

DIE PATHOLOGIE DES KINDLICHEN PANKREAS

VON

DOZENT DR. MED. GERHARD SEIFERT



VES GEORG THIEME · LEIPZIG

DIE PATHOLOGIE DES KINDLICHEN PANKREAS

VON

DOZENT DR. MED. GERHARD SEIFERT

PROSEKTOR AM PATHOLOGISCHEN UNIVERSITÄTS-INSTITUT

LEIPZIG

MIT 109 ABBILDUNGEN,

DAVON 21 FARBIG

19



56

R365:72 + R720.2

VEB GEORG THIEME · LEIPZIG

Alle Rechte vorbehalten

Copyright 1956 by VEB Georg Thieme, Leipzig

Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 211 / Gen.-Nr. 490/31/56

des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik

Auftragsnummer des Verlages 31

Satz und Druck VEB Offizin Andersen Nexö in Leipzig III/18/38

*Meinem verehrten Lehrer
Herrn Professor Dr. H. Bredt
in Dankbarkeit*

Vorwort

Wachstum, Entwicklung und Wandlung sind Grundeigenschaften der lebendigen Substanz, und es gehört zu einer vordringlichen Aufgabe der modernen Medizin, die Gesetzmäßigkeiten im Lebensrhythmus des menschlichen Organismus und die durch den physiologischen Alterungsprozeß bedingten Wandlungen eines Krankheitsbildes aufzuzeigen. Eine zusammenfassende Darstellung über die bisherigen Forschungsergebnisse der „biorrheutischen Nosologie“ gibt Max Bürger in seinem Buch „Altern und Krankheit“. In diese Betrachtungsweise müssen alle Altersgruppen in gleicher Weise einbezogen werden, vom Säuglings-, Kindes- und Jugendalter angefangen bis zum Greisenalter, und man könnte in diesem Zusammenhang scherzhaft die Pädiatrie als den „geistigen Großvater der Gerontologie“ bezeichnen. In den letzten Jahrzehnten ist eine weitere Altersgruppe – nämlich die Fetalperiode – Gegenstand der Untersuchung geworden. Eine wirkungsvolle Bekämpfung der perinatalen Sterblichkeit der Frühgeburten und Säuglinge resultiert nicht zuletzt aus dem Einblick in Entwicklung und Entfaltung der Organfunktionen. Potter (1952) bringt in ihrem Buche „The Pathology of the Fetus and the Newborn“ einen Überblick über die Pathologie dieses Gebietes.

In diesen großen Kreis der Altersforschung möchte die vorliegende Studie einbezogen werden und einen morphologischen Beitrag zur Pathologie des fetalen und kindlichen Pankreas geben. Es waren vor allem zwei Gründe, die zur Wahl dieses speziellen Themas Veranlassung gaben: einmal der „Genius loci“, dessen natürliche Grundlage das große kindliche Sektionsmaterial darstellt und der durch die Arbeiten früherer Prosektoren und Assistenten am Institut (Seyfarth, Krauspe, Girgensohn, Eßbach u. a.) begründet ist, zum anderen die Tatsache, daß das kindliche Pankreas sowohl in der Klinik als auch in der Pathologie nach wie vor ein etwas stiefmütterliches Dasein führt. Aus früheren Jahren liegen zu diesem Fragenkomplex vor allem die Untersuchungen von Nakamura (1924) vor, dazu der Handbuchbeitrag von Schmincke (1924) in Brüning-Schwalbes Handbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie des Kindesalters sowie die monographische Darstellung der Pathologie des Pankreas durch Gruber (1929), die auch viele Beobachtungen über das fetale und kindliche Pankreas enthält. Seitdem sind eine Fülle neuer Erkenntnisse über die Physiologie und funktionelle Pathologie des Pankreas gewonnen worden, die von Katsch (1953) in seinem Handbuchkapitel über die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse wiedergegeben wurden und die auch Heinsen (1953) in seine Abhandlung über „Die Pankreopathien“ einbaute. Die Fortschritte in der Erforschung des Inselsystems spiegeln sich in einem Vergleich zwischen der älteren Monographie von Kraus (1929) und der Veröffentlichung von Bargmann (1939) und Ferner (1952) deutlich wider. Demgegenüber fehlt bisher eine zusammenfassende moderne Darstellung über das kindliche Pankreas, die die bisher erzielten Ergebnisse der Klinik und experimentellen Medizin miteinbezieht und darauf eine synthetische funktionelle und morphologische Pathologie aufbaut.

Die Untersuchung wurde vor vier Jahren am Leipziger Pathologischen Institut begonnen und bis zur Gegenwart fortgesetzt, so daß ein möglichst großes, von zeitlichen Schwankungen weitgehend unabhängiges Material gesammelt und beurteilt werden konnte.

Mein Dank gebührt an dieser Stelle den Mithelfern im Leipziger Pathologischen Institut, ohne deren Unterstützung die umfangreichen Vorarbeiten nicht hätten geleistet werden können. Besonders danke ich dem Photographenmeister des Institutes, Herrn Kurt Hermann, für die Herstellung der Abbildungen und die naturgetreue Wiedergabe in den farbigen Photographien.

Die Anfertigung der Zeichnungen übernahm freundlicherweise der bewährte wissenschaftliche Zeichner, Herr K. Herschel.

Schließlich möchte ich auch dem Verlag meinen Dank für das große Entgegenkommen bei der Drucklegung und die fachkundige Ausstattung des Buches aussprechen.

Leipzig, im Frühjahr 1955

G. Seifert

Inhalt

<i>Vorwort</i>	VII
<i>A. Einleitung und Gliederung</i>	1
<i>B. Zur Orthologie des Pankreas</i>	3
I. Entwicklung des Pankreas	3
II. Normale Histologie	5
1. Exokrines Drüsengewebe	5
2. Inselsystem	7
III. Physiologie	9
<i>C. Morphologische und funktionelle Besonderheiten des fetalen und kindlichen Pankreas</i> .	11
I. Morphologie	11
1. Exokrines Drüsengewebe	12
2. Inselsystem	15
II. Physiologie	17
1. Exokrines Drüsengewebe	17
2. Blutzuckerregulation und Kohlenhydratstoffwechsel	18
III. Schlußfolgerungen aus den orthologischen Ergebnissen	19
<i>D. Untersuchungsmaterial und Methodik</i>	20
<i>E. Allgemeine Pathologie des Pankreas</i>	22
I. Das exokrine Drüsengewebe	22
1. Dyschylie und Fermententgleisung	22
a) Formale Genese	22
aa) Azinäre Dyschylie	23
bb) Kanalikuläre Dyschylie	25
cc) Das dyschylische Speichelödem	28
b) Kausale Genese	33
2. Die Reaktionsform des Mesenchyms	33
3. Die Pankreasnekrose	34
II. Das Inselsystem	36
III. Die Besonderheiten der Pathologie des fetalen und kindlichen Pankreas . .	37
<i>F. Spezielle Pathologie des fetalen und kindlichen Pankreas</i>	40
I. Kongenitale Entwicklungsstörungen sowie Lage- und Formanomalien des Pankreas	40
1. Entwicklungsstörungen	40
2. Lage-, Form- und Ganganomalien	43
3. Nebenpankreas	45
II. Die lipomatöse Pankreasatrophie	46
III. Die zystische Pankreasfibrose	51
IV. Die akute Pankreasnekrose	62
V. Die Dyschylie	65
VI. Die Pankreatitis	70
1. Akute Pankreatitis	70
2. Chronische Pankreatitis	74
3. Fetale Pankreatitis	77
4. Viruspankreatitis	79
5. Spezifische Pankreatitis	81
a) Lues	81
b) Tuberkulose	82

VII. Veränderungen des Interstitium	83
1. Blutbildungsherde	83
2. Lymphknötchenbildung	84
3. Einschluß von Milzgewebe	85
4. Hyperämie und Blutungen	86
5. Hämosiderose	87
6. Interstitielles Ödem	88
7. Interstitielle Fibrose	89
8. Interstitielle Lipomatose	90
9. Gefäßveränderungen	91
10. Vater-Pacinische Lamellenkörperchen	91
11. Veränderungen des peripankreatischen Gewebes	92
VIII. Die Beteiligung des Pankreas bei besonderen Erkrankungen der Fetalperiode und des Kindesalters	93
1. Fetale und kindliche Infektionskrankheiten	93
a) Toxoplasmose	93
b) Listeriose	93
c) Zytomegalie	94
d) Kindliche Infektionskrankheiten (Scharlach, Masern, Röteln, Mono- nucleosis infectiosa, Parotis epidemica u. a.)	95
2. Erkrankungen der blutbildenden Organe	96
a) Hämolysische Fetose	96
b) Leukämien	96
c) Lymphogranulomatose	97
3. Speicherkrankheiten	97
a) Glykogenose	97
b) Lipoidosen	97
4. Ernährungsstörungen	98
a) Akute Ernährungsstörungen	98
b) Chronische Ernährungsstörungen	99
IX. Die Pankreasgeschwülste	100
X. Die Pathologie des Inselsystems	102
1. Inselzelltumoren und Hyperinsulinismus	102
2. Der kindliche Diabetes mellitus	104
3. Die Embryopathia diabetica	108
4. Sonstige Veränderungen des Inselsystems	111
XI. Über die Syntropie von Pankreas- und Mundspeicheldrüsenveränderungen	112
1. Die lipomatöse Atrophie	112
2. Die Dyschylie	113
3. Die Entzündungen der Kopfspeicheldrüsen	114
4. Sonstige gemeinsame Veränderungen	117
G. Literatur	119
H. Autorenverzeichnis	143
I. Sachverzeichnis	149

A. Einleitung und Gliederung

In der richtigen Zusammenordnung von Funktion und Gestalt liegt eine der Aufgaben der Morphologie, deren Idealziel in einer Verbundenheit funktioneller und struktureller Begriffe gegeben wäre. Bei kritischer Einstellung zu den Grenzen jeder Methodik resultiert aus der Zusammenschau der Ergebnisse der pathologischen Physiologie und morphologischen Pathologie ein tieferer Einblick in die Dinge, als es bei einseitiger Verfolgung einer Betrachtungsweise möglich ist. Daher kann von einem Ende der Morphologie vorerst und auch in Zukunft keineswegs die Rede sein. Die vorliegende Studie verfolgt die Aufgabe, mit den Methoden der morphologischen Pathologie die krankhaften gestaltlichen Veränderungen des kindlichen Pankreas darzustellen, jedoch nicht „an sich“, sondern immer mit dem Versuch, das morphologische Substrat zur Physiologie im Lebensablauf und zur pathologischen Physiologie der Krankheitsbilder in Beziehung zu setzen. Daraus ergibt sich die Gliederung des Stoffes.

Zuerst (*Kapitel B*) werden die wichtigsten Daten über die *Entwicklungsgeschichte*, sowie die normale *Histologie* und *Physiologie* des exokrinen Drüsengewebes und Inselsystems mitgeteilt, wobei besonders auf einige Hauptforschungsrichtungen – nämlich die Aufklärung der Gefäßarchitektonik, die Lokalisation der Reduktionsorte und die morphologische Darstellung des sogenannten Kernzyklus – hingewiesen wird.

Danach werden im *Kapitel C* die *morphologischen und funktionellen Besonderheiten des fetalen und kindlichen Pankreas* erörtert. Aus den Wandlungen des geweblichen Aufbaues in der Fetal-, Säuglings- und Kindheitsperiode und den Veränderungen der „werdenden Funktion“ des Ferment- und Inselsystems resultieren letztlich, wie für jedes andere Körpergewebe auch, struktur- und altersgebundene Gesetzmäßigkeiten der Erkrankungsform. Es sind dabei vorwiegend zwei Gestaltungsmerkmale, durch die sich das frühkindliche Pankreas von dem des Erwachsenen unterscheidet: Einmal durch die relative Unreife des Drüsengewebes, zum anderen durch die starke Entfaltung eines frühzeitig funktionierenden Inselsystems. Das Ziel der Morphologie und Physiologie muß dabei bleiben, zu statistisch gesicherten Ergebnissen in „Maß und Zahl“ und damit zu einer besseren Abgrenzung orthologischer und pathologischer Prozesse zu gelangen.

Die *eigenen Untersuchungen* (*Kapitel D*) basieren auf der Bearbeitung von über 500 kindlichen Sektionsfällen aller Altersklassen (Frühgeburten mens VI bis Kinder im 15. Lebensjahr). Aus der Aufteilung dieses Obduktionsgutes nach Hauptkrankheitsgruppen ergibt sich, daß alle für die weitere Fragestellung wesentlichen Krankheiten des Kindesalters vertreten sind.

Aus der an die jeweilige Struktur gebundenen begrenzten Reaktionsmöglichkeit jedes Körpergewebes resultiert die Berechtigung, die den einzelnen Gewebsanteilen des Pankreas eigentümlichen, immer wiederkehrenden gestaltlichen Umwandlungen in einer *allgemeinen Pathologie des Pankreas* (*Kapitel E*) zusammenzufassen. Den charakteristischen Gestaltungsfaktor für das exokrine Drüsengewebe stellt die *Dyschylie*¹⁾ (Büchner) dar.

Unter diesem Sammelbegriff werden alle morphologisch faßbaren Veränderungen im Bereich der Drüseneinstülpungen und Ausführungsgänge verstanden und zusammengeordnet, die durch Störungen der Sekretproduktion, Sekretzusammensetzung und des Sekretabflusses ausgelöst werden und als gestaltliches Äquivalentbild für alle Stadien der funktionell gestörten Sekretion zu betrachten sind. Auch hierbei müssen die pathomorphologischen Erscheinungsbilder zu den orthologischen Phasen der Pankreassekretion in Beziehung gesetzt werden. Nach Darstellung der verschiedenen Formen der Dyschylie und der Vielzahl ihrer kausalgeneetischen Faktoren sowie nach Erörterung der Reaktionsformen des Mesenchym wird der Versuch unternommen, die nichtentzündlichen Pankreasveränderungen (Dyschylie, Pankreasnekrose) von der Pankreatitis abzugrenzen, zugleich aber auch die fließenden Übergänge aufzuzeigen und deren formale

¹⁾ γυλίς (griech.) = Saft

Pathogenese nach Art eines im Dreieck angeordneten Kräftefeldes zu symbolisieren. Nachdem in gleicher Weise die allgemeine Pathologie des Inselsystems skizziert wurde, werden die aus dem altersgebundenen Bauplan sich ergebenden Besonderheiten für die allgemeine Pathologie des kindlichen Pankreas erörtert.

Die Behandlung der *speziellen Pathologie des fetalen und kindlichen Pankreas (Kapitel F)* erfolgte unter zwei verschiedenen methodischen Gesichtspunkten. Das eine, mehr lokalistische Prinzip bestand darin, die Vielzahl der morphologischen Erscheinungsbilder im fetalen und kindlichen Pankreas zu beschreiben – von den Entwicklungsstörungen angefangen bis zu den Dyschylien, Entzündungen und Tumoren. Das andere, mehr nosologische Prinzip verfolgte die Mitbeteiligung des Pankreas bei speziellen Krankheiten der untersuchten Altersgruppen (Infektionskrankheiten, Speicherkrankheiten, Ernährungsstörungen u.a.; Kapitel F VIII) und die diagnostische und ätiologische Bedeutung der angetroffenen Veränderungen. Außerdem galt es, fest umrissene Krankheitsbilder wie die zystische Pankreasfibrose (Kapitel F III) oder die lipomatöse Pankreasatrophie (Kapitel F II) zu charakterisieren, bei denen das Pankreas im Mittelpunkt des Geschehens steht. In einem weiteren Kapitel (F X) wurde die Pathologie des Inselsystems dargestellt und auch auf den kindlichen Diabetes mellitus sowie die Embryopathia diabetica eingegangen. Schließlich wurde in einem letzten Kapitel (F XI) eine Erweiterung der Ausgangsbasis insofern vorgenommen, als die großen Kopfspeicheldrüsen auf Grund ihrer vielen Gemeinsamkeiten im geweblichen Aufbau in den Kreis der Untersuchungen einbezogen und auf die Syntropie von Veränderungen beider Organe geachtet wurde.

Da die vorliegende Studie sich nicht nur an den Fachpathologen, sondern in gleicher Weise auch an den klinisch tätigen Arzt, vor allem an den Pädiater und Internisten wendet, wurden manche Kapitel etwas ausführlicher dargestellt und auch weitgehend klinische Fragestellungen berücksichtigt. Deshalb wurde auch versucht, durch eine reichhaltige Bebilderung die vorgetragenen Ausführungen zu demonstrieren und durch möglichst vollständige Erfassung des Schrifttums die Grundlage für die weitere Bearbeitung von Einzelproblemen zu schaffen.

Die intensive Beschäftigung mit einem Gegenstand kann mitunter zur Überbewertung eines Einzelbefundes führen, aber auch dazu, die tiefe Wahrheit eines Gedichtsanfanges zu verspüren:

Wieviel Schönheit ist auf Erden
unscheinbar verstreut; . . .“

Chr. Morgenstern

B. Zur Orthologie des Pankreas

I. Entwicklung des Pankreas

Bereits im ersten Embryonalmonat, bei etwa 3 bis 5 mm langen menschlichen Embryonen (Helly, Fischel, Gruber) erfolgt die erste Anlage des Pankreas im Duodenalbereich mit drei zunächst getrennten sproßbildungen: einer größeren unpaaren dorsalen Anlage (Pancreas dorsale) und zwei kleineren paarigen ventralen Anlagen (Pancreas ventrale dextrum et sinistrum), von denen jedoch die ventrale linke, mitunter auch primär fehlende Aussprossung bald der Rückbildung verfällt, während die ventrale rechte durch Verlagerung nach links und dorsal im zweiten Embryonalmonat, bei etwa 15 mm langen Keimlingen (Grosser) mit der dorsalen Anlage verschmilzt. Auf diese Weise liefert der *dorsale Keimbezirk* fast das gesamte Bildungsmaterial für das endgültige Pankreas (nämlich Schwanz, Körper und kranialen Kopfteil),

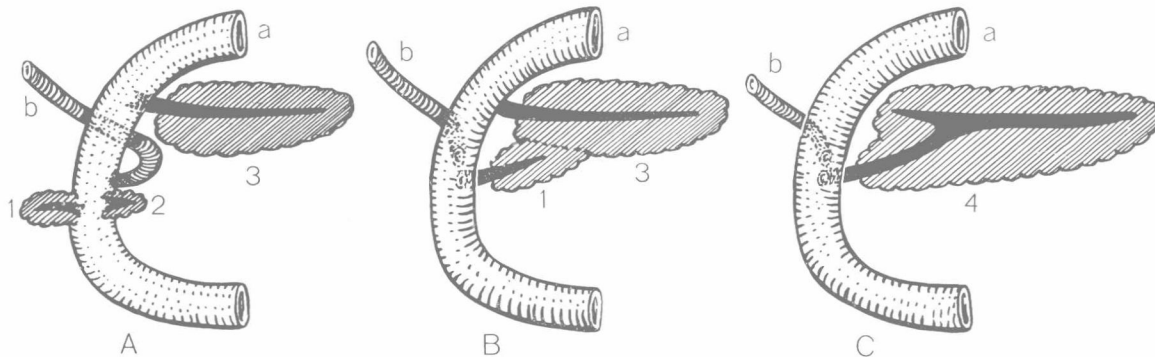


Abb. 1: Schematische Darstellung der Pankreasentwicklung.

a = Duodenalschleife, b = Ductus choledochus

Stadium A: Getrennte Anlage des Pankreas ventrale dextrum (1), des Pankreas ventrale sinistrum (2) und des Pankreas dorsale (3)

Stadium B: Rückbildung des Pankreas ventrale sinistrum, Verschmelzung von Pankreas ventrale dextrum (1) und Pankreas dorsale (3)

Stadium C: Abschluß der Entwicklung zu einem Pankreas commune (4) mit dem Ductus pancreaticus major als Hauptführungsgang. Gez. K. Herschel

die *ventrale Anlage* dagegen nur den kleinen kaudalen Kopfteil. Beide Anlagen besitzen zunächst getrennte Ausführungsgänge – Ductus pancreaticus major (Wirsungi) für die ventrale Anlage, Ductus pancreaticus minor (Santorini) für die dorsale Anlage –, die später sekundäre Verbindungen eingehen, so daß meist der Ductus pancreaticus major des ventralen Pankreas zum gemeinsamen Hauptausführungsgang auf der Papilla duodeni (Vateri) wird. Bei dieser komplizierten Entwicklung gibt es allerdings zahlreiche Variationen hinsichtlich der Zahl, des Verlaufes und der Mündungsverhältnisse der Pankreasgänge, der Gestalt und Lage der Duodenalpapille sowie der nachbarlichen Beziehungen zum Ductus choledochus, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, denen jedoch große praktische Bedeutung bei chirurgischen Eingriffen und bei der Entstehung von Pankreaserkrankungen zukommt (zusammenfassende ältere Literatur bei Helly, Gruber; neuere Literatur bei Cordier und Arsac, Dercum, Hjorth, Holzapfel, Krafft, Loquvam und Russell, Millbourn, Näätänen, Schön, Simkins u.a.).

Gegenüber dieser Schilderung der Pankreasentwicklung vertritt Ferner auf Grund der Serienschnittuntersuchung zahlreicher menschlicher Embryonen von 9 bis 45 mm Länge mit anschließender Profilrekonstruktion die Meinung,

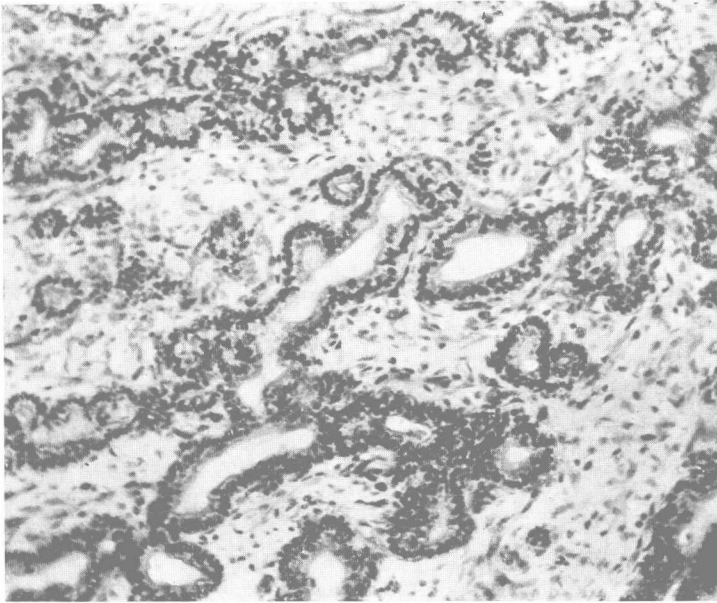


Abb. 2: Sagittalschnitt durch einen Embryo (Extrauterinegravidität von 25 mm Kopf-Steiß-Länge): Pankreas mit verästelten und primitiven Drüsen-schläuchen. (Formalin, H.-E., 200fach)

mura). Im Anfang des 3. Embryonalmonats besteht zunächst nur ein dickwandiger Drüsenschlauch mit geschlängelt verlaufenden primitiven Seitenzweigen ohne Anzeichen für eine äußere Sekretion und ohne nachweisbare Azini oder Inseln (Ferner). Vom Ende des 3. Embryonalmonats an gliedert sich der Drüsenkörper in verschiedene Drüsenläppchen mit Drüsengängen, die von einem einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet werden, end- und seitenständigen Scheitelknospen (Neubert) und sezernierenden Drüsenzellen. Nach Neubert sind diese Scheitelknospen sowie die Adventivknospen, die sich von einer indifferenten Gangepithelzelle ableiten, der Zweiteilung fähige

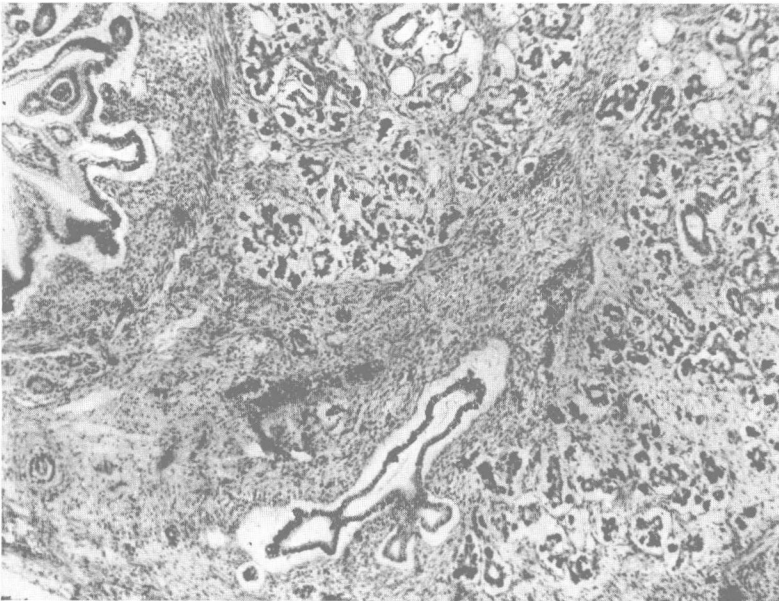


Abb. 3: Sagittalschnitt durch einen Embryo von 80 mm Kopf-Steiß-Länge: Ausschnitt aus dem Pankreaskopf; linke Bildhälfte: Duodenum, darunter Pankreas-ausführungsgang. (Formalin, H.-E., 67fach)

„daß praktisch das gesamte Parenchym des Pankreas beim Menschen der dorsalen Anlage entstammen dürfte und daß die ventrale Anlage lediglich den letzten, papillennahen Teil des Ausführungsganges und, wenn überhaupt, nur eine sehr geringe Masse von Drüsenparenchym in der unmittelbaren Nachbarschaft seiner Mündung, nicht aber den ganzen kaudalen Kopfteil liefert. ... Der größere Teil des Hauptausführungsganges im Kopfteil leitet sich im Gegensatz zur bisherigen Darstellung von jenem Verbindungsstück der dorsalen Anlage zur ventralen ab und liefert auch das Parenchym des kaudalen Teiles des Pankreaskopfes. ... Die Ableitung des ganzen Pankreasparenchyms von der dorsalen Anlage steht im Einklang zu der Feststellung, daß sich beim Menschen auch Langerhanssche Inseln im ganzen Kopfteil befinden und nicht etwa nur auf den kranialen Teil des Caput beschränkt sind. Das ubiquitäre Vorkommen von Inseln im ganzen Kopfteil wäre ansonsten nur schwer erklärlich, da offenbar nur die dorsale Anlage die Potenz zur Inselbildung enthält.“

Parallel mit der Verschmelzung der Pankreasanlagen geht die weitere Ausdifferenzierung des Gang- und Drüsen-systems (Ferner, Neubert, Nakamura, Heidenhain), das heißt Adenomere, aus denen sich Tochterazini, Inselgewebe und ein Teil des Gangsystems entwickeln. Später treten neben die Zweiteilung unvollständige Knospen- und Mehrlingsbildungen (sogenannte Polymere), so daß beim Erwachsenen vorwiegend Polymere aller Gestalt zur Beobachtung kommen, deren einwärts verlagerte Trennungszellen die sogenannten „zentroazinären Zellen“ darstellen.

Während die Entwicklung des exokrinen Drüsengewebes in den wesentlichen Punkten eine einheitliche Erklärung gefunden hat, herrschte über die *Inselentwicklung* lange Zeit ein erbitterter Streit der Meinungen (zusammenfassende Literatur bei Kraus, Bargmann und Ferner), der nicht zuletzt darin begründet war, daß infolge methodischer

Schwierigkeiten bei der Darstellung der Inselzelltypen die Befunde eine unterschiedliche Deutung erfahren hatten. Ohne nochmals auf den historischen Ablauf der Inselforschung einzugehen, soll hier nur ein kurzer Abriss des derzeitigen Wissensstandes erfolgen, der im wesentlichen auf der Darstellung der „Morpho- und Zytogenese des Inselsystems“ von Ferner basiert.

Die ersten Inselzellen, die durch feine Körnchen ein trübes Aussehen zeigen („trübe Zellen“ von Laguesse) und meist versilberbar sind (Silberzellen von Ferner), wurden als „singuläre Inselzellen“ von Ferner bereits bei einem 18 mm langen Keimling im Epithelverband der primitiven Drüsenläuche beobachtet. Sie werden von Ferner als A-Zellen angesehen. Burkl stellte jedoch fest, daß nicht alle „trüben Zellen“ versilberbar sind und daher das Verhältnis dieser Zellgruppe zu den A-Zellen noch offen bleibt. Kloos leitet von den trüben Zellen, die er „indifferente Zellen“ nennt, sowohl die A- als auch die B-Zellen ab, wobei er die A- und B-Zellen als morphologisch und funktionell selbständige und festgefügte Zelltypen ohne gegenseitige Transformation ansieht. Zahlreiche andere Untersucher befassen sich ebenfalls mit dem Schicksal dieser indifferenten Zellen (z. B. Humphrey und Donaldson). Hultquist und Thorell sind der Meinung, daß die inselpotenten Zellen des Feten trotz Schwarzfärbung bei Versilberung und Blaufärbung bei Phosphorwolframsäurehämatoxylin nicht mit den A-Zellen des Pankreas funktionell identisch seien, weil die A-Zellen des fetalen Pankreas eine Absorption des Ultraviolettlichtes aufwiesen, die A-Zellen des reifen Pankreas dagegen nicht. Die B-Zellen sollen etwas später auftreten, ohne daß über ihr erstes Erscheinen mangels ausreichender Untersuchungen mit spezifischen Färbungen bereits sichere Aussagen gemacht werden können (frühestes Stadium nach Ferner bisher bei einem 130 mm langen Keimling). „Die Stadien der Inselentwicklung sind etwa mit einer Tomatenpflanze vergleichbar“ (Ferner), wobei an der Basis der Läppchen die Entwicklung am weitesten fortgeschritten ist und weiter an der Oberfläche der Läppchen die jüngeren und jüngsten Stadien bis zur einzelnen Inselzelle angetroffen werden. Auch bleibt der Kopfteil gegenüber dem Körper- und Schwanzteil des Pankreas in der Differenzierung etwas zurück. Die Inselzellen als „Einzelzellen“ finden sich zwischen den Epithelzellen der primitiven Drüsenläuche, in der weiteren Entwicklung auch in den Drüsenendstücken und im Epithelverband der Drüsengänge. Dabei bestehen zwischen A- und B-Zellen insofern gewisse Unterschiede, als die B-Zellen mehr auf den peripheren Drüsenbaum beschränkt bleiben und in den Gängen die Potenz zur Differenzierung von B-Zellen allmählich abnimmt, so daß im Gangsystem des Erwachsenen die B-Zellen vermißt werden und spätere Gangregenerate vorwiegend aus A-Zellen bestehen. Auf das Stadium der „inselpotenten Einzelzelle“ folgt durch Teilungsvorgänge die Bildung von „Insel sprossen“, die durch weiteres zapfenförmiges Wachstum, Verschmelzungsprozeß und Einschluß von Mesenchym und Kapillaren ein „Inselfeld“ gestalten. Durch Lösung des Zusammenhanges mit dem Mutterboden und charakteristische Anordnung der Inselzellen zu den Gefäßen entstehen schließlich „fetale Mantelinseln“, in denen die B-Zellen in den zentralen Anteilen, die A-Zellen perikapillär in den peripheren Teilen liegen. Diese schalenartige Topik der A-Zellen sowie die quantitative A-B-Relation (Ferner) unterscheiden die Mantelinseln des fetalen und frühkindlichen Pankreas von den späteren Langerhansschen Inseln des Erwachsenen. Die ersten Langerhansschen Inseln mit der typischen A-B-Relation und Zellverteilung treten durch Umwandlung dieser Mantelinseln erst im Laufe der ersten Lebensjahre auf. Die Inselneubildung kommt im wesentlichen mit dem 4. Lebensjahre zum Abschluß.

II. Normale Histologie

1. Exokrines Drüsengewebe

Das *Pankreas des Erwachsenen* zeigt histologisch den Aufbau einer zusammengesetzten tubulo-alveolären Speicheldrüse (Zimmermann, Bargmann, Gomori u.a.) mit deutlicher Läppchenstruktur und stark verzweigtem Gangbaum. Die Drüsenendstücke als Stätten der primären Sekretbereitung bestehen aus kegelförmigen Zellen mit lumenwärtig angeordneten „Zymogenkörnchen“ und sitzen einer zarten Basalmembran auf. Zwischen zwei Azinusepithelzellen liegt jeweils eine feine interepitheliale Sekretkapillare. Die Gesamtheit dieser Sekretkanälchen eines Azinus mündet in ein spaltförmiges Lumen, das als Isthmus oder Schaltstück bezeichnet wird und mit platten bis kubischen, fast endothelähnlichen Epithelien ausgekleidet ist. Die Bezeichnung „zentroazinäre Zellen“ für den Beginn der Schaltstücke ist insofern ungenau, als sie infolge des verschiedenen Baues der Azini besonders in den Polymeren mit Azinuskomplexen nicht immer zentral liegen und in einzelnen Azini auch fehlen können. Die intralobulären, meist sehr langen Schaltstücke münden ohne Zwischenschaltung von eigentlichen Sekretrohren in größere, mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidete Ausführungsgänge, deren Hauptäste manchmal zweireihige Epithelien besitzen und in ihrer Wand kleine Schleimdrüsen aufzeigen.

In den letzten Jahrzehnten lassen sich nun in der weiteren Aufklärung der Gewebsstruktur des Pankreas drei Hauptforschungsrichtungen verfolgen:

1. Die Aufklärung der feineren Gefäßarchitektonik.
2. Die Lokalisation der „Reduktionsorte“.
3. Die morphologische Darstellung des sogenannten Kernzyklus.

ad 1. Die Gefäßversorgung des Pankreas unterliegt starken Schwankungen und Variationen (Woodburne und Olsen; Kirk; Falconer und Griffiths). Innerhalb der Bauchspeicheldrüse wurden arteriovenöse Anastomosen nachgewiesen (Spanner), die im interlobulären Bindegewebe liegen. Daneben bestehen arkadenförmige Anastomosen (Tarakanov) und direkte Verbindungen des exo- und endokrinen Kapillarnetzes (Dal Zotto). Doerr konnte durch Tuscheinjektionen eindrucksvoll zeigen, daß die Schaltstücke und angrenzenden kleinen Speichelgänge ringförmig von kleinen Blutgefäßen umspinnen werden und hier „der eigentliche Schauplatz des Stoffaustausches zwischen dem Binnenraum der Drüse einerseits und dem Blut- und Lymphgefäßapparat andererseits“ sich befindet. Doerr spricht von der sogenannten „Blut-Speichel-Schranke“.

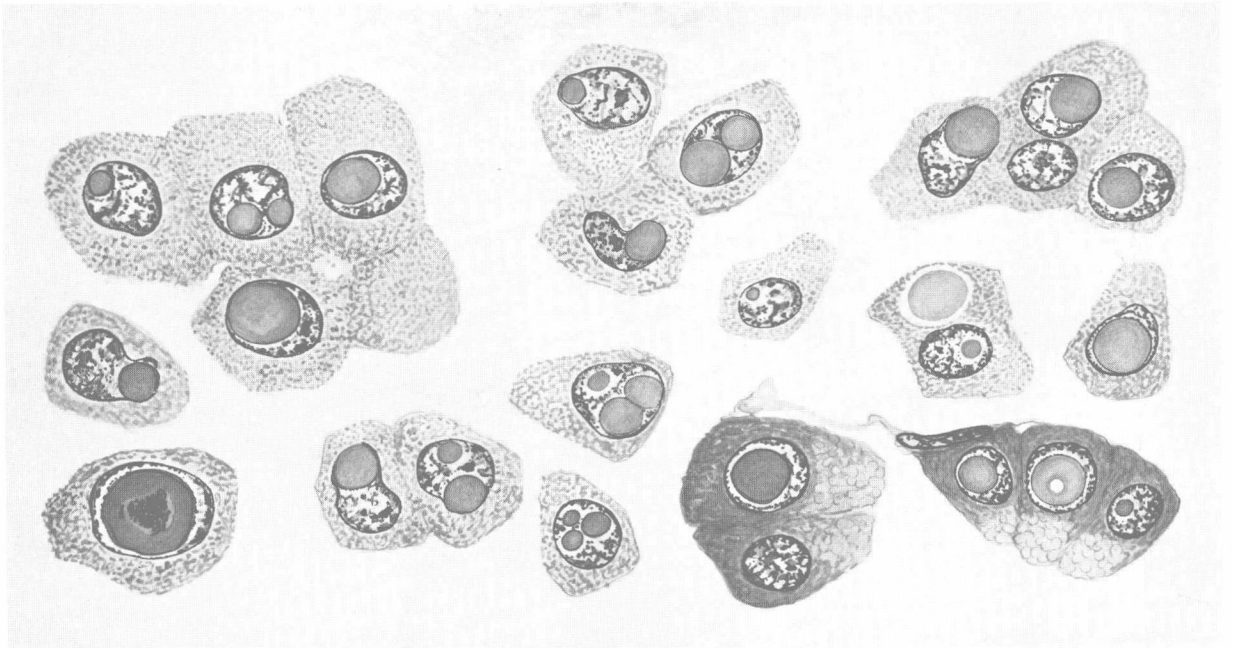


Abb. 4: Kernsekretion in den Azinuszellen des menschlichen Pankreas. Kerneinschlüsse in verschiedener Lagerung und Größe mit Ausschleusung ins Zytoplasma. (800fach, verkleinert auf 2/3.) Gez. K. Herschel. (Aus: Seifert 1952, Zbl. Path.)

ad 2. Die Region der Schaltstücke stellt infolge ihrer Struktureigentümlichkeiten die vulnerable Achillesferse des Pankreas dar und besitzt große Bedeutung für den Ablauf der Fermententgleisung (Katsch). Durch Injektion mit dem Reduktionsindikator Triphenyltetrazoliumchlorid (Doerr, Knoth, Stier) konnte nachgewiesen werden, daß den Schaltstücken eine besondere funktionelle Bedeutung zukommt und hier eine Blut-Speichel-Schranke mit innigem Stoffaustausch vorliegt. So fand Stier z. B. bei Sekretionsreizen starke Formazanablagerungen in den Schaltstücken des Pankreas von Meerschweinchen. Aus den Untersuchungen von Becker und Doerr ergaben sich weitere Einblicke in die energetischen Vorgänge und die Histotopographie der Oxydoreduktionsgebiete im Pankreas. Die bevorzugte Formazanablagerung in den Epithelien der Ausführungsgänge weist auf die hohe Stoffwechselaktivität dieser Gewebssorte bezüglich der dehydrierenden und phosphorylierenden Fermente hin und legt die Annahme einer Rückresorption – ähnlich wie in den tiefen Abschnitten des Nephron – nahe. Die geringe Formazanablagerung in den Inseln wird damit zu erklären versucht, daß hier ein anderer „Stoffwechseltyp“ vorliegt und vielleicht ein Schutzmechanismus existiert, der das komplexgebundene Insulin vor dem oxydativen Abbau bewahrt.

ad 3. Da im Pankreas eine sehr starke Eiweißsynthese stattfindet (Lang), wurde mit zahlreichen Methoden versucht, den Ablauf dieses Vorganges aufzuklären. Dem Zellkern kommt dabei die Rolle zu, die Stoffwechselfunktion der Zelle zu kontrollieren und zu steuern. Nach den Untersuchungen von Altman am Pankreas der weißen Maus kann angenommen werden, daß der Kern während der zellulären Eiweißsynthese Nukleolarsubstanzen ins Zytoplasma abgibt und dabei einen zyklischen Gestaltwandel durchmacht, der als „Funktionsformwechsel“ gekennzeichnet worden ist. In der Extrusionsphase werden auf chromosomalen Leitbahnen Nukleolarsubstanzen (Eiweiß und Ribonukleinsäure) durch die Kern-

membran – ohne Vermischung von Kernsaft und Zytoplasma – ins Zytoplasma ausgeschleust, die dort im Ergastoplasma und vielleicht auch den Mitochondrien zum Ersatz der bei der zytoplasmatischen Sekretbereitung verbrauchten Ribonukleoproteide verwandt werden. Die anschließende Restitutionsphase ist charakterisiert durch Verschluß der Kernmembranporen, Rückbildung der Kanäle, zentripetalen Transport der restlichen

Nukleolarkernsubstanz, Volumenverkleinerung des Kernes und eine mit starker Desoxyribonukleinsäurebelastung einhergehende Verdickung des Kerngerüsts. Seifert konnte ähnliche sekretorische Vorgänge am menschlichen Pankreas mit Ausschleusung kleiner, von den Nukleolen abzuleitender Kerneinschlüsse ins Zytoplasma aufzeigen. Zahlreiche

weitere Arbeiten befassen sich mit der Histophysiologie der Sekretbereitung in der Azinuszelle des Pankreas (Ries, Sluiter, Hirsch, Järvi, Caspersson, Tamaki und Iwashige, Mazza) und ihren zytoplasmatischen und nukleären Arbeitsphasen (Huber, Yokohoma und Stowell), mit der Histochemie der Pankreasdrüsenzelle (Turchini und Khau van Kien, Noback und Montagna, Castiglioni und Petronio) sowie ihrer submikroskopischen Feinstruktur (Bernhard, Sjöstrand und Hanzon), wobei um den Kern zarte, mit der basophilen Ribonukleoproteids substanz des Zytoplasmas in Verbindung stehende Filamente gesichtet wurden. Danach hat das Zytoplasma einer Azinuszelle folgenden *histologischen Aufbau*: a) zwischen Zellbasis und Zellkern ein basophiles, aus Ribonukleinsäure bestehendes, alkalische Phosphatase enthaltendes Ergastoplasma mit Basalfilamenten, b) zwischen Zellkern und apikaler Zellseite eosinophile Proenzymkörnchen sowie den Golgi-Apparat, c) die Mitochondrien, in denen die Atmungsfermente und Enzyme des Zitronensäurezyklus wahrscheinlich lokalisiert sind (Lang). Der Sekretionsmechanismus erfolgt dabei nach zwei Grundprinzipien, einmal dem Prinzip der Arbeitsteilung, so daß in verschiedenen Läppchenbezirken nebeneinander Speicherung oder Sekretion angetroffen werden können, zum anderen dem Prinzip des Arbeitsrhythmus, wobei die Zellen eines Azinus in gleicher Weise tätig sind. Im Ergastoplasma findet sich bei der Ausstoßung der Zymogengranula eine Anreicherung von Basalfilamenten, die als Reservestoffe bei der Sekretbereitung dienen, bei der unter Mitwirkung des Zellkernes erfolgenden Sekretproduktion eine Abnahme der Basalfilamente. Damit dürfte für die Azinuszelle des Pankreas der morphologische Beweis erbracht sein, daß bei der Sekretproduktion eine Reihe von Zellorganellen (Mitochondrien, Nukleolus, Basalfilamente, Golgi-Apparat) in schöner Fließbandarbeit (Huber) die komplizierte Synthese mit- und nacheinander bewerkstelligen.

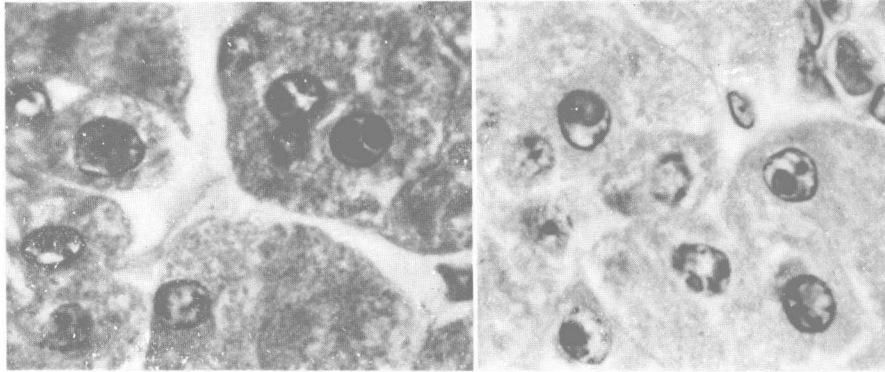


Abb. 5: Kerneinschlüsse in den Azinuszellen des Pankreas. (Bouin, H.-E., 1200fach)

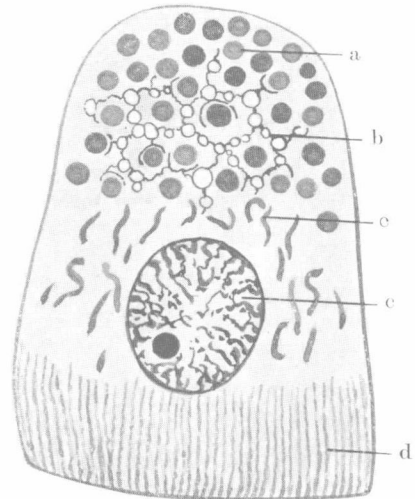


Abb. 6: Schematische Darstellung des Aufbaues einer Pankreasdrüsenzelle.

a = Proenzymkörnchen, b = Golgi-Apparat,
c = Zellkern mit Nucleolus und Funktionsform-
wechsel, d = Ergastoplasma (Basalfilamente),
e = Mitochondrien

Gez. K. Herschel

2. Inselsystem

Zwischen dem Drüsenparenchym liegen die intertubulären Zellhaufen (Langerhanssche Inseln), deren feinere Differenzierung seit der ersten Beschreibung durch Paul Langerhans im Jahre 1869 Gegenstand vielfältiger morphologischer und experimenteller Untersuchungen gewesen ist. Da die Forschungsergebnisse

über die Histologie des normalen Inselapparates in eingehenden Bearbeitungen (Bargmann, Terbrüggen, Ferner, Gomori u. a.) niedergelegt sind, sollen hier nur die wichtigsten Daten zur Zytologie der Langerhansschen Inseln aufgeführt werden. Das epitheliale Inselgefüge, das oft eine bandförmige Anordnung zeigt und neben einem glomerulusartigen Kapillarnetz (Ferner, Thiel) eine engnachbarliche Beziehung zu kleinen vegetativen Ganglien aufweist, besitzt außen eine feine Gitterfaserhülle. Durch neue histologische Färbemethoden, die teils auf dem *Prinzip der Versilberung* (Ferner, Feyrter, Creutzfeldt, Lipp, Hamperl u. a.), teils auf der *Darstellung der Granula* (Literatur bei Bargmann, Ferner) beruhen, ist es gelungen, im wesentlichen zwei Zelltypen färberisch zu unterscheiden (A- und B-Zellen), die beim gesunden Erwachsenen im Durchschnitt in einer bestimmten Relation zueinander stehen (sogenannte A-B-Relation von Ferner). Die normalen Mittelwerte der A-B-Relation liegen dabei etwa zwischen 1 : 4 bis 5 (Terbrüggen, Creutzfeldt, Ferner, Gomori), nach eigenen Untersuchungen bei 1 : 3,5, zeigen jedoch im Einzelfall erhebliche Schwankungen und besonders im höheren Alter einen Abfall auf Mittelwerte von 1 : 2 bis 3. Die anfängliche Ansicht von Ferner, daß die A-Zellen ruhende Elemente und Vorstufen der B-Zellen seien, ist durch zahlreiche Befunde bei experimentellen Untersuchungen aufgegeben worden. Es hat sich vielmehr herausgestellt, daß *von den zwei Zelltypen verschiedene Wirkstoffe* abgesondert werden, die beide an der Blutzuckerregulation beteiligt sind, nämlich das A-Zellenhormon *Glukagon* (Bürger, Sutherland und de Duve; Gaede, Ferner und Kastrup) als hyperglykämisch-glykogenolytischer Faktor und das B-Zellenhormon *Insulin* als Gegenspieler. Die Richtigkeit dieser *Doppelfunktion des Inselzellensystems* hat auf verschiedene Weise eine Stütze erhalten: zum ersten durch Befunde an vorwiegend aus B-Zellen aufgebauten *Inseladenomen*, zum zweiten durch *pharmakologische Prüfung* der beiden Hormonarten, zum dritten durch zytologische Differenzierung des Inselsystems nach selektiver *experimenteller Schädigung* mit zahlreichen Reagenzien und Stoffgruppen. Erwähnt seien hier die B-Zellen-Veränderungen durch Alloxan (Dunn, Creutzfeldt, Suchowsky u. a.), Glyoxal (Doerr), Dialursäure (Seeholzer, Faller), Zinkkomplexbildnern wie z. B. Dithizon (Diphenylthiacarbazon; Stampfl, Wolff, Maske und Baumgarten), Kaliumäthylxanthat (Kadota und Midorikawa), Glukose (Dohan und Lukens), Hypophysenvorderlappenextrakte (Young, Ferner), sowie die A-Zellen-Veränderungen durch Synthalin-A (Davis, Read und Fodden, Creutzfeldt und Tecklenborg), Kobaltchlorid (Lazarus, Volk, Kadota, Avezzu, Fodden, Creutzfeldt und Schmidt, Koch, Campenhout, Goldner), Kadmium (v. Holt), Nickelchlorid (Morelle, Kadota), IPTD = p-Aminobenzolsulfonamidisopropylthiodiazol (v. Holt), Natriumdiäthylthiocarbamat (Kadota und Midorikawa). Eine eingehende morphologische Analyse des Inselapparates nach Anwendung alphazytotoxischer Substanzen (IPTD = p-Aminobenzolsulfonamidisopropylthiodiazol, Synthalin-A = Decamethylendiguandin) gaben v. Holt und Ferner. Die besondere Bedeutung dieser Ergebnisse ergibt sich aus ihrer klinischen Anwendung bei der Behandlung des Diabetes mellitus, wobei über das blutzuckersenkende Sulfonamid „BZ 55“ (N₁-sulfonyl-N₂-n-butyl-carbamid) bereits die ersten günstigen Berichte vorliegen (Franke, Achelis, Bertram). Ferner beschreibt nach Applikation dieser alphazytotoxischen Substanzen verschiedene Stadien der A-Zellen-Veränderung (Schollenstadium I = Vergrößerung und Verklumpung der α -Granula, Schollenstadium II = optisch leeres Grundplasma infolge Verlustes der Anfärbbarkeit mit Phloxin, Blasenstadium = Aufquellung des Zelleibes bis zum Zellhydrops sowie weitere Abnahme der Plasmaschollen und Kernveränderungen, Trümmer- oder Schwundstadium, Stadium der reinen B-Zellen-Haufen), wobei das Blasenstadium einer funktionellen Ausschaltung der A-Zellen gleichkommt. Darüberhinaus wurde das Verhalten der Inselzellen bei verschiedenen histochemischen Reaktionen (Zinknachweis, Vitamin-C-Reaktion nach Giroud und Leblond, Neutralfett- und Lipoidnachweis, Azetalphosphatid- und Phosphatasereaktion; Literatur bei Ferner, Voigt, Desclaux und Soulaire, McAlpine) untersucht und gefunden, daß bis auf die Zinkreaktion die A-Zellen intensiver reagieren. Die Größe der Langerhansschen Inseln wird von zahlreichen Faktoren mitgestaltet (Haist, Evans und Kinash; Tejning), u. a. von der Nahrung, wobei Unterernährung zur Abnahme, kohlenhydratreiche Kost zur Vermehrung des Inselgewebes, fettreiche Nahrung dagegen zu keiner Beeinflussung führt.

Von den Langerhansschen Inseln im engeren Sinne wird die „extrainsuläre Komponente des Inselorgans“ (Ferner) abgetrennt, die sich aus den extrainsulär gelegenen Inselzellen im Epithelverband der Drüsenendstücke und dem „*insulären Gangorgan*“ von Feyrter zusammensetzt. Feyrter versteht darunter ein „Helle-Zellen-System“, welches in das exokrine Gangepithel des Gangbaumes eingebettet liegt und zumeist aus flaschenförmigen, mehr an der Basis als an der Lichtung gelegenen, bei gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosin-Färbung hell getönten Zellen besteht, die auf Grund verschiedener histochemischer Methoden sowie Eigenheiten des Bauplanes nicht völlig identisch mit den Inselzellen der Langerhansschen

Inseln seien, sondern ihnen eigentümliche Partialfunktionen aufweisen sollen, nämlich erstens eine endokrin-hormonale Fernwirkung in Form des Glukagons, zweitens eine lokale endokrine, das heißt parakrine Wirkung mit Eingriff in das Fermentsystem der angrenzenden Epithelzellen, drittens eine fermentative Wirkung in die Ganglichtung. Dieses insuläre Gangorgan stellt für Feyrter das Modell für die „peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen“ dar und hat seine Parallele im „Gelbe-Zellen-Organ“ des Magen-Darmschlauches sowie in ähnlichen Helle-Zellen-Systemen an anderen Orten. Dieses System peripherer endokriner Drüsen wird den zentralen endokrinen Regulationsstätten (Hypophyse, Epithelkörperchen, Langerhanssche Inseln u. a.) gegenübergestellt. Feyrters sehr originelle Konzeption ist im einzelnen nicht unwidersprochen geblieben (Bargmann, Ferner, Watzka, Patzelt u. a.), doch kann hier nicht der Ort sein, um auf das Für und Wider einzugehen. Angeführt sei nur, daß die Unterschiede in der Auffassung weniger in der Existenz dieses Zellsystems als vielmehr in der Bewertung seiner Bedeutung und Funktion liegen.

III. Physiologie

Da im Pankreas die *stärkste Eiweißsynthese* im Organismus vorliegt (Lang), lag es nahe, hier den Chemismus der Eiweiß- und Nukleotidsynthese besonders zu studieren. Bei der Produktion von etwa 1 Liter Pankreassaft am Tag, dessen Sekretion einem rhythmischen Ablauf unterliegt (Goetze und Piechowski), werden bei einem Eiweißgehalt von 4,5% 45 g Eiweiß benötigt. Die dazu erforderliche Energie wird von den Zellkernen durch Spaltung von energiereichem Phosphat aufgebracht. Das Sekret der Bauchspeicheldrüse ist eine alkalische Salzlösung, die neben Natriumbikarbonat, Kochsalz, Kalium-, Kalzium- und Phosphationen etwa 8 bis 10 verschiedene Fermenteiweißkörper enthält, bei denen es sich meist um Fermentgemische handelt (Trypsin, Lipase, Amylase). Die *Pankreasfermente* weisen zwei Formen auf – nämlich an das Protoplasma der Azinusepithelien gebundene Desmofermente und freie Lyofermente – und werden zunächst in einer inaktiven Vorstufe abgesondert. Ihre Aktivierung erfolgt unter normalen Verhältnissen erst im Darm: für die Lipase durch die Galle, für die Diastase durch Chloride des Magens, für das Trypsinogen durch die Enterokinase des Dünndarmes (daneben jedoch auch durch Autokatalyse bei Anwesenheit geringer Trypsinmengen, durch Zytokinase der Pankreasdrüsenzellen sowie durch Leukozyten und Bakterien). Die *Pankreassekretion* wird durch die Nahrungsaufnahme und reflektorisch angeregt, wobei auf Vagusreizung eine Sekretionssteigerung erfolgt und damit eine doppelte Sicherung durch einen hormonalen und nervös-reflektorischen Weg besteht. Es sind in der Zwischenzeit eine ganze Reihe von Stoffen gefunden worden, die fördernd (Salzsäure, Fette, Peptone, Äther, Pilokarpin, Sekretion, Mecholyl; Literatur bei Katsch) oder hemmend (Atropin; Karbonanhydraseinhibitor von Birnbaum und Hollander) auf die Pankreassekretion einwirken. Auch Penicillininjektion soll im Mäusepankreas, vielleicht über eine Vaguserregung, zur Sekretauusschüttung führen (Blaich). Das Sekretin, das in der Darmschleimhaut aktiviert wird und hämatogen die Pankreassekretion beeinflusst, hat besondere Bedeutung als Funktionsprobe bei zahlreichen Pankreaserkrankungen erlangt, wobei eine *Dissoziation der Enzym- und Bikarbonatproduktion* eintreten kann (Katsch). Dies führt zu der Frage, ob den verschiedenen Drüsenbezirken andersartige Sekretproduktionen zukommen und damit Wasser und Salze einerseits sowie die Fermente andererseits an verschiedenen Stellen sezerniert werden. Thomas beobachtete nach Sekretinreiz mit Abgabe eines fermentarmen, wasser- und salzreichen Pankreassaftes eine Vakuolisierung der Schaltstückepithelien, nach Pankreozyminreiz (ebenfalls in der Darmwand gebildet) mit Abgabe eines fermentreichen Pankreassaftes eine Erschöpfung der Azinuszellen und schließt daraus, daß die Fermente in den Azini, Wasser und Salze im initialen Gangbaum produziert werden. Das Pankreozymin (Harper und Mackay) bewirkt damit vorwiegend die Abgabe von Pankreasenzymen (insbesondere Amylase) ohne Vermehrung der Saftmenge. Der Einblick in den Ablauf der Sekretionsvorgänge wird dadurch erschwert, daß die einzelnen Reizstoffe an unterschiedlichen Stellen angreifen und somit verschiedene Pankreassekrete fördern (Routley und Mitarbeiter) und auch die Eiweißsynthese im einzelnen unabhängig voneinander zu erfolgen scheint. So behauptet Hokin bei der Amylasesekretion eine voneinander unabhängige Amylase- und Ribonukleinsäuresynthese. Nimmt man hinzu, daß eine gewisse gegenseitige Beeinflussung der Sekretion des exo- und endokrinen Drüsengewebes vorliegt (Katsch, La Barre und P. Houssa), was auch durch das Auftreten von Zymogenhöfen in den inselnahen Azinuszellen morphologisch wahrscheinlich gemacht worden ist (Burkl), daß enge funktionelle Beziehungen zu Magen, Gallenwegsystem, Leber und Ganglion coeliacum vorliegen und eine dauernde Anpassungsfähigkeit der Fermentproduktion an die aufgenommene Nahrung notwendig ist, so ist es nicht verwunderlich, daß bereits geringe Störungen zu einer

Dissoziation der fermentativen Leistung führen können (funktionelle Pankreasinsuffizienz von Katsch). Neuerdings wurde von Hasselmann eine Methode zur „mikrokinematographischen Untersuchung der Sekretionsvorgänge im Pankreas der weißen Maus“ angegeben. Auf die Vielfalt der klinischen Pankreasfunktionsprüfungen soll hier nicht eingegangen werden (Literatur bei Katsch, Bartelheimer, Ammon). Auch die bioptische Untersuchungsmethode ist einige Male durch Probeexzision aus dem Pankreas mittels einer Vim-Silverman-Nadel (Kirtland) ausgeführt worden.

Über die *Wirkstoffe des endokrinen Inselsystems* liegt eine so umfangreiche Literatur vor, daß es unmöglich ist, auf knappem Raum eine Darstellung zu versuchen (Literatur bei Ferner, Bürger, Katsch, Cavallero, Mohnike, Steigerwald u. a.). Erwähnt sei, daß außer dem Insulin und Glukagon eine ganze Reihe weiterer Substanzen aus dem Pankreas gewonnen wurden, deren Bedeutung allerdings im einzelnen noch umstritten und ungeklärt ist. Dem von Dragstedt beschriebenen Lipocaic wird eine Bedeutung für den Fettlipoidstoffwechsel beigemessen. Das von Frey gefundene Kallikrein (Padutin) liegt im Pankreas in einer inaktiven Stufe vor, wird von der Darmschleimhaut aktiviert und zur Behandlung peripherer Zirkulationsstörungen therapeutisch verwandt. Dem Angioxyl wird eine blutdrucksenkende Wirkung zugeschrieben. Katsch erwähnt weiterhin eine Dopadekarboxylase, Cholinesterase, Peptone, trophische Wirkstoffe sowie ein hämolytisches Ferment. Polonovski und Santenaise glauben, ein weiteres neues, am Atemzentrum angreifendes Hormon – Centropnein genannt – gefunden zu haben. Des weiteren liegt im Pankreas ein bemerkenswert hoher Gehalt an Zink, Nickel und Kobalt vor sowie eine deutliche Erhöhung der Kaliumwerte gegenüber dem Magen.