

Aus dem Institut für Pathologie und Bakteriologie in Bukarest.

Über die Entwicklung der Langerhansschen Inseln bei menschlichen Embryonen.

Von

Dr. **Theodor Mironescu**

Privat-Dozent und Sektionschef am Institut für Pathologie und Bakteriologie
in Bukarest.

Das Studium der Entwicklungsgeschichte der Langerhansschen Inseln hat insofern ein Interesse, als in der letzten Zeit von verschiedenen Seiten diesen Gebilden eine besondere Bedeutung für die Physiologie des Pankreas zugeschrieben wird.

Nach Laguesse¹⁾ kann man in der Entstehung der Inseln zwei Etappen unterscheiden. Die erste, welche als „primäre Ilots“, und die zweite, welche als „sekundäre Ilots“ bezeichnet wird.

Diese etwas komplizierte Entstehungsart wurde nicht von allen Forschern, welche sich mit dieser Frage beschäftigten, angenommen. Küster²⁾ hat die Entwicklung der Langerhansschen Inseln bei sechs Embryonen von 9—32 Wochen studiert. Er fand eine auffallende Differenz zwischen der Zahl der Inseln im Verhältnis zur Zahl der Drüsenacini bei Neugeborenen und bei Erwachsenen, und zwar viel mehr im Pankreas bei Neugeborenen, als bei Erwachsenen. Küster glaubt nicht, dass sich im späteren Embryonalleben, oder nach der Geburt die Zahl der Inseln vermehrt.

Die ganz enorme Grössenzunahme des Pankreas von der Geburt bis zur Zeit, wo es ausgewachsen ist, ist nach Küster durch Vermehrung und Wachstum der drüsigen Elemente bedingt. Die erste anatomische Differenzierung der Inselzellen tritt nach ihm in der 14. Woche auf. Er nimmt auch die Möglichkeit an, dass

¹⁾ Laguesse: Journal de l'anatomie et de la physiologie 1894, 1895, 1896.

²⁾ Dr. H. Küster: Zur Entwicklungsgeschichte der Langerhansschen Inseln im Pankreas beim menschlichen Embryo. Arch. f. mikrosk. Anat. und Entwicklungsgesch., Bd. 64.

schon vor dieser Zeit in den Drüsengängen einzelne Zellen vorkommen, die durch ihr verändertes Aussehen eine Unterscheidung von echten Drüsenzellen gestatten, und glaubt, dass nicht aus jeder beliebigen Pankreasdrüsenzelle etwa eine Inselzelle werden könne, sondern nur aus ganz bestimmten, die von vornherein zur Entwicklung der Inseln bestimmt sind.

Pearce,¹⁾ welcher sich ebenfalls mit dieser Frage beschäftigt hat, glaubt, dass die Langerhansschen Inseln Abkömmlinge der Drüsengänge sind. Während er in ganz frühen embryonalen Zuständen keine Andeutung von Zellinseln fand, stellte er solche, bei menschlichen Embryonen, von 54 mm fest. Die Zelleninseln entstehen hier aus dem primitiven Pankreasparenchym, sie hängen zunächst noch deutlich, später durch Brücken mit demselben zusammen, und sind mit Eosin besonders gut färbbar.

Die Vascularisation beginnt erst bei 94-tägigen Embryonen. Das in besonders grosser Masse vorhandene Bindegewebe trennt später diese primitiven Zelleninseln von dem Parenchym.

Die Zelleninseln treten nach Pearce erst im Schwanz des Pankreas, später im Kopfe auf.

Helly²⁾ hat die Entwicklung der Langerhansschen Inseln bei Embryonen von Meerschweinchen studiert. Nach ihm treten schon zu sehr früher Zeit, in der die Pankreasanlage noch eine solide Knospe bildet, zwischen den Zellen derselben einzelne hervor, welche sich durch eine in der Nähe des Zellkernes beginnende Verdichtung des Protoplasmas auszeichnen. Diese Vorläufer der Langerhansschen Inseln bilden zunächst an den primären Pankreasgängen eine vielfach unterbrochene äussere Zellenlage des mindestens doppelreihigen Epithels derselben.

Nach allen diesen Forschern treten die Langerhansschen Inseln schon in früherer Embryonalzeit als anatomisch differenzierte Gebilde auf. Die erste Anlage sollte durch Sprossung aus den Drüsengängen entstehen und schon charakteristische Merkmale zeigen.

Nach Marchand und Karakascheff erfolgt die Differenzierung in Drüsenparenchym aus der ersten Anlage der Drüsengänge in folgender Weise: Die Gänge senden Sprossen oder

¹⁾ Pearce: Am. journ. of anat. II, 1903.

²⁾ Helly: Studien über die Langerhansschen Inseln. Arch. f. mikrosk. Anat. und Entwicklungsgesch., Bd. 67.

Zapfen aus, die meist aus einer Reihe aneinanderfolgender, hoher Zellen gebildet werden, wie sie z. B. in einer Inselschleife angeordnet sind. Diese Sprossen und Zapfen schwellen entweder bald nach ihrer Entstehung zu Kölbchen an, um sich in Drüsenacini, oder weiter in Drüsengänge zu differenzieren, oder sie wachsen stark in die Länge, indem sie sich verschiedentlich verzweigen und untereinander oder auch mit solchen von den benachbarten Gängen kommenden verflechten, um so Inseln zu bilden.

Diese Sprossen und Zapfen sind selbstverständlich sowohl im ersten, als auch im zweiten Falle immer von Blutkapillaren begleitet.

Die Inseln differenzieren sich ihrerseits weiter auf die beschriebene Weise zu Acini, welche sich um die Inseln gruppieren und zusammen ein Lappchen bilden. Nach vollendeter Entwicklung des Parenchyms bleiben (nach Marchand und Karakascheff¹⁾ die noch erhaltenen Inselreste als ruhende Langerhanssche Inseln bestehen, die imstande sind, bei Abnützung und Zugrundegehen von Drüsenparenchym einen Ersatz für dasselbe durch Bildung neuer Acini zu schaffen. Sie stellen gewissermassen Vorstufen der Entwicklung des Drüsenparenchyms, und im späteren Leben Reserveorgane dar.

Die Anschauung Karakascheffs über die Umwandlung der Inseln in Pankreasgewebe wurde von Herzheimer bekämpft. Dieser Forscher behauptet, die Entstehung der Langerhansschen Inseln aus dem Gewebe der Acini deutlich verfolgen zu können.

Laguesse²⁾ entwickelt in einer neuen ausgezeichneten Arbeit seine Theorie über die Umwandlung des Pankreasdrüsen-Gewebes in Inseln. Nach ihm besteht ein „Balancement“ zwischen dem fortwährend aus dem Drüsenacini neugebildeten Inselgewebe und der nach einiger Zeit wieder eintretenden Umwandlung dieser Gewebe in Drüsenacini. Auf diese Weise finden wir bei Laguesse eine Erklärung für die Meinungsverschiedenheit zwischen Marchand und Karakascheff einerseits und Herzheimer andererseits.

¹⁾ Karakascheff: Neue Beiträge zum Verhalten der Langerhansschen Inseln bei Diabetes mellitus und zu ihrer Entwicklung. (Deutsch. Arch. f. Klinische Medizin, 1906, Bd. 87.)

²⁾ Laguesse: Archives d'Anatomie microscopique, T. XI, Fasc. 1.

Schon aus diesem kurzen Überblick über die Wandlung der Anschauungen der Entwicklung dieser Inseln, geht hervor, dass diese Frage noch nicht als erledigt betrachtet werden kann.

Um nun eine eigene Meinung über diese Frage zu gewinnen, haben auch wir versucht, eine Serie von 16 menschlichen Embryonen, die uns zur Verfügung standen; in dieser Richtung zu studieren. Über das Alter dieser Embryonen können wir folgende Angaben machen: Fall I 4—5 Wochen, Fall II 8—9 Wochen, Fall III, IV, V und VI zwischen der 12.—15. Woche, weiter haben wir vier Fälle von 5—6 Monaten, andere vier Fälle von 7—8 Monaten und drei von Neugeborenen.

Es würde zu weit führen, wenn wir alle diese Fälle ausführlich beschreiben wollten.

Wir fixierten unsere Embryonen in Zenker oder Alkohol mit Formol, und als Einbettung haben wir Celloidin und Paraffin gebraucht. Die jüngeren Embryonen (Fall I und II) waren ganz eingebettet. Bei den anderen Embryonen wurde das Pankreas am Kopfe mit einem Stück Duodenum und am Schwanze mit der Milz herausgenommen, so dass wir sicher waren, den ganzen Kopf und auch den ganzen Schwanz zur Untersuchung zu haben.

Die Länge des so herausgenommenen Pankreas beträgt bei dem Embryo im dritten Monat 1 cm (Länge des Embryos 9—10 cm). Im fünften Monat maß das Pankreas 2—2½ cm. Bei Neugeborenen gewöhnlich 3—4 cm.

Die Schnittrichtung war für die im ganzen eingebetteten quer, während die herausgenommenen Pankreas teilweise längs durch das ganze Pankreas, teilweise quergeschnitten waren. Durch die Längsschnitte haben wir auch die Verteilung der Inseln im Pankreas feststellen können.

Als Färbung haben wir die van Gieson-Färbung mit Eisenhämatoxylin (Weigert), Giemsa-Färbung, Thionin oder Methylenblau angewendet und dabei die van Gieson-Hämatoxylin-Färbung besonders geeignet gefunden.

Was nun die Entwicklung der Langerhansschen Inseln anbetrifft, so können wir nach unseren Untersuchungen sagen, dass bei den ganzen jungen Embryonen von einer Differenzierung solcher Gebilde noch keine Rede sein kann.

Bei Embryonen von 9—10 cm Länge war von den Inseln noch nichts zu sehen; es waren nur Drüsenacini und Drüsengänge

bemerkbar. Die Drüse ist durchweg von Zwischengewebe und Drüsenschläuchen gebildet. Das Zwischengewebe, welches ziemlich stark entwickelt ist, ist embryonales Bindegewebe mit vielen sternförmigen Zellen, aber auch mit zahlreichen Fasern dazwischen, welche Säurefuchsin ziemlich gut fixiert (bei der Färbung nach van Gieson)

Die Drüsenschläuche werden von Zylinderepithel gebildet mit basal stehenden Kernen. Das Lumen ist meist deutlich zu sehen, doch findet man auch reine Epithelzellenhaufen ohne Lumen. Diese Zellenhaufen sind meistens Sprossungen neuer Kanäle. Man sieht nichts von den, von verschiedenen Forschern beschriebenen Zellen, welche als die erste Anlage der Langerhansschen Inseln betrachtet werden könnten. Die Drüsengänge sind ziemlich weit und mit gleichartigem Zylinderepithel ausgekleidet; eine Verschiedenheit zwischen diesen Zellen ist nicht festzustellen.

Auch bei älteren Embryonen von 17—18 Wochen (Fall VII) finden wir noch dasselbe Bild. Die Langerhansschen Inseln sind noch gar nicht angedeutet. Das Pankreas hat eine Länge von 2 cm. Das Zwischengewebe ist hier etwas zurückgetreten im Verhältnis zu dem Drüsenparenchym. Das Drüsengewebe ist aus Drüsenacinis und Drüsengängen gebildet. Das Epithel ist gut ausgeprägt. Hier und da sieht man, dass die Drüsenschläuche eine Art Schleifung zeigen, so dass sie das Bild einer Langerhansschen Insel andeuten. Solche Gebilde trifft man aber doch ziemlich selten, und sie finden sich ungefähr in derselben Zahl am Kopfende, wie am Schwanzende des Pankreas. Von irgend einer Differenz zwischen den Epithelzellen dieser Gebilde und denjenigen des übrigen Parenchyms kann noch keine Rede sein. Es ist richtig, dass in einigen Präparaten die Grenzen der Zellen dieser Gebilde nicht deutlich zu sehen waren. Wir glauben aber, dass es in diesen Fällen sich um eine ungenügende Fixation handelte und nicht um ein Syncytialgewebe, wie es einige Autoren beschrieben haben. Die Epithelzellenhaufen ohne Lumen, die man in solchen Präparaten findet, erweisen sich in der Serie als Schnitte durch die Kuppen der Gangenden oder als Schrägschnitte. Erst in dem Pankreas von älteren Embryonen (über fünf Monate), sieht man deutliche Inseln. Die Grösse der Inseln in ein und demselben Präparat ist verschieden, es gibt deren grosse und kleine.

Die Inseln sind durch ihre Beziehung zu den Blutgefässen leicht erkennbar. An den Präparaten eines Fetus vom fünften Monat, dessen Pankreas 2,5 cm Länge betrug, sieht man auf Längsschnitten, dass das Zwischengewebe, welches immerhin im Verhältnis zum Drüsengewebe ziemlich stark entwickelt ist, doch etwas mehr zurückgetreten vor dem Drüsenparenchym ist.

Bei solchen Embryonen bildet das Drüsengewebe schon den grössten Teil des Organs. Betrachtet man das Drüsengewebe genauer, so sieht man zunächst Drüsenschläuche bald quer, bald schief oder längs getroffen, mit gut ausgebildetem Zylinderepithel ausgekleidet, dessen rundliche oder leicht ovoide Kerne basal stehen. Das Lumen ist bald weit, bald eng oder gar nicht zu sehen. Neben diesen Drüsengeweben sieht man nun auch andere Zellenkomplexe von verschiedener Grösse.

Diese haben oft eine ganz unregelmässige Form, manchmal sind sie gross, manchmal so klein, dass sie kaum unter den Drüsenschläuchen zu unterscheiden sind. Sie sind aber meist durch Bindegewebe und Blutkapillaren gut abgesetzt gegen das umgebende Gewebe. Es ist schwer, Unterschiede zwischen den Zellen, die solche Komplexe bilden, und denjenigen der Acini und Drüsengänge festzustellen. Je mehr man darauf achtet, sieht man, dass diese Zellenkomplexe aus Schleifen gebildet werden, die durch die Entwicklung von Blutkapillaren aus ihrer früheren Anordnung in Acini herausgedrängt sind. Die betreffenden Zellen gewinnen so die Neigung, sich in Bänder oder Reihen anzuordnen. Man sieht, wie die Blutkapillaren solche Bänder von Zellen trennen. Manchmal ist die Wand der Kapillaren nicht sehr deutlich, aber die Gegenwart von roten Blutkörperchen, welche fast immer ziemlich zahlreich in diesen Zellenkomplexen auftreten, lenkt die Aufmerksamkeit auf diese Stellen.

Diese Zellenkomplexe sind nichts anderes als die Langerhansschen Inseln, wie sich das aus der Anordnung ihrer Elemente und aus ihrer Lage ergibt. Sie sind zwischen den Acini und sehr oft in der Nähe der Drüsengänge gelegen. Sie sind nicht sehr zahlreich, man trifft ungefähr einen auf zwei bis drei Drüsenläppchen.

In diesem embryonalen Stadium ist die Ähnlichkeit der Inselzellen mit den Drüsenzellen noch gut erhalten. Wir konnten nicht den Vorgang beobachten, durch welchen die Inseln von den

Drüsengängen oder von den Acini abgeschnürt werden, doch ist in manchen Stellen eine Verbindung mit dem Drüsenparenchym unverkennbar und wir bekommen Bilder zu sehen, wie Laguesse sie bei Erwachsenen beschrieben hat.

Was die Verteilung dieser Inseln im Pankreas bei Embryonen betrifft, so können wir sagen, dass auch bei diesen die Inseln vielleicht etwas zahlreicher im Schwanz vertreten sind, als im Kopfende des Organs.

Um die Vermehrung der Inseln zu studieren, haben wir das Pankreas von Neugeborenen untersucht.

Wir glauben uns berechtigt, schon gleich anfangs zu sagen, dass wir nicht der Meinung von Küster sind, der die Vermehrung der Inseln im späteren Embryonalleben oder gar nach der Geburt zurückweist und die unveränderliche Grösse der Inseln behauptet.

In den von uns untersuchten Präparaten des Pankreas von Neugeborenen haben wir nicht sehr zahlreiche Inseln gefunden. Es ist richtig, dass eine Vermehrung der Inseln im Verhältnis zu den früheren Embryonalstadien festzustellen war, aber nicht eine so grosse, dass bei der Grössenzunahme der Drüse eine neue Bildung von Inseln nach der Geburt nicht anzunehmen wäre. Wir können im Gegenteil sagen, dass wir oft bei Erwachsenen, besonders in dem Schwanzende des Pankreas, zahlreichere Inseln im Verhältnis zum Drüsengewebe als bei Neugeborenen gefunden haben, und mindestens in diesen Fällen eine Neubildung von Langerhansschen Inseln nach der Geburt annehmen müssen. Die Inseln entstehen wahrscheinlich auch nach der Geburt aus dem Drüsengewebe. Eine Umwandlung des Inselgewebes in Drüsenacini, wie es Karakascheff annimmt, haben wir nicht beobachtet.

Wir fassen unsere Ergebnisse dahin zusammen, dass:

1. die erste Anlage der Langerhansschen Inseln durch die Vascularisation von Epithelsprossen, die aus den Drüsengängen und Drüsenacini hervorgehen, geschieht;
2. die Inseln nur kenntlich sind durch die Disposition ihrer Zellen und durch ihre Beziehungen zu den Blutkapillaren;
3. die Bildung von neuen Langerhansschen Inseln wahrscheinlich in derselben Weise auch nach der Geburt vor sich geht.