

# Neuere experimentelle Ergebnisse zur Diabetesfrage

Autor(en): **Laszt, L.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles =  
Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg**

Band (Jahr): **39 (1947-1949)**

PDF erstellt am: **18.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308261>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

## Neuere experimentelle Ergebnisse zur Diabetesfrage.

### 1. Physiologischer Teil

VON L. LASZT.

Es wurden weitere Versuchsergebnisse mitgeteilt, welche die früher entwickelte Ansicht stützen, wonach die diabetische Stoffwechselstörung auf einer Geschwindigkeitszunahme der Phosphorylierungsprozesse beruht. 2,4-Dinitrophenol hemmt, wie in letzter Zeit LOOMIS und LIPMANN nachgewiesen haben, die oxydative Phosphorylierung. Wenn man von diesem Stoff an alloxandiabetische Ratten 30 mg pro Tag verabreicht, hört die Glykosurie vollständig oder grösstenteils auf, je nach der vorher ausgeschiedenen Zuckermenge. Die Stickstoffausscheidung nimmt ebenfalls ab. Der Glukoseverbrauch ist beim diabetischen Muskel gegenüber dem normalen gesteigert. Dinitrophenol hemmt in vitro die Glukoseverbrennung in der Zwerchfellmuskulatur. Die Glukoseverbrennung kann demnach beim Diabetes nicht herabgesetzt sein, sondern das Gegenteil ist der Fall. Der respiratorische Quotient steigt nach Dinitrophenol von etwa 0,75 auf 1, was auf eine bessere Verwertung der Kohlehydrate hinweist. Wie Dinitrophenol hemmt auch Atebrin die oxydative Phosphorylierung. Bei mit Atebrin behandelten alloxandiabetischen Ratten (50-100 mg) geht die Glykosurie zurück, bei schwach diabetischen Tieren hört sie vollständig auf. Die Resorption aus dem Dünndarm wird durch Atebrin sehr stark gehemmt. Der Glukoseverbrauch in der Zwerchfellmuskulatur wird in vitro gehemmt. Der respiratorische Quotient nähert sich 1. Der Blutzuckerwert wird normal.

Bezüglich der andern Antimalariamittel wurde nachgewiesen, dass nur diejenigen einen Heileffekt auf die diabetischen Erscheinungen ausüben, welche auf die Schizonten wirken, während jene, welche die Gametozyten beeinflussen, unwirksam sind. Die Tatsache, dass Stoffe, welche die Phosphorylierungen hemmen, infolgedessen die Glukoseverbrennung herabsetzen, einen ausgesprochenen Heileffekt auf die diabetischen Erscheinungen ausüben,

spricht gegen die Theorie der Herabsetzung der Glukoseverbrennung; sie zwingt im Gegenteil zur Annahme der von uns vertretenen Theorie.

## 2. Histologischer Teil

VON A. FALLER.

Die Entdeckung des Insulins durch Banting und Best geht auf das Jahr 1921 zurück. Seine praktische Verwendung bedeutete einen ungeahnten Fortschritt im Kampfe gegen die Zuckerkrankheit. Heute geht es darum, die Insulinspritze überflüssig zu machen durch die Förderung von Vorgängen im Körper selber, die zur Bildung von genügend körpereigenem Insulin führen. Nachdem Dunn (1942/43) im Alloxan oder Mesoxallylharnstoff ein Mittel gefunden hatte, isoliert die insulinbereitenden B-Zellen zu schädigen, wird es vielleicht gelingen, auch einen Weg zu finden, um Wachstum und Funktion dieser Zellen zu fördern.

Unter dem Einfluss von Alloxan kommt es zu einer in Nekrose übergehenden Schädigung der B-Zellen (Dunn, 1942). Schon eine einzige Injektion von 15 mg/100 g Körpergewicht macht bei geeigneter Fütterung 90% aller Versuchstiere dauernd diabetisch (Laszt, 1945). Bei der histologischen Untersuchung sehen wir, dass die Konturen der B-Zellen unregelmässig werden. Teile ihres Zytoplasmas werden abgestossen. Die einzelnen B-Zellen runden sich ab und lösen sich völlig aus dem Zellverband. Ihre Kerne verlieren die deutliche Gerüststruktur, schrumpfen und werden pyknotisch. Häufig nehmen sie die Form von Halbmonden an. Der Golgiapparat zerfällt in feine Körnchen. Die Granulierung des Zelleibes verschwindet und das Zytoplasma verliert seine typische Färbbarkeit. Gleichzeitig beginnen die kleinen randständigen A-Zellen synzytial zu wuchern, bis sie schliesslich fast die ganze Insel einnehmen. Grobéty (1947) hat im hiesigen Laboratorium festgestellt, dass dabei « A-Zellen in grossem Umfang aus dem exkretorischen Gewebe hervorzugehen vermögen ». Errechnet man aus seinen Auszählungen den mittleren Funktionsindex, der durch das Verhältnis B-Zellen zu A-Zellen ausgedrückt wird, so erhält man für normales Rattenpankreas 3,76. Für die alloxandiabetischen Tiere ergibt sich ein Index von 0,18. Durch das Alloxan wird das Verhältnis von

B-Zellen zu A-Zellen geradezu umgekehrt. Während die A-Zellen sich stark vermehren, verschwinden die B-Zellen fast vollständig. Auch beim menschlichen Diabetes sinkt der mittlere Funktionsindex. Bei normalem Pankreas liegt er um 10, bei Diabetikern beträgt er zwischen 2 und 4 (Hess, 1945). Hydriertes Alloxan oder Dialursäure wirkt ähnlich wie Alloxan, nur viel schwächer. Erst bei 3—4 maliger Gabe von 20 mg/100 g Körpergewicht kommt es zu dauernder Glykosurie (Laszt, 1945). Das histologische Präparat zeigt die gleichen Schädigungen wie bei Alloxaneinwirkung, nur in bedeutend geringerem Ausmass. Stellenweise beobachtet man ebenfalls intensive Regeneration von A-Zellen aus exkretorischen Azini. Anzeichen für eine Neubildung funktionstüchtiger B-Zellen konnten dagegen nicht gefunden werden. Vorangehende Nebennierenexstirpation macht die B-Zellen für die schädigende Wirkung des Alloxans besonders empfindlich. Die Veränderungen des Inselapparates sind ausserordentlich stark. Viele Inseln zeigen zentrale Nekrosen. Erhaltene B-Zellen sind sehr selten. Ansätze zu einer Regeneration von A-Zellen sind nur hie und da zu finden. Wenn es im physiologischen Versuch — trotz Einverleibung der diabetogenen Alloxandosis von 15 mg/100 g Körpergewicht — nicht zu Hyperglycämie und Glycosurie kommt, so müssen extra-insuläre Faktoren dafür verantwortlich sein. Laszt (1947) fasst die Zuckerkrankheit als eine Phosphorylierungsstörung auf. Inselinsuffizienz beschleunigt die Phosphorylierungsvorgänge. Durch den Wegfall der Nebennierenrinde werden sie verlangsamt. Störung an beiden Orten schafft ein neues, allerdings ungenügendes Gleichgewicht. Innerhalb 48 Stunden gingen alle Versuchstiere ein.

Eingehende histologische Untersuchung der Alloxanwirkung ergibt, dass — bevor es zu den beschriebenen Schädigungen kommt — die B-Zellen eine Phase erhöhter Tätigkeit durchmachen. Das Inselgift Alloxan stimuliert zunächst die B-Zellen. Bei intravenöser Alloxaninjektion beobachteten Shaw, Dunn, Kirkpatrick, McLetchie und Telfer (1943) eine Hypoglycämie, die erst nach Stunden in Hyperglycämie überging. Sie deuteten dies als Reizwirkung. Young und Mitarbeiter dagegen sind der Ansicht, die initiale Hypoglycämie komme dadurch zustande, dass die geschädigten B-Zellen plötzlich ihren ganzen Insulingehalt an die Blutbahn abgeben. Dass dem Alloxan eine stimulierende Wirkung zukommen könnte, ist

u. a. von Berthoud (1946) erwogen worden: «A côté de son action nécrosante, l'alloxane pourrait posséder un pouvoir stimulant». Grobéty (1947) hat darauf hingewiesen, «dass die B-Zellen unmittelbar vor ihrem Untergang eine verstärkte Granulierung aufweisen». Histologisch kennzeichnet sich die Reizwirkung, die später in Lähmung und Nekrose übergeht, dadurch dass das durchschnittliche Kernvolumen der B-Zellen sich vergrössert. Das Nucleolarmaterial vermehrt sich, und es treten nucleoläre Blasen in das Zytoplasma über. Die an sich seltenen Mitosen der B-Zellen werden etwas häufiger, wobei gleichzeitig Störungen des Teilungsgeschehens beobachtet werden. Die Plasmagranulierung wird vorübergehend etwas kräftiger und der Golgiapparat verzweigt sich stark. Von besonderem Interesse ist die Vergrösserung des Kernvolumens, da es sich variationsstatistisch exakt fassen lässt. Auf Grund der von Arnold in meinem Laboratorium ausgeführten Kernmessungen und Volumberechnungen an 2000 Inselzellen wurden die Kerninhalte entsprechend dem Gesetz des rhythmischen Verdoppelungswachstums in Klassen eingeteilt. Ausgehend vom Grundvolumen  $K 1$  wurden die Verdoppelungsklassen  $K 2$ ,  $K 4$  und  $K 8$  gebildet, sowie die Halbierungsklassen  $K \frac{1}{2}$ ,  $K \frac{1}{4}$  und  $K \frac{1}{8}$ . Die Schritte von einer Klasse zur andern liegen in einer geometrischen Reihe. Da sie biologisch als gleichwertig zu betrachten sind, wurden nach dem Vorschlag von Hintzsche (1945) nicht die absoluten Zahlenwerte der Klassen, sondern deren Logarithmen auf der Abszisse aufgetragen.

Für normale Inselzellkerne erhält man eine eingipflige Variationskurve. In den meisten andern Organen der Ratte sind die Kurven zwei- oder dreigipflig. Die Regelklasse, das heisst die Klasse, die den grössten Prozentsatz aller Kerne enthält, entspricht mit  $70,2 \text{ cb } \mu$  ungefähr dem Symbol  $K \frac{1}{2}$  ( $72 \text{ cb } \mu$ ) von Jacobj. Unter der Reizwirkung von Alloxan tritt an die Stelle der plumpen breitbasigen eingipfligen Kurve eine Kurve mit zwei Hauptgipfeln und zwei kleinen Erhebungen. Das eine Frequenzmaximum liegt bei  $K \frac{1}{2}$ , das zweite zwischen  $K \frac{1}{2}$  und  $K 1$ . Die beiden kleinern Erhebungen entsprechen  $K \frac{1}{8}$  und  $K 4$ . Die Verbreiterung der Kurve nach rechts ist der Ausdruck des gesteigerten Kernwachstums. Da die Histologie des Alloxandiabetes lehrt, dass die Veränderungen vor allem die B-Zellen betreffen, ergab sich die Notwendigkeit, A- und B-Zellkerne gesondert auszuwerten. Bei den A-Zel-

len erhält man als Ausdruck der verhältnismässig einheitlichen Kerngrösse eine eingipflige, steile, schlanke Variationskurve. Solche Kurven findet man sowohl bei Geweben von embryonalem Kerntyp, wie auch bei stark spezialisierten Zellformen. Die Alloxankurve deckt sich praktisch mit der Normalkurve. Die als Antwort auf den Alloxanreiz aussprossenden A-Synzytien unterscheiden sich in der Kerngrösse nicht von normalen A-Zellen. Die Kerne normaler B-Zellen zeigen ebenfalls ein einziges Frequenzmaximum, aber die Regelklasse ist gegenüber den A-Kernen um eine halbe Kernklasse nach rechts verschoben. Die B-Zellkerne bilden eine Zwischenklasse, deren Volumina sich aus der ursprünglichen Klasse durch Multiplikation mit dem Oberflächenfaktor  $\sqrt{2}$  ableiten lassen. Dieses Verhalten darf als der Ausdruck einer funktionellen Belastung gewertet werden. Unter dem Einfluss von Alloxan verschiebt sich das Frequenzmaximum nochmals um eine halbe Klasse. Die funktionelle Belastung ist gegenüber der normalen B-Zelle nochmals angestiegen. Wir erhalten das Quadrat des Oberflächenfaktors  $\sqrt{2} \cdot \sqrt{2} = 2$  und befinden uns wieder in der Klassenreihe der A-Zellkerne, aber eine Verdoppelungsklasse höher. Die Kernvergrößerung findet auch darin ihren Ausdruck, dass die Kurve über K 2, K 4 bis gegen K 8 ausläuft. Interessant ist die Kernanhäufung bei einem Volumen, das um 300% grösser ist als die Regelklasse. Dadurch kommt es zur Bildung eines deutlichen Gipfels bei K 4. Dasselbe, nur viel ausgeprägter, findet man bei Karzinomen. In beiden Fällen ist es das Ergebnis einer Mitosestörung. In den Resultaten der Karyometrie der Inselzellen glauben wir eine Bestätigung dafür zu finden, dass die B-Zellen der sezernierende Anteil des Inselapparates sind, ferner dass das Alloxan zunächst zu einer Stimulierung und erst später zu einer Lähmung und schliesslich zur Nekrose der B-Zellen führt.

Schon Dunn und Mitarbeiter wiesen darauf hin, dass die diabetogene Alloxandosie bei derselben Tierart recht verschieden sein kann. Bei Alloxanversuchen hat fast jedes Laboratorium sein eigenes Dosierungsschema. Es hängt dies mit der Ernährung der Versuchstiere zusammen. Burn, Lewis und Kelsey (1944) fanden, dass Ratten, welche bei fettreicher Kost alloxandiabetisch waren, bei Übergang auf Normalkost keine Glycosurie mehr zeigten. Martinez (1945) untersuchte den Einfluss verschiedener Diäten auf den

Verlauf des Alloxandiabetes. Bei einer Dosis von 16 mg/100 g Körpergewicht machte eine fett- und eiweissreiche Kost 100% der Versuchstiere hyperglycämisch und die Mortalität betrug 100%. Bei Kohlehydratkost wurden 90% hyperglycämisch und die Mortalität war entsprechend. Dasselbe Ergebnis ergab eine reine Fettkost. Bei einer Nahrung mit 45% Kasein trat nur mehr in einem Drittel Hyperglycämie auf und die Mortalität sank ebenfalls auf einen Drittel. Beim Dialursäurediabetes konnte Laszt (1945) mit reiner Kasein-Hefe-Diät die Glycosurie im Verlaufe von 6 Stunden völlig zum Verschwinden bringen. Die Polyurie dagegen liess sich nicht beeinflussen. Alle Versuchstiere blieben am Leben. Mit einer calorisch genügenden Vollmilchpulverdiät unter Zusatz von Zucker und Vitaminen ging die Glycosurie der Versuchstiere um ca. 80% zurück. Sämtliche Tiere konnten am Leben erhalten werden. Prophylaktische Milchdiät verlieh einen weitgehenden Schutz gegen die sonst diabetogene Alloxandosis von 15 mg/100 g Körpergewicht. Das histologische Bild entsprach dem physiologischen Befund. Die Regeneration von A-Zellen in Form synzytialer Stränge, ausgehend von exkretorischen Azini, ist lebhaft. In die zentralen Nekrosen der Inseln wandern Kapillaren ein, wodurch es zu einer beträchtlichen Vermehrung des Stützgewebes im Inselzentrum kommt. Die geschädigten B-Zellen zerfallen vollständig. Es treten wiederum normale B-Zellen auf. Da ich in diesem Stadium bisher keinerlei Zellteilungsfiguren finden konnte, muss angenommen werden, dass die mitotische Zellteilung für das Neuauftreten von B-Zellen keine bedeutende Rolle spielt. Dagegen findet man zahlreiche Übergangsformen zwischen A- und B-Zellen, die sich von den peripher gelegenen A-Synzytien gegen das Innere der Insel schieben. Die Kerne zeigen zunächst noch die grobe dichte Struktur der A-Zellkerne, sind aber schon etwas grösser und lockerer. Das dunkle Zytoplasma hellt sich allmählich auf. Die eosinophile Granulierung wird basophil. Der Zelleib grenzt sich immer schärfer gegen die Nachbarzellen ab. Es entwickeln sich offensichtlich neue B-Zellen aus den A-Synzytien. Bei schwacher Vergrösserung fällt die grosse Anzahl kleiner Inseln auf. Es kommt zu einer lebhaften Neubildung durch Aussprossen aus dem Epithel der kleinen Ausführgänge.

Der Reichtum der Formen ist für uns nur sinnvoll, wenn wir entsprechende Leistungen dafür finden. Durch die Zusammenarbeit

von Physiologie und Histologie kann allein dieses Bedürfnis befriedigt werden. Weder eine Physiologie, die reine Funktionen ohne Bindung an Zellen oder Organe untersucht, noch eine Histologie, welche ausschliesslich die Formenwelt der Zellen beschreibt, werden die Lebensvorgänge erfassen. Form und Funktion lassen sich nicht von einander lösen.

### Erwähntes Schrifttum.

- BURN J.-H., T.H.C. LEWIS und F.D. KELSEY: *British Med. J.* (1944). 752.  
DUNN J. S., J. KIRKPATRICK und S. V. TELFER: *J. Path. a. Bact.* 55 (1943). 243.  
DUNN J. S. und N.G.B. McLETCHIE: *Lancet* (1943). 384.  
BERTHOUD E.: *Le Diabète expérimental par l'Alloxane*. Thèse Genève (1946).  
FALLER A: *Bull. Hist. appl.* 24 (1947). 183.  
GROBÉTY J.: *Acta Anat.* 3 (1947). 194.  
GROBÉTY J.: *Bull. Hist. appl.* 25 (1948). 8.  
HESS W.: *Zur histologischen Diabetesdiagnose an den Langerhans'schen Inseln*. Diss. Zürich (1945).  
HINTZSCHE E.: *Experientia* 1 (1945).  
HUGHES H., L. L. WARE und F. G. Young: *Lancet* (1944). 148.  
JACOB W.: *Zschr. mikr. anat. Forsch.* 38 (1935). 161.  
LASZT L.: *Experientia* 1 (1945). 234.  
LASZT L.: *Aerztl. Monatshefte* 3 (1947). 373.  
MARTINEZ C.: *Rev. S. Argent. Biol.* 21 (1945). 332.

---

## Das meteorologische Jahr 1948

VON P. GOCKEL.

Der Januar 1948 war warm aber sehr trüb und niederschlagsreich. In der 1. Monatshälfte regnete es, dann fiel reichlich Schnee. Die Schneedecke hielt sich bis Ende Januar. Der Februar war bis zum 16. warm, dann folgte eine Kälteperiode, die bis gegen Ende des Monats anhielt. Die letzten Tage waren wieder warm, wir hatten nur einige geringe Schneefälle. Der März war sehr warm, heiter und trocken, nur an 3 Tagen regnete es schwach, die Niederschlagsmenge betrug nur 6 mm. Der Barometerstand war fast