 1921. — Helly, K.: Arch. mikrosk. Anat. 67 (1906). — Herwerder, A. v.: Anat. Anz. 42 (1912). — Herxheimer, G.:

Verh. dtsh. path. Ges. 13 (1909). — Klin. Wschr. 1926 I. — Pankreas. In *Hirschs* Handbuch der inneren Sekretion Bd. I. Leipzig 1927. — *Herzheimer, G.* u. *E. Carpentier*: Beitr. path. Anat. 76 (1926). — *Hinteregger, F.*: Beitr. path. Anat. 87 (1931). — *Hirsch, G. Chr.*: Form und Stoffwechsel der Golgikörper. Berlin 1939. — *Hirsch, M.*: Handbuch der inneren Sekretion. Leipzig 1929. — *Homans, J.*: J. med. Res. 30 (1914); 33 (1915). — *Igura, S.*: Fol. endocrin. jap. 3 (1927). — *Jarotzky, A. J.*: Virchows Arch. 156 (1899). — *Kalbileisch, H. H.*: Frankf. Z. Path. 50 (1937). — *Karakascheff, K. J.*: Dtsch. Arch. klin. Med. 87 (1905); 87 (1906). — *Kirk, E.*: Z. Anat. 94 (1931). — *Kohn, A.*: Morphologie der inneren Sekretion und der inkretorischen Organe. Handbuch der normalen pathologischen Physiologie, Bd. 16. 1930. — *Kolossow, N. G.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 11 (1927). — *Kon, Y.*: Über die Silberreaktion der Zellen. Jena 1933. — *Kon, Y.* u. *Ko. Takahashi*: Trans. jap. path. Soc. 16 (1928). — *Kraus, E. J.*: Die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus. In *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. V/2. Berlin 1929. — *Krause, R.*: Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere in Einzeldarstellungen. Berlin und Leipzig 1923. — *Kyrle, J.*: Arch. mikrosk. Anat. 72 (1908). — *Laquesse, E.*: Rev. gén. Histol. 1904—1906. — *Laidlaw, G. F.*: Amer. J. Path. 14 (1938). — *Lane, M. A.*: Amer. J. Anat. 7 (1907). — *Langerhans, P.*: Diss. Berlin 1869. — Untersuchungen über *Petromycon planeri*. Freiburg i. B. 1873. — *Lasovsky, J.*: Ž. eksper. Med. (russ.) 1 (1928). — Virchows Arch. 269 (1928). — Frankf. Z. Path. 41 (1931). — *Lazurus*: Münch. med. Wschr. 1907 II. — *Lesser, E. J.*: Die innere Sekretion des Pankreas. Jena 1924. — *Liegner, B.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 30 (1932). — *Löwenfeld, W.* u. *H. R. Jaffe*: Virchows Arch. 216 (1914). — *Lubarsch, O.*: Virchows Arch. 254 (1925). — *Ludford, R. J.* and *W. Cramer*: Proc. roy. Soc. Lond. B 101 (1927). — *MacCallum, W. G.*: Amer. J. med. Sci. 133 (1907). — *Marrasini*: Arch. ital. Biol. (Pisa) 48 (1907). — *Martin, W. B.*: J. metabol. Res. 1 (1922). — *Martius, K.*: Frankf. Z. Path. 17 (1915). — *Mering, J. v.*: Über experimentellen Diabetes, V. 5. C. M. 1866. — Z. klin. Med. 14 u. 16 (1889). — *Mering, J. v. u. O. Minkowski*: Zbl. inn. Med. 1889. — Arch. f. exper. Path. 26 (1890). — *Minkowski, O.*: Arch. f. exper. Path. 31 (1893). — Erg. Path. 1 (1896). — Berl. klin. Wschr. 1899. — *Miyairi, S.*: Trans. jap. path. Soc. 16 (1928). — *Moldenauer, J.*: Inaug.-Diss. Bern 1909. — *Nagelschmidt, L.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 45 (1939). — *Nakamura, N.*: Virchows Arch. 253 (1924). — *Neubert, K.*: Anat. Anz. 61, Erg.-H. (1926). — Roux Arch. 111 (1927). — *Ohinouye, T.*: Trans. Soc. path. jap. 23 (1933). — Mitt. med. Ges. Tokio 48 (1934). — *O'Leary, L. J.*: Anat. Rec. 45 (1930). — *Patzelt, V.*: Der Darm. Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. III/3. 1936. — *Pfuhl, W.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 50 (1941). — Klin. Wschr. 1941 II. — *Piazza, C.*: Anat. Anz. 38 (1911). — *Plenk, H.*: Erg. Anat. 27 (1927). — *Poli, H.*: Anat. Anz. 71, Erg.-H. (1931). — *Priesel, A.*: Frankf. Z. Path. 26 (1922). — *Priesel, A.* u. *Wagner*: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter. Leipzig 1932. — *Reimann*: Z. Heilk. (Abt. Path. Anat.) 26 u. 27 (1906). — *Rollet, H.*: Frankf. Z. Path. 10 (1912). — *Romeis, B.*: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. 13. Aufl. München-Berlin 1932. — *Rosenbaum, W.*: Wien. klin. Wschr. 1927 II. — *Rosenberg, M.*: Normale und pathologische Physiologie der inneren Pankreassekretion. In Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von *M. Hirsch*, Bd. II/1. 1929. — *Russel, L.*: J. of exper. Med. 11 (1909). — *Saltykow*: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 39 (1909). — *Satwoornitzkaja, Z. A.*, *W. S. Simnitzky* u. *H. S. Spassky*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 28 (1932). — *Sauerbeck, E.*: Erg. Path. 8 (1904). — *Schaffer, J.*: Lehrbuch der Histologie und Histogenese, 3. Aufl. Leipzig 1933. — *Schmidt, M. B.*: Münch. med. Wschr. 1902 I. — *Schmincke*: Pathologische Anatomie des Pankreas. Im Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters, herausgeg. von *Brünig* und *Schwalbe*, Bd. 2, 3. Abt. München 1924. — *Schulze, W.*: Arch. mikrosk. Anat. 56 (1900). — *Seyfarth, C.*: Neue Beiträge zur

Kenntnis der L.I. im menschlichen Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. Jena 1920. — *Klin. Wschr.* 1924 II. — *Sivce, St. A.*: Gegenbaurs Jb. 57 (1926); 68 (1931). — *Sobotta, J.*: Anatomie der Bauchspeicheldrüse. *Bardeliebens Handbuch der Anatomie*, Bd. 6. 1914. — *Ssobolew, L. W.*: *Virchows Arch.* 168 (1902); 177 Suppl. (1904). — *Staub, H.*: Pankreas. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 16/1. 1930. — *Takahashi, Ko.*: *Trans. jap. path. Soc.* 17 (1929). — *Terbrüggen, A.*: *Beitr. path. Anat.* 88 (1932). — *Thoinot et Delamare*: *Arch. Méd. expér.* 19 (1907). — *Thomas, Th. B.*: *Anat. Rec.* 64 (1935/36). *Amer. J. Anat.* 62 (1937). — *Tonutti, E.*: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* 48 (1940). — *Ukai, S.*: *Mitt. Path. (Sendai)* 3 (1926). — *Uno, Z.*: *Okayama-Igakkai-Zasshi (jap.)* 44 (1932). — *Vogel, H.*: *Chemie und Technik der Vitamine*. Stuttgart 1940. — *Warren, Sh.*: *Zbl. path. Anat.* 39 (1927). — *Warren, Sh. and Foot*: *Amer. J. Path.* 1 (1925). — *Watzka, M.*: *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* 1936. — *Weichselbaum, A.*: *Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl.* 117 (1908). — *Weichselbaum, A. u. J. Kyle*: *Arch. mikrosk. Anat.* 74 (1909). — *Wilms, C.*: *Diss. Bonn* 1912. — *Woff-Heidegger, G.*: *Roux' Arch.* 135 (1936). — *Diss. med. Fak. Bonn* 1938. — *Yokuyanagi, S.*: *Mitt. Path. (Sankai)* 9 (1937). — *Zeiger, F.*: *Physikochemische Grundlagen der histologischen Methodik*. Dresden und Leipzig 1938. — *Z. Mikrosk.* 56, 390 (1929). — *Zimmermann, K. W.*: *Die Speicheldrüsen der Mundhöhle und die Bauchspeicheldrüse*. In *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. V/1. 1927. — *Zuelzer, G.*: *Dtsch. med. Wschr.* 1908. — *Z. exper. Path. u. Ther.* 5 (1909). — *Zuelzer, G., M. Dohrn u. A. Marzler*: *Dtsch. med. Wschr.* 1908.

Nachtrag zum Schrifttum.

Fischer, O.: *Die Praxis der Insulinbehandlung*. Berlin 1926. — *Jürvi, O.*: *Protoplasma (Berl.)* 34 (1940). — *Macleod, J. R.*: *Kohlehydratstoffwechsel und Insulin*. Berlin 1927. — *Shurpey-Schafer, E.*: *Endocr. Organs*, 2. Aufl., Bd. 2. 1926. — *Strauss, H. u. M. Simon*: *Die Insulinbehandlung bei Diabetes mellitus*. Berlin 1924. — *Trendelenburg, P.*: *Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie*, Bd. 2. Berlin 1934.