

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 10 (1954)

**Heft:** 3-4

**Artikel:** Die cytotoxische Wirkung von Alloxan und Dialursäure auf die Zellen der Pancreasinseln und die dadurch bedingten Regenerationserscheinungen

**Autor:** Faller, A.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307180>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 30.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Aus dem anatomischen Institut der Universität Fribourg – Leitung: Prof. A. Faller

## **Die cytotoxische Wirkung von Alloxan und Dialursäure auf die Zellen der Pancreasinseln und die dadurch bedingten Regenerationserscheinungen.\***

Von A. Faller

«Um mich zu retten, betrachte ich alle Erscheinungen als unabhängig voneinander und suche sie gewaltsam zu isolieren. Dann betrachte ich sie als Korrelate und sie verbinden sich zu einem entscheidenden Leben.»

*Goethe*, Maximen und Reflexionen zur Natur- und Wissenschaftslehre.

Das Problem des Diabetes steht noch in der ersten Phase seiner Erfassung. Wir versuchen deshalb lediglich, einige Teilfragen von der Peripherie her zu lösen. Unter den experimentellen Diabetesformen steht gegenwärtig der Inseldiabetes durch Alloxan im Vordergrund. Die einfach zu handhabende chemische Pancreatektomie ist an die Stelle der klassischen chirurgischen Pancreasexstirpation getreten, seit *Dunn* u. Mitarb. (1943) bei ihren Untersuchungen über die Ätiologie des Crush-Syndroms zufällig auf die diabetogene Wirksamkeit des Alloxans stießen: «The b-cells appeared to be chiefly, if not exclusively affected.»

Um zu einer einwandfreien Beurteilung zu kommen, mußten spezifische Färbemethoden angewandt werden. Wohl hatten *Lane* (1907) und *Bensley* (1911) eine Methode zur differenzierten Darstellung der Inselzellen veröffentlicht, doch hatte sie sich zahlreichen Nachuntersuchern nicht bewährt. 1911 hatte *Piazza* darauf hingewiesen, daß die Granula der A-Zellen sich versilbern lassen. 1938 hat *Ferner* die Silbermethode nach *Gros-Schultze* zur Hervorhebung der A-Zellen systematisch zu verwenden begonnen und ausgezeichnete Ergebnisse damit erhalten. Seine Silbermethode ist in der Folge mehrfach modifiziert worden (*Ferner* 1942, *Hultquist*, *Dahlén* und *Helander* 1948, *Wolter* 1950, *Feyrter* 1951). 1939 hat *Gomori* durch Voroxydieren einen besondern Effekt der Azanfärbung auf die A-Zellen erzielen können. 1941 veröffentlichte er seine wichtige Chromhämatoxylinmethode. *Tonutti* (1945) und *Grobéty* (1947) haben das Eosin-Methylblau-Gemisch nach *Mann* mit gutem Erfolg

---

\* Au Professeur *Eugène Bujard* à l'occasion de son 70ème anniversaire avec l'hommage de l'auteur.

verwendet. 1950 publizierte *Gomori* seine Aldehydfuchsinfärbung zur Hervorhebung der B-Zellen. 1951 veröffentlichte *Müller* eine Bismarckbraunfärbung mit Voroxydierung. Wir haben mit all diesen Methoden gearbeitet. Beim Rattenpancreas hat uns die Eosin-Methylblau-Färbung die regelmäßigsten Resultate gegeben.

*Die quantitative Erfassung der Alloxan- und Dialursäureschädigung.*

*Der Funktionsindex der Inseln.* Für die Beurteilung des Inselapparates ist das Verhältnis von B- und A-Zellen viel wichtiger als die Abschätzung der Gesamtmasse des Inselgewebes. Den Quotienten aus der Anzahl B- und A-Zellen bezeichnet man als Funktionsindex. Beim menschlichen Pancreas beträgt er nach *Ferner* (1938) 5, nach *Gomori* (1941) 3–11, nach *Hess* (1945) 5–15, nach *Terbrüggen* (1947) 4. Für die Albinoratte fand *Grobéty* (1947) einen Index von 3,76. Unsere Werte schwanken für dasselbe Versuchstier zwischen 3,7 und 4,2. Das Rattenpancreas enthält relativ mehr A-Zellen als das menschliche Pancreas. Aus den angeführten Zahlen ergibt sich, daß der Index in weiten Grenzen schwanken kann. Die Ermittlung eines mittleren Funktionsindex trägt diesem Umstand Rechnung, ebenso der Tatsache, daß kleine Inseln und Tangential-schnitte mehr A-Zellen zeigen als Durchschnitte durch große Inseln. *Hess* (1945) schlägt vor, mindestens 20 Inseln auf ihren Funktionsindex zu prüfen und die gewonnenen Indices graphisch zur Darstellung zu bringen. Die Indices zwischen 0,1–1,0 und 1,1–2,0 usw. werden zu einer Säule zusammengefaßt und in Prozenten der ausgezählten Inseln aufgetragen. So erhält man für jeden Fall eine Graphik von gleichem Flächeninhalt, die über die unterschiedliche Verteilung der Funktionsindices Auskunft gibt. Die Normalfälle zeigen bei der Ratte wie beim Menschen eine breite Streuung. Für ein und denselben Fall fanden wir eine Streuung des Funktionsindex von 1–8. Bei rund 30% der differenziert ausgezählten Inseln fanden wir einen Index von 4. Die graphische Darstellung ergibt etwa die Form einer Gauss'schen Kurve. Beim Alloxan- wie beim Dialursäurediabetes verschiebt sich die Verteilung in typischer Weise extrem nach links. Unter 10 ausgewerteten Tieren schwankten die mittleren Indices in 8 Fällen zwischen 0,27 und 0,38. In einem Falle betrug er 0,52 und in einem andern 0,66. Das Verhältnis B-Zellen zu A-Zellen hat sich geradezu umgekehrt. Diese Resultate bleiben sich gleich, ob man die Versuchsdauer nach Stunden oder nach Tagen bemißt. Die Feststellung mittlerer Funktionsindices zeigt deutlich, daß Alloxan und Dialursäure auf die B-Zellen wirkt. Die A-Zellen werden entweder gar nicht oder nur sehr wenig davon betroffen. Der Entscheid darüber läßt sich einwandfrei durch die Karyometrie der Inselzellen fällen.

*Die Karyometrie der Inselzellen.* 1903 stellte *Richard Hertwig* das Gesetz der Kern/Plasma-Relation auf. *Heidenhain* (1907) erkannte, daß dieses Verhältnis eine Konstante ist, und wies nach, daß sowohl Kern wie Plasma in ihrem Wachstum einer Verdoppelungsregel gehorchen. *Jakobj* stellte 1925 die Kernvolumetrie auf eine variationsstatistische Basis. Die Kerngrößen eines Gewebes variieren nicht willkürlich, sondern bilden Klassen, wie sie die Heidenhainsche Theorie erwarten läßt. Die Karyometrie hat sich seither zu einer Methode entwickelt, welche mit großer Genauigkeit den Funktionszustand eines Gewebes zu erfassen gestattet. Eine Schwierigkeit machte zunächst der Umstand, daß wir unser Untersuchungsgut im Hinblick auf die Eosin-Methylblau-Färbung nach Bouin fixiert hatten, während die klassischen Daten der Karyometrie an formol- oder susafixiertem Material gewonnen worden waren. Wir prüften deshalb zunächst den Einfluß von Fixierung und Schnitttechnik auf die Kernvolumina an Rattenlebern. Fixierung nach Bouin, mit Formol oder mit Susa ergeben für die Kernvolumetrie ungefähr dieselben Resultate. Für Fixierung nach Bouin und für Fixierung mit Formol ließ sich kein Unterschied feststellen. Bei Susafixation liegt die Regelklasse um 5,4% höher. Große Bedeutung dagegen kommt der Schnitttechnik zu. Paraffinschnitte zeigen gegenüber Gefrierschnitten eine Kernschrumpfung von 52,7 Vol. %.

Der größte und der kleinste Durchmesser von 2000 Inselzellkernen wurden mit einem Schraubenmikrometer ausgemessen und die Volumina nach der Formel  $\frac{4}{3} \pi a^2 b$  errechnet. Die so erhaltenen Kerninhalte wurden in Klassen eingeteilt. Die graphische Darstellung nach dem logarithmischen Verfahren von *Hintzsche* (1945) ergab eine eingipflige, breitbasige, etwas plumpe Variationskurve. Die Regelklasse, d. h. die Klasse, welche am meisten Kerne enthält, entsprach mit  $70,2 \mu^3$  ungefähr dem Symbol K 1/2 von *Jakobj* ( $72 \mu^3$ ). Sie umfaßte nur 19,5% aller Kerne, während in den nächsten beiden Unterklassen sich 17,4% bzw. 18,9% der Kerne befanden. Dieses Verhalten war überraschend, weil hochspezialisierte Gewebe eine Verteilung der Kernvolumina aufweisen, welche rasch und steil zu einem Maximum ansteigt und ebenso rasch wiederum abfällt. Die einzige uns bekannte variationsstatistische Untersuchung von Inselzellkernen (*Bakay* 1940) stellte nur eine Kernklasse fest. Wir fragten uns, ob nicht vielleicht A- und B-Zellkerne für sich allein untersucht je eine charakteristische Kurve ergeben würden und so die plumpe Kurvenform durch die Überlagerung von zwei Kurven entstehen würde. Die differenzierte karyometrische Auswertung bestätigte diese Vermutung. Für die A-Zellkerne erhält man eine eingipflige schlanke Kurve als Ausdruck einer verhältnismäßig einheitlichen Kerngröße. Solche Kurven sind bei

Gewebe von embryonalem Kerntyp wie auch bei stark spezialisierten Geweben beschrieben worden. Die karyometrischen Daten gestatten somit nicht, den Streit um die Funktion der A-Zellen zu entscheiden. Diese könnten sowohl unreife embryonale Inselzellen sein als auch Zellen mit einer spezifischen Eigenfunktion. Die Regelklasse liegt bei  $60,2 \mu^3$  und umfaßt 28,4 % aller Kerne. Die angrenzenden Unterklassen enthalten 16,8 und 22,4%. Mehr als 98% der Kerne befinden sich zwischen K 1/4 und K 1. Die kleineren Klassen haben keine 2% der Kerne. Die B-Zellkerne zeigen ebenfalls ein einziges Frequenzmaximum. Ihre Regelklasse liegt, je nachdem sie mathematisch oder empirisch bestimmt wird, bei  $81,9 \mu^3$  oder  $88 \mu^3$ . Die Kurve verläuft zunächst sehr flach, steigt dann steil zur Regelklasse an und fällt noch steiler ab. Nur wenige Kerne erreichen die Klasse K 1. Auffällig ist, daß die Regelklasse der B-Zellkerne zwischen die Regelklasse der A-Zellkerne und deren Verdoppelungswert fällt. Man könnte darin ein Zeichen besonderer Aktivität erblicken. Da Kernwachstum und funktionelle Leistung des Kerns sich schlecht miteinander vertragen, wird eine starke Stoffwechselbeanspruchung – wir denken an die Bildung von Protoplasmanucleotiden an

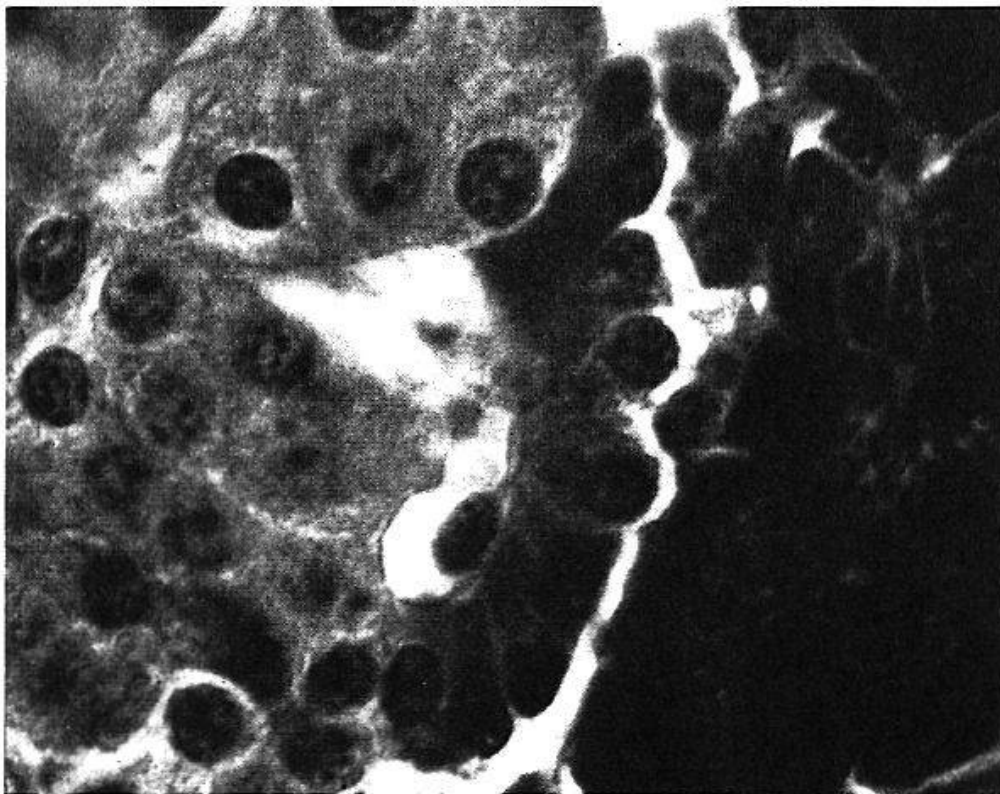


Abb. 1. Rattenpancreas, Bouin,  $8 \mu$ , Eosin-Methylblau nach Mann. Grünfilter, Apochromat 90 HI. – Normale Kontrolle zum Vergleich mit den folgenden Abbildungen. Saubere Trennung von A- und B-Zellen. – Die A-Zellen liegen palisadenförmig an der Inselperipherie. Sie zeigen ein deutlich eosinophil granuliertes Cytoplasma und kleine chromatinreiche Kerne. Die B-Zellen liegen im Inselzentrum. Sie haben eine feine, etwas verschwommene basophile Granulierung und größere helle Kerne.

der Kernmembran, wie sie von *Casperson* (1941) beschrieben worden ist – das Kernwachstum hemmen. Das Aufrücken von einer zur andern Klasse erfolgt so langsam, daß es zu Anhäufungen zwischen den Klassen kommt. Die ermittelten Frequenzmaxima geben ein Standardmaß für die Volumina normaler A- und B-Zellkerne. Der beim Mikroskopieren erhaltene Eindruck, daß bei der Ratte die B-Zellen größere Kerne haben, bestätigt sich einwandfrei (Abb. 1). Allerdings ist die Variationsbreite so groß, daß es immer wieder einige A-Zellkerne gibt, die größer sind als die kleinsten Kerne der B-Zellen und umgekehrt B-Zellkerne, welche kleiner sind als der Durchschnitt der A-Zellkerne. Gerade hierin zeigt sich die Überlegenheit der Karyometrie gegenüber der reinen Beschreibung eines Präparates. Da die beiden Maxima nahe beieinander liegen, wird man nur bei der differenzierten Auswertung der Volumina der A- und B-Zellkerne erkennen können, daß die von *Bakay* (1940) als «regelmäßige Binominalkurve» bezeichnete Graphik tatsächlich aus zwei verschiedenen Kurven besteht. Bei Alloxandiabetes bekommt diese einheitliche, etwas breite Summenkurve zwei Hauptgipfel und einen kleinen Nachgipfel. Der Hauptgipfel liegt bei  $K \frac{1}{2}$ , umfaßt aber nur mehr 15,3% aller Kerne, während die benachbarten Unterklassen 13,7 und 10,5% enthalten. In der nächstfolgenden Unterklasse sinkt der Prozentsatz auf 9,6, um in der Nähe von  $K 1$  wieder 11,3 zu erreichen. Auffallend ist der rechte Teil der Kurve, welcher sich bis  $K 8$  mit  $1120 \mu^3$  hinzieht und bei  $K 4$  nochmals ein Gipfelchen zeigt. Bei differenzierter Auswertung ergeben sich für A- und B-Zellkerne völlig verschiedene Kurven. Für die A-Zellkerne deckt sich die Kurve nach Alloxaneinwirkung vollständig mit der Normalkurve. Die variationsstatistische Verteilung der Kerngrößen der A-Zellen wird durch Alloxan nicht beeinflusst. Die vereinzelt Angaben über das Zugrundegehen ganzer Inseln mit B- und A-Zellen (*C. C. Bailey, O. T. Bailey* 1943, *O. T. Bailey, C. C. Bailey, Hagan* 1944; *C. C. Bailey, O. T. Bailey, Leech* 1945) widersprechen dem nicht, da es sich hier primär um Gefäßschäden handelt, welche zur Zerstörung des Inselgewebes führen. Ähnliches konnte ich bei Alloxanversuchen mit vorangehender Nebennierenexstirpation feststellen. Interessant sind die Ergebnisse der Karyometrie der A-Zellkerne im Hinblick auf die bei Alloxandiabetes sich entwickelnden A-Zellmassen. Würde es sich um eine Vermehrung schon vorhandener A-Zellen durch Amitose handeln, dann müßte die Karyometrie beim Alloxandiabetes eine Linksverschiebung der Graphik der Volumina ergeben. Das ist nicht der Fall. Die A-Zellmassen sprossen unter dem Reiz von Alloxan oder Dialursäure aus dem exkretorischen Drüsengewebe des Rattenpancreas hervor. In geringem Ausmaß läßt sich das bei der Ratte schon normalerweise beob-

achten. Die von *Laguesse* aufgestellte Theorie des Balancement zwischen exokrinen und endokrinen Pancreaszellen erfährt damit in der Richtung azinoinsulärer Umwandlung eine Bestätigung.

Ganz typisch verändert sich das Kurvenbild der Verteilung der Kernvolumina der B-Zellen unter dem Einfluß von Alloxan. Die größte Häufung liegt nun zwischen K 1/2 und K 1. Sie umfaßt 19,6% aller Kerne. Auf K 1 entfallen nur mehr 4,4%. Der lang ausgezogene rechte Kurventeil läßt auf eine erhebliche Kernvergrößerung schließen, die sich über K 2 und K 4 bis gegen K 8 ausdehnt. Die Kernvolumina schwanken zwischen 13,3 und 1166  $\mu^3$ . Der größte Kern wurde bei einem Dialursäurediabetes beobachtet und hatte einen Inhalt von 1392  $\mu^3$ . Neben einer toxischen Schwellung spielen sicherlich auch Mitosestörungen durch Verklebung von Chromosomen eine Rolle. Der kleine Gipfel bei K 4 tritt beispielsweise auch bei Karzinomen auf, bei welchen Chromosomensyndese nachgewiesen wurde. Betrachtet man das Verhalten normaler A-Zellkerne, normaler B-Zellkerne und von B-Zellkernen unter Alloxanwirkung, so bilden die B-Zellkerne gegenüber den A-Zellkernen eine Zwischenklasse, um unter Alloxaneinfluß schließlich die Verdoppelungsklasse der A-Zellkerne zu erreichen. Gegenüber normalen B-Zellkernen zeigen die B-Zellkerne bei Alloxandiabetes eine vorübergehende Funktionssteigerung. Dieses Zeichen einer erhöhten funktionellen Belastung hat uns veranlaßt, nach andern Zeichen einer vermehrten Zellaktivität zu suchen.

#### *Die Phasen der Schädigung durch Alloxan und Dialursäure*

Schon 5 Minuten nach Alloxaninjektion konnten *Hughes, Ware* und *Young* (1944) sowie *O. T. Bailey, C. C. Bailey* und *Hagan* (1944) eine Veränderung der Granulierung der B-Zellen feststellen. Nach einer Viertelstunde sind bei manchen B-Zellen die Granula verschwunden. *Gomori* und *Goldner* (1943) geben allerdings drei Tage an bis zur völligen Degranulierung. Schon nach einer Stunde löst sich ein Teil der B-Zellen aus dem Verband heraus. Nach einer weiteren Stunde treten pyknotische Kerne auf (*Dunn, Duffy, Gilmour, Kirkpatrick* und *McLetchie* 1944). Nach drei Stunden wird die Gerüststruktur der Kerne undeutlich, die Zellkonturen werden unscharf. Das Cytoplasma wird hyalin. Die B-Zellen beginnen sich abzurunden. Nach 24 Stunden ist das Inselzentrum nekrotisch. Bei hohen Dosen treten schon nach 10 Stunden Nekrosen auf. Bei der Ratte beobachtet man niemals eine vollständige Hyalinisierung oder Fibrosierung von Inseln, wie dies aus der menschlichen Pathologie bekannt ist. Entzündliche Erscheinungen konnten nicht festgestellt werden. Die zerstörten B-Zellen werden nicht durch Phagozytose weg-

geräumt, sondern aufgelöst. Die beschriebenen Bilder folgen sich nicht in strenger Reihenfolge. Die Inseln desselben Pancreas können in sehr verschiedenem Maße geschädigt sein. Auch können in derselben Insel neben schwer geschädigten Zellen völlig normale Zellen angetroffen werden. In der Regel werden große, gut vascularisierte Inseln stärker betroffen. Interessant ist, daß die Glykosurie nicht unmittelbar mit der Zerstörung der B-Zellen auftritt. 14 Stunden nach einer Injektion von Alloxan 20 mg/100 g Körpergewicht oder Dialursäure 60 mg/100 g Körpergewicht war wohl eine ausgedehnte Zerstörung der B-Zellen, niemals aber eine Glykosurie feststellbar. Im Unterschied zu Alloxan muß Dialursäure mehrfach injiziert werden, um eine Glykosurie zu erzielen. Histologisch unterscheidet sich das Anfangsstadium eines Alloxandiabetes kaum von dem eines Dialursäurediabetes.

Die Kernvergrößerung hat uns veranlaßt, nach andern Zeichen einer mindestens vorübergehend erhöhten Zellaktivität zu suchen. Häufig ist die Kernmembran unscharf, was mit einer vermehrten Bildung von Plasmanucleotiden zusammenhängen könnte. Die vergrößerten Kerne zeigen mehr Nucleolarmaterial als normale Kerne. Die Kernkörperchen sind zahlreicher und größer. Häufig liegen sie der Kernmembran eng an. In normalen B-Zellkernen betrug das Nucleolarvolumen maximal  $4,2 \mu^3$ , bei diabetischen Tieren bis zu  $11,5 \mu^3$ . Die B-Zellen durchlaufen zunächst ein Stadium, in welchem die Granulierung kräftiger hervortritt. Darauf wurde schon 1947 von *Grobéty* hingewiesen. Auch *Creutzfeldt* (1949) und *Seeholzer* (1953) konnten diese Beobachtung bestätigen. Was die Granula histochemisch darstellen, wissen wir leider nicht; daß sie mit der Zellleistung zusammenhängen, darf wohl angenommen werden. Die Aussagen über das Verhalten des Golgi-Apparates sind sehr widersprechend. Die meisten Untersucher sind von der Vorstellung einer einzigen Inselzelle ausgegangen. Aber selbst dort, wo zwischen A- und B-Zellen unterschieden wurde, stimmen die Angaben nicht überein. Bei den A-Zellen sah ich den Golgi-Apparat wie eine Kalotte auf dem Kernpol sitzen. Seine wenigen Verzweigungen waren kurz und plump. In den B-Zellen dagegen bildete er einen lockeren Knäuel mit reichlichen Anastomosen. *Cutting* und *Laeuer* (1946) geben an, daß dieses Netz unter Alloxanwirkung zerfällt. Bevor es jedoch so weit kommt, beobachtet man B-Zellen mit besonders gut und reich verzweigtem Apparat. Auch das darf im Sinne einer vorübergehenden Leistungssteigerung gedeutet werden. Wenn *Lukens* (1948) schreibt: «The histological changes in the pancreas are not consistent with the concept of a temporary overactivity of the beta cells», so widersprechen dem die angeführten Beobachtungen. Die initiale Hypoglykämie war schon 1937 *Jacobs* aufgefallen und hatte ihn

veranlaßt, dem Alloxan eine insulinähnliche Wirkung zuzuschreiben. *Dunn* u. Mitarb. (1943) machten dieselbe Beobachtung. Es scheint deshalb berechtigt, eine Phase der Reizung, eine Phase der Lähmung und schließlich Nekrose zu unterscheiden. Ob sich darauf therapeutische Hoffnungen gründen lassen, mag der Kliniker entscheiden.

#### *Der Wirkungsmechanismus von Alloxan und Dialursäure*

Die Hauptwirkung von Alloxan oder Dialursäure ist eine direkte Wirkung via Blut auf die B-Zellen des Inselapparates. Wird das Pancreas von seiner arteriellen Blutversorgung isoliert, so tritt kein Diabetes auf. Wohl der wichtigste morphologische Anhaltspunkt für die Wirkung der beiden Stoffe sind die auftretenden Mitosestörungen. Da die sich teilenden Zellen ihre «Berufsstrukturen» einschmelzen, ist die Zuordnung der Mitosen nicht immer eindeutig. Bei der Ratte muß es sich wohl um B-Zellen handeln, da die Teilungsfiguren überwiegend im Inselkern liegen. Für *Grobéty* (1947) sind B-Zellmitosen «keine Seltenheit», für *Hughes* (1947) dagegen etwas Seltenes. In meinen Auszählungen übersteigt die Mitosehäufigkeit niemals 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Nach *Hughes* und *Grobéty* wären nach Alloxanbehandlung die Mitosen keineswegs häufiger. Nach meinen Auszählungen findet man rund eine Verdoppelung. Dabei handelt es sich nicht um eine Zunahme der Anzahl von Kernteilungen, sondern um eine zeitliche Hemmung im Ablauf der Einzelmitose. Darauf weist die große Häufigkeit der späten Metaphasen. Der Übergang zur Anaphase muß gestört sein. Zur Beobachtung kamen Chromosomenverklumpungen in der Metaphase, unvollständige Trennung der beiden Chromosomenpakete in der Anaphase, Chromosomensyndese und Chromosomenaberration. In einigen Fällen, besonders nach langdauernder Dialursäurebehandlung, konnten Teilkernbildungen festgestellt werden. Gerade bei dieser Serie wurden auch in besonderem Ausmaß Riesenkerne gefunden. Die Karyometrie ergab Kerngrößen bis zum 16fachen des Durchschnittsvolumens. *Brachet* (1944) und *Milovidov* (1949) haben die Wichtigkeit der Sulfhydryle für den Teilungsvorgang unterstrichen. Die Spindel wird durch Entquellung infolge Eiweißabbaus gebildet, wobei gleichzeitig Sulfhydrylgruppen entstehen, die in verschiedene Fermentreaktionen eingreifen. Daß das Redoxsystem Alloxan-Dialursäure auf SH-Gruppen wirkt, wurde von *Patterson, Lazarow* und *Levey* (1949) nachgewiesen. Es wäre verlockend, die Störungen der B-Zellmitosen als Blockierung der freien SH-Gruppen durch Alloxan zu deuten. Dem widerspricht jedoch, daß die klassische Blockade durch Monojodessigsäure keinen Diabetes macht (*Brückmann* und *Wertheimer* 1947). Die thioloprive Wirkung des Alloxans äußert sich im Verschwinden des Gluta-

thions im Blutserum. Für die im Insulinmolekel eingebauten 12% Cystin stellt wohl das Cystein der B-Zellen die Quelle dar. *Lazarow* (1946) macht die relative Glutathionarmut der B-Zellen für ihre Anfälligkeit gegenüber Alloxan verantwortlich. Interessant ist, daß Dialursäure nur in höheren Dosen und bei mehrmaliger Injektion diabetogen wirkt. Während bei Alloxan 30 mg/100 g Körpergewicht genügen, braucht es an Dialursäure mindestens 40 mg/100 g Körpergewicht auf 2 Injektionen verteilt, um einen Diabetes mit Glykosurie zu erhalten (*Laszt* 1945). Mit einer einmaligen Injektion von 60 mg/100 g Körpergewicht kamen wir in keinem Falle zu diesem Resultat. Auffallend ist auch, daß der Dialursäurediabetes viel weniger stabil ist.

Der Diabetes hängt nicht allein von den B-Zellen des Inselapparates ab. Durch Adrenektomie besserten *Houssay* und *Biasotti* (1930) bei pancreaslosen Tieren einen bestehenden Diabetes. Bei alloxandiabetischen Ratten brachte *Laszt* (1947) durch Wegnahme der Nebennieren Glykosurie und Hyperglykämie im Verlaufe von zwei bis drei Wochen zum Verschwinden. Die Untersuchung des Inselapparates ergibt Regenerationsvorgänge im Bereiche der B-Zellen. Gibt man dagegen die

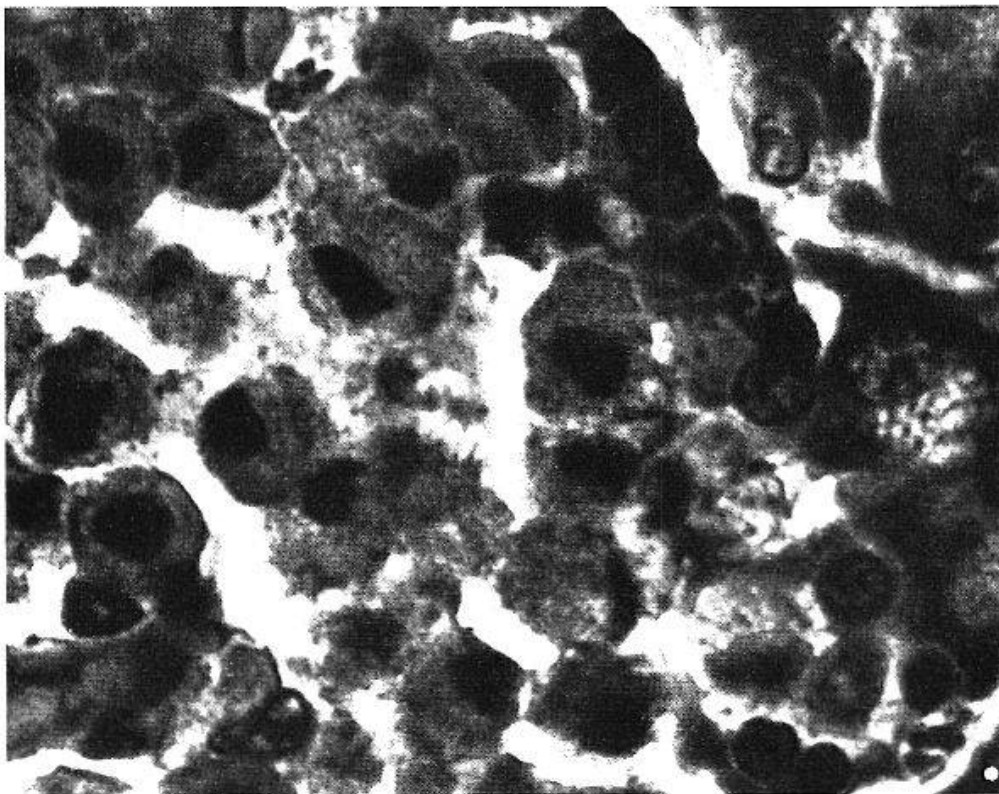


Abb. 2. Rattenpancreas, Bouin, 8  $\mu$ , Hämatoxylin-Orange-Erythrosin-Methylblau nach Faller. Grünfilter, Apochromat 90 HI. – Nebennierenexstirpation. 48 Stunden nach zusätzlich 15 mg Alloxan subcutan/100 g Körpergewicht. – Rechts einige exokrine Drüsenzellen. Am Inselrand eine Reihe von A-Zellen mit hyperchromatischen Kernen. Intensiver Zerfall der B-Zellen: Kernpyknose, Abrundung und grobe Granulierung des Cytoplasmas.

Alloxandosis 48 Stunden nach Adrenektomie, so tritt weder Glykosurie noch Hyperglykämie auf, aber die Versuchstiere gehen innert zwei Tagen zugrunde. Der Inselapparat zeigt vollständige Zerstörung des Inselkernes sowie eine Schädigung der Inselperipherie. Selbst kleinere Inseln, die gegen Schädigung viel resistenter sind, zeigen Nekrosen (Abb. 2). *Ingle* (1941) gelang es, bei der Ratte mit Nebennierenrindenhormonen und gleichzeitiger kohlenhydratreicher Kost ausgesprochene Glykosurie zu erzeugen. *Laszt* (1946) konnte zeigen, daß ein durch Adrenektomie gebesserter Alloxandiabetes sich auf Gaben von Nebennierenrindensteroiden verschlechtert. Ähnlich wie die Nebennierenrindenhormone wirkt Vitamin D. Rachitis müßte demnach auf den Alloxandiabetes einen ähnlichen Einfluß haben wie Adrenektomie. Tatsächlich ließ sich zeigen, daß bei rachitischen Ratten die Alloxanwirkung verzögert auftrat (*Kreuzer und Faller* 1950). Der Anstieg des Harnzuckers war geringer und erfolgte langsamer. Die B-Zellen wurden weniger stark geschädigt. Die reaktive A-Zellvermehrung setzte verzögert oder gar nicht ein. Neben dem Inselapparat hat die Nebennierenrinde besondere Bedeutung für die Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels. Nach den von *Laszt* (1947) entwickelten Vorstellungen wäre das Wesen des Diabetes eine Störung im Zusammenspiel von Nebennierenrinde und Inselapparat. Mangelnde Insulinproduktion würde zu einem Überwiegen der Nebennierenrinde und damit zu einer Steigerung der Phosphorylierungsvorgänge führen.

#### *Die Regenerationserscheinungen*

Sowohl ein Alloxan- als auch ein Dialursäurediabetes verschwinden gelegentlich spontan, um erst bei erneuter Injektion wieder aufzutreten. Ein solches variables Verhalten zeigt besonders der Dialursäurediabetes. Das am längsten im Versuch stehende Tier wurde während 152 Tagen regelmäßig kontrolliert. Bis zum 86. Versuchstag hatte es 18 Injektionen zu 20 mg Dialursäure pro 100 g Körpergewicht erhalten. Am 107. Tag verschwand die Glykosurie dauernd, obschon noch weitere 18 Spritzen verabreicht wurden. Die Untersuchung ergab sowohl Inselneubildung als auch ausgedehnte Regenerationsvorgänge.

Einwandfrei klar ist das Verhalten der A-Zellen beim Alloxandiabetes. Es handelt sich um eine azinoinsuläre Umwandlung. Am 3.-4. Versuchstag findet man in der Inselperipherie mächtige Platten und Stränge mit einem Cytoplasma, welches fein granuliert ist und die färberischen Reaktionen der A-Zellen zeigt (Abb. 3). Die Kerne dieser Plasmodien haben Größe und Struktur von A-Zellkernen. Zellgrenzen sind nicht zu erkennen. Mitosen konnten bei der Ratte niemals beobachtet werden. Die Herkunft läßt sich nur durch Amitose aus bereits vorhandenen A-Zellen

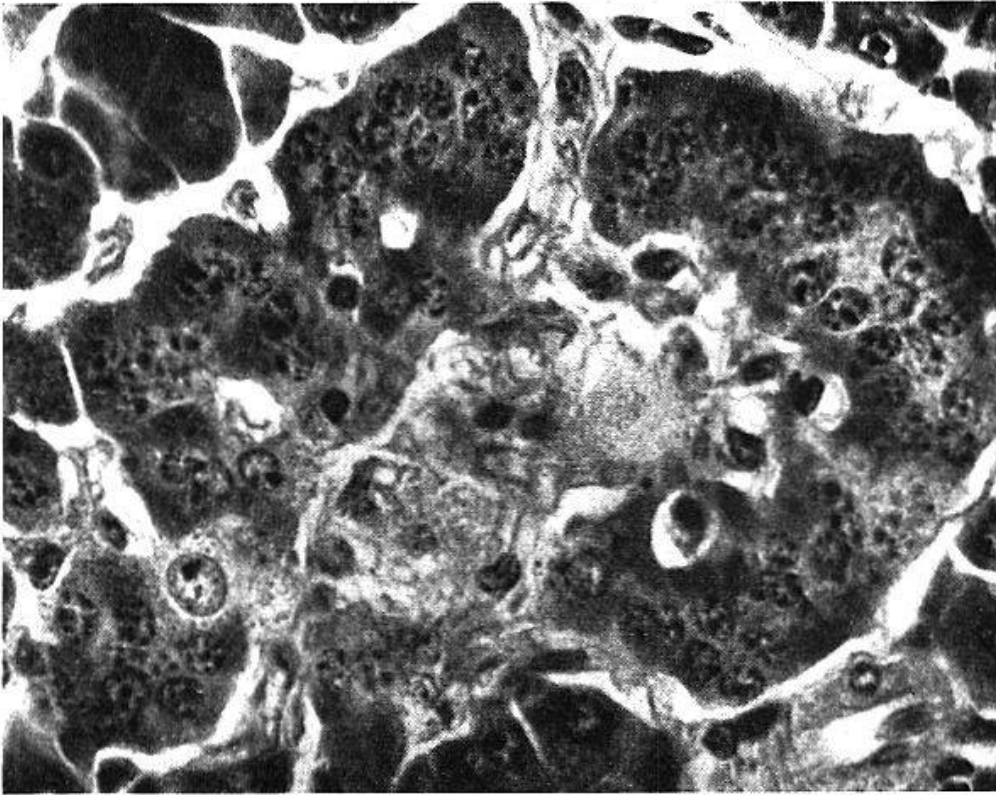
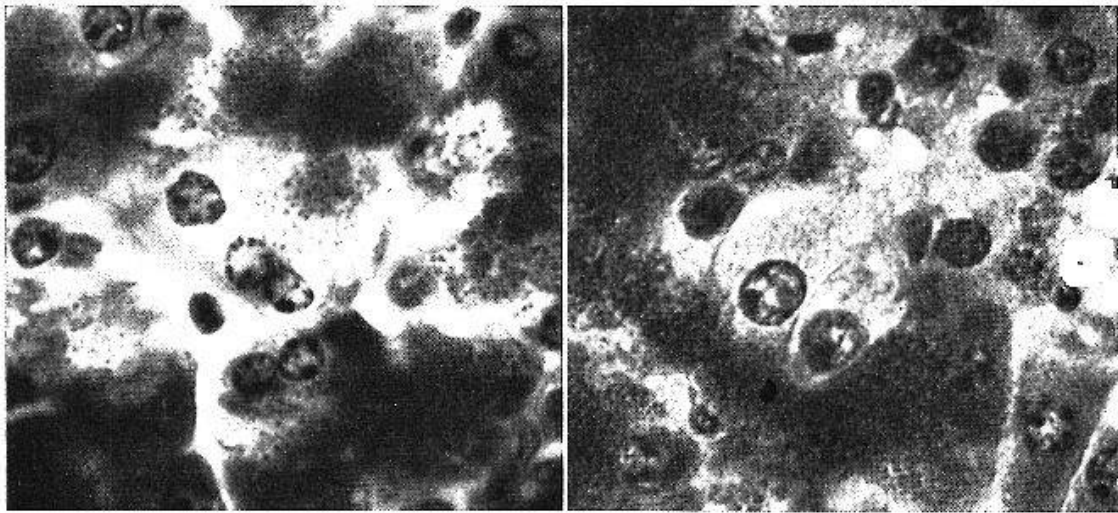


Abb. 3. Rattenpancreas, Bouin, 8  $\mu$ , Eosin-Methylblau nach Mann. Grünfilter, Apochromat 60 HI. – Drei Tage nach 30 mg Alloxan subcutan/100 g Körpergewicht. A-Zellregeneration aus exokrinem Gewebe. – Die Insel besteht fast ausschließlich aus A-Zellen, die in Form eines Plasmodiums aus exokrinen Drüsenzellen aussprossen (linke Seite, oberhalb und unterhalb der einzigen B-Zelle). Kapillaren mit etwas Bindegewebe bilden das Inselzentrum. Die Kerne der Kapillarendothelien zeigen eine toxische Schwellung. Keinerlei entzündliche Reaktion mit phagozytärer Abräumung der B-Zelltrümmer.

oder aus den exkretorischen Azini erklären. Die erste Möglichkeit läßt sich durch die Karyometrie ausschließen. Die Kerne dieser Plasmodien und normale A-Zellkerne sind von der gleichen Größe. Bei starker amitotischer Teilung müßten die Kernformen kleiner werden. Für die Bildung aus den Drüsenazini spricht auch die auffallende Häufigkeit zweikerniger Azinuszellen in der unmittelbaren Umgebung der Inseln. Ferner läßt sich ein allmählicher Übergang von der groben Zymogengranula zur feinen Granula dieser Plasmodien nachweisen. Die Deutung dieses Befundes in funktioneller Hinsicht ist keineswegs klar. Nur eines ist sicher, das Auftreten dieser A-Plasmodien bessert weder die Hyperglykämie noch die Glykosurie der Versuchstiere.

B-Zellen können bei der Ratte sich aus schon bestehenden B-Zellen herleiten, doch sind Mitosen eher selten. Beim Alloxan- und beim Dialursäurediabetes sind sie dermaßen gestört, daß sie als Quelle für normale B-Zellen kaum ins Gewicht fallen können.

Bei lange dauernden Dialursäureversuchen konnten wir randständige



a

b

Abb. 4. Rattenpancreas, Bouin, 8  $\mu$ , Eosin-Methylblau nach Mann. Grünfilter, Apochromat 90 HI. – 54 Tage nach total 14 Injektionen à 20 mg Dialursäure subcutan/pro 100 g Körpergewicht. B-Zellregeneration aus exokrinem Gewebe. – a) Allmähliches Verschwinden der nur mehr schwach eosinophilen Granulierung exokriner Drüsenzellen. Doppelte Kerne sind in solchen Zellen besonders häufig. – b) Typische basophil granulierte B-Zellen im exokrinen Drüsengewebe beim gleichen Versuchstier.

B-Zellen feststellen, welche aus exokrinem Gewebe aussproßten. Die acidophile Zymogengranula wird unscharf und wolkig, wobei die Farb-reaktion allmählich basophil wird. Gleichzeitig lockert sich die Chromatinstruktur des Kerns (Abb. 4a, b). Die bei langdauernden Versuchen beobachteten kleinen Nekrosen im exokrinen Pancreas dürfen vielleicht als eine Art Erschöpfung des inselpotenten exokrinen Anteils gedeutet werden.

Beim langdauernden Alloxandiabetes der Rachitistiere fand ich häufig im peripheren A-Zellmantel kleine Zellformen, deren Kerne sich von A-Zellkernen in der Größe nicht unterschieden, aber heller waren. Ihr Cytoplasma färbt sich schwach basophil. Es handelt sich hier um die Bildung von B-Zellen aus A-Zellen. Mit dieser Deutung würde in Verbindung zu bringen sein, daß gerade bei diesen Tieren häufig pyknotische A-Zellkerne zur Beobachtung kamen, was sich sonst weder beim Alloxan- noch beim Dialursäurediabetes feststellen ließ (Abb. 5).

Wieder andere Bilder zeigten die Inseln alloxandiabetischer Ratten, bei welchen eine besondere Ernährungsform den Diabetes gebessert hatte. Mit einer Kasein-Hefe-Diät konnte Laszt (1945) bei Tieren mit Dialursäurediabetes die Glykosurie innert 6 Stunden zum Verschwinden bringen. Die Polyurie dagegen ließ sich nicht beeinflussen. Mit Vollmilchpulver unter Zusatz von Zucker und Vitaminen konnte er die Glykosurie um ca. 80% vermindern. Die Untersuchung der Bauchspeicheldrüsen

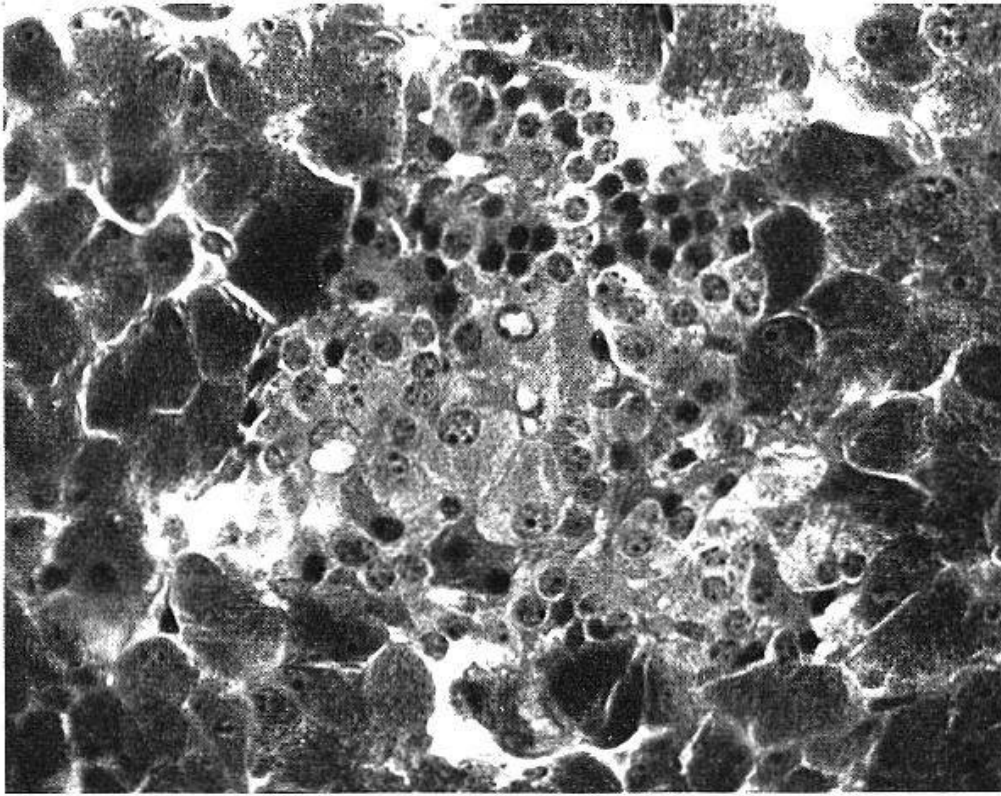
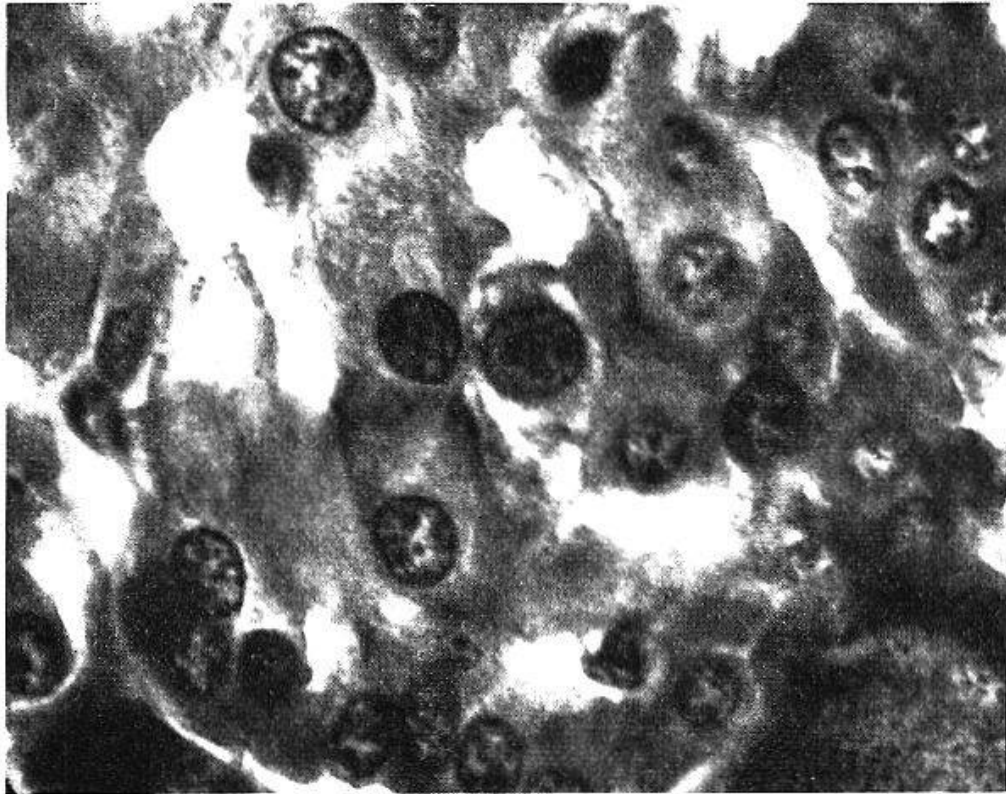


Abb. 5. Rattenpancreas, Bouin, 8  $\mu$ , Eosin-Methylblau nach Mann, Grünfilter, Apochromat 40 III. – Rachitische Ratte ein Monat nach 15 mg Alloxan subcutan/100 g Körpergewicht. Bildung kleiner B-Zellen im A-Zellmantel. – Im Inselzentrum einige Riesenformen von gut erhaltenen B-Zellen. Im A-Zellmantel fällt die Häufigkeit pyknotischer Kerne auf. Zwischen den A-Zellen mit eosinophilem Cytoplasma kleine helle Zellen mit schwach basophilem Zelleib und Kernen, wie sie normalerweise bei A-Zellen vorkommen.

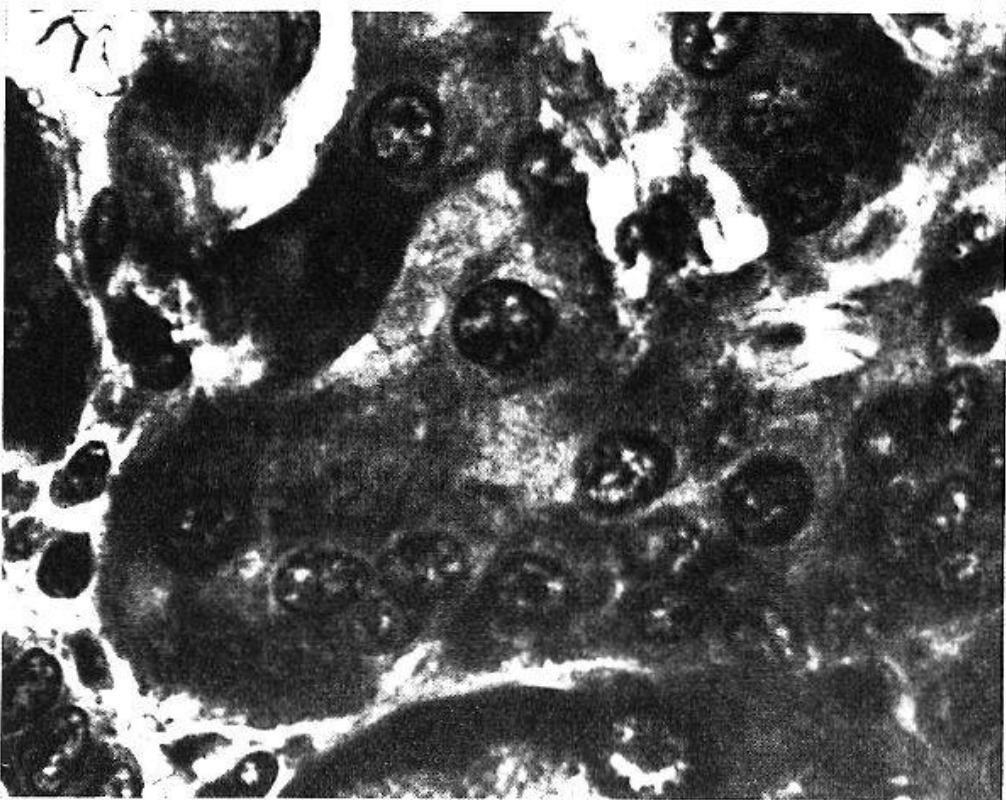
zeigte ein Vorwuchern der A-Zellen gegen das Innere der Inseln. Die Kerne dieser Sprosse lockern sich auf und werden heller. Das Cytoplasma verliert seine feine Granulierung und wird allmählich basophil. Die Zellen setzen sich mit deutlichen Konturen gegen ihre Nachbarn ab. Wie bei den Rachitisversuchen handelt es sich um eine Regeneration von B-Zellen aus A-Zellen, mit dem Unterschied, daß die neu entstehenden Elemente erheblich größer sind (Abb. 6 a, b). Daß außerdem zahlreiche kleine Inseln aus dem Epithel der kleinen Ausführungsgängeaussprossen, soll hier ebenfalls erwähnt werden.

Diese Befunde decken sich mit dem, was über die normale Entwicklungsgeschichte der Inselzellen bekannt ist. Embryologisch können sich sowohl A- als auch B-Zellen aus Endstücken entwickeln, ebenso B-Zellen aus A-Zellen.

Die Regeneration von A-Zellen unter dem Einfluß von Alloxan und Dialursäure erfolgt bei der Ratte ausgiebig und rasch. Für die Regeneration von B-Zellen scheinen besondere zusätzliche Faktoren notwendig zu sein, die beim reinen Alloxandiabetes nicht gegeben sind, wohl aber



a



b

Abb. 6. Rattenpancreas, Bouin, 8  $\mu$ , Hämatoxylin-Orange-Erythrosin-Methylblau nach Fallner, Grünfilter, Apochromat 90 HI (a) und Fluorit 100 HI (b). – Diabetogene Dosis von 15 mg Alloxan subcutan/100 g Körpergewicht. Vollmilchpulverdiät mit Zucker- und Vitaminzusatz während zwei Wochen. Bildung von vollwertigen B-Zellen aus A-Zellen. – Das Bild der Insel wird von zahlreichen Übergangsformen beherrscht (a). Der Umschlag von eosinophil zu basophil erfolgt häufig in ein und derselben Zelle. B-Zellen können direkt aus A-Zellplasmoiden hervorgehen (b).

beim chronischen Dialursäurediabetes für die Umwandlung von Azinuszellen in B-Zellen, sowie für die Umwandlung von A- in B-Zellen beim länger dauernden Alloxandiabetes des Rachitistieres und bei durch besondere Fütterung beeinflussten Formen des Alloxandiabetes. Gerade diese letzte Gruppe ergibt die morphologisch vollwertigsten Regenerate. Die Potenz zur A-Zelldifferenzierung wird offenbar leichter wiedererweckt als diejenige zur B-Zellbildung. So wenig die Azinuszelle eine unreife Vorstufe der Inselzelle vorstellt, so wenig darf die A-Zelle als unreife Vorstufe der B-Zelle gewertet werden. Das Pancreastrypsin der Zymogengranula, das Glukagon der eosinophilen Granulierung der A-Zellen und das Insulin, dessen Bildung wir den basophilen Granula der B-Zellen zuschreiben, zeigen eine gewisse chemische Verwandtschaft. Das Trypsin hat als kristallisiertes Protein ein Molekulargewicht von 34 000, das Insulin ein solches von ungefähr 35 500. Nach den Untersuchungen von *Bürger* und *Brandt* (1935) muß das Glukagon ein dem Insulin sehr nahe verwandtes Protein sein, dessen ähnliche physikalische und chemische Eigenschaften (*Sutherland* u. Mitarb. 1949, *Gaede* 1951) die Abtrennung vom Insulin so schwierig machten. Exokrine Drüsenzellen und A- und B-Zellen der Inseln haben chemisch ähnliche Aufgaben. Ihr morphologisches Verhalten ist entsprechend, sowohl entwicklungsgeschichtlich wie im Regenerationsversuch. Unter bestimmten Bedingungen können selbst beim erwachsenen Versuchstier die verschiedenen Zellformen ineinander übergeführt werden, aus exokrinen Zellen können A- und B-Zellen entstehen, aus A-Zellen können mehr oder weniger vollwertige B-Zellen hervorgehen. Die Morphologie betrachtet das anatomische Substrat als Epikrisis der Funktion und ihrer Störungen und sucht darin wie in einem Dokument deren Ablauf zu entziffern.

### *Zusammenfassung*

1. Der Inselapparat läßt sich am einfachsten mit Hilfe des mittleren Funktionsindex beurteilen. Dieser schwankt bei der Ratte normalerweise zwischen 3,7 und 4,2. Alloxan und Dialursäure bedingen eine starke Linksverschiebung mit Werten zwischen 0,27 und 0,66.

2. Die variationsstatistische Kernvolumetrie ergibt für A- und B-Zellen typisch verschiedene Kurven. Die Regelklassen verhalten sich wie  $1 : \sqrt{2}$ . Alloxan und Dialursäure verändern das Volumen der A-Zellkerne nicht. Die Regelklasse der B-Zellen liegt um eine halbe Klasse höher als im normalen Gewebe. Die Kurve zeigt eine starke Ausziehung nach rechts. Unter Dialursäureeinwirkung wurden Kernvolumina bis zu  $1166 \mu^3$  gemessen.

3. Der Lähmung und der Nekrose der B-Zellen geht eine Phase der Reizung voraus. Sie manifestiert sich durch Kernschwellung, Vermehrung des Nucleolarmaterials, kräftigere Plasmagranulierung und stärkere Verzweigung des Golgi-Apparates.

4. Sowohl Alloxan als auch Dialursäure bewirken Mitosestörungen der B-Zellen. Es kommt zur Bildung von Teilkernen und Riesenkernen.

5. Beim Alloxandiabetes der Ratte tritt eine azinoinsuläre Umwandlung im Sinne der Bildung großer A-Zellplasmodien auf. Beim chronischen Dialursäurediabetes werden durch azinoinsuläre Umwandlung neue B-Zellen gebildet. Bei alloxandiabetischen Rachitistieren entstehen aus A-Zellen kleine B-Zell-ähnliche Elemente. Adrenektomie alloxandiabetischer Tiere führt ebenfalls zu Regenerationserscheinungen. Die morphologisch vollwertigsten Regenerate entstehen unter dem Einfluß besonderer Diätformen. Es handelt sich hier um eine Umwandlung von A-Zellen in normale B-Zellen.

### Résumé

1. Le système des îlots de Langerhans peut être le mieux jugé d'après son index fonctionnel moyen; chez le rat, cet index varie habituellement entre 3, 7 et 4,2. L'alloxane et l'acide dialurique provoquent un fort déplacement vers la gauche, avec des valeurs allant de 0,27 à 0,66.

2. La caryométrie donne des courbes typiques pour les cellules A et les cellules B; les maxima de fréquence se comportent comme  $1 : \sqrt{2}$ . L'alloxane et l'acide dialurique ne modifient pas le volume nucléaire des cellules A. Quant aux cellules B, leur maximum de fréquence est d'une demi-classe au-dessus des noyaux d'un tissu normal. La courbe montre alors une forte extension vers la droite. Sous l'action de l'acide dialurique, on a pu mesurer des noyaux d'un volume allant jusqu'à  $1166 \mu^3$ .

3. Avant la paralysie et la nécrose des cellules B, on trouve une phase d'excitation qui se manifeste par un gonflement des noyaux, par une augmentation de la masse nucléolaire, par une forte granulation du plasma et par une ramification plus intense de l'appareil de Golgi.

4. L'alloxane aussi bien que l'acide dialurique provoquent des perturbations mitotiques des cellules B; on voit apparaître des noyaux fragmentés et des noyaux géants.

5. Le diabète alloxanique du rat fait apparaître une transformation acino-insulaire sous forme de plasmodes de cellules A. Dans le diabète chronique à l'acide dialurique, on voit au cours de cette transformation acino-insulaire même apparaître de nouvelles cellules B. Chez l'animal rachitique et diabétique par l'alloxane, on voit des cellules A se transformer en petits éléments semblables aux cellules B. Une adrénectomie

chez des animaux diabétiques par l'alloxane provoque également l'apparition de phénomènes de régénération. Les régénérats morphologiquement les plus parfaits se produisent sous l'influence de diètes particulières; on voit alors des cellules A se transformer en cellules B normales.

### *Riassunto*

1. Il metodo più semplice per giudicare le isole del pancreas è costituito dall'indice funzionale medio. Questo varia nel topo normalmente tra 3,7 e 4,2. Allossano ed acido diallurico causano un forte spostamento a sinistra con valori tra 0,27 e 0,66.

2. Calcolando le variazioni statistiche della volumetria nucleare si ottengono per le cellule A e B curve differenti e caratteristiche. I gruppi normali si comportano come  $1 : \sqrt{2}$ . Allossano ed acido diallurico non modificano il volume nucleare delle cellule A. Normalmente le cellule B si trovano mezza classe più in alto di quella del tessuto normale. La curva mostra un allungamento pronunciato verso destra. Sotto l'influsso dell'acido diallurico sono stati misurati volumi nucleari fino a  $1166 \mu^3$ .

3. Paralisi e necrosi delle cellule B sono precedute da una fase d'eccitamento. Questa si manifesta con un rigonfiamento del nucleo, con un aumento del materiale nucleolare, con una maggiore granulazione del plasma e divisione più pronunciata dell'apparato di Golgi.

4. Tanto l'allossano quanto l'acido diallurico causano disturbi nelle mitosi delle cellule B. Ne risultano nuclei parziali e nuclei giganti.

5. Nel diabete da allossano del topo subentra una trasformazione acino-insulare, vale a dire la formazione di grossi plasmodii di cellule A. Nel diabete cronico da acido diallurico si formano, attraverso modificazioni acino-insulari, nuove cellule B. In animali rachitici con diabete da allossano si sviluppano da cellule A piccoli elementi simili alle cellule B. Anche surrenalectomia in animali affetti da diabete allossanico causa una rigenerazione. Il parenchima rigenerato morfologicamente migliore si forma sotto l'influsso di diete speciali. Si tratta qui di una trasformazione di cellule A in cellule B normali.

### *Summary*

1. The pancreatic islands apparatus can most simply be estimated by a mean function-index. This normally varies in the rat between 3.7 and 4.4. Alloxan and dialuric acid cause a strong shift to the left with values between 0.27 and 0.66.

2. The statistical nuclear volumetry shows typically different curves for A and B cells. The rule-classes behave as  $1 : \sqrt{2}$ . Alloxan and dialuric

acid do not change the volume of the A cell nuclei. The rule-class of the B cells is half a class higher than in normal tissue. The curve shows a strong bulge to the right. Under the influence of dialuric acid, the nuclear volumina measured up to  $1166 \mu^3$ .

3. The paralysis and necrosis of the B cells is preceded by a phase of stimulation. It is manifested by nuclear swelling, increased nucleolar material, stronger plasma granulation and increased branching of the Golgi apparatus.

4. Both alloxan and dialuric acid cause disturbances in mitosis of the B cells. Part nuclei and gigant nuclei are formed.

5. In alloxan diabetes in the rat, an azino-insular change occurs in the sense of a formation of large A cell plasmodia. In chronic dialuric acid diabetes, new B cells are formed through azino-insular changes. In alloxan diabetic rachitic animals, small B-cell-like elements are formed from the A cells. Adrenectomy of alloxan-diabetic animals also leads to signs of regeneration. The morphologically most complete regenerates with transformation of A cells into normal B cells arise under the influence of special forms of diet.

*Arnold, A.*: Acta anat. (Basel) **12**, 396 (1951). – *Bailey, O. T., Bailey, C. C., and Hagan, W. H.*: Amer. J. med. Sci. **208**, 450 (1944). – *Bailey, C. C., Bailey, O. T., and Leech, R. S.*: Bull. New Engl. med. Cent. **7**, 59 (1945). – *Bakay, L. von*: Pflügers Arch. ges. Physiol. **243**, 733 (1940). – *Bertaux, P.*: Les Diabètes expérimentaux. Paris 1952. – *Berthoud, E.*: Diss. Nr. 1870, Genf 1946. – *Brachet, J.*: Embryologie chimique. Paris 1944. – *Brückmann, G., und Wertheimer, E.*: J. biol. Chem. **168**, 241 (1947). – *Creutzfeldt, W.*: Z. Zellforsch. **35**, 47 (1951). – *Cutting, W. C., und Laquer, G. L.*: Stanford med. Bull. **4**, 48 (1946). – *Dunn, J. S., Duffy, E., Gilmour, M. K., Kirkpatrick, J., und McLetchie, N. G. B.*: J. Physiol. (Lond.) **103**, 233 (1944). – *Dunn, J. S., Kirkpatrick, J., MacLetchie, N. G. B., und Telfer, S. V.*: J. Path. Bact. **55**, 245 (1943). – *Dunn, J. S., und McLetchie, N. G. B.*: Lancet **1943**, 384. – *Dunn, J. S., McLetchie, N. G. B., und Sheehan, H. L.*: Lancet **1943**, 484. – *Faller, A.*: Bull. Histol. Tech. micr. **24**, 183 (1947); Verh. Schweiz. naturforsch. Ges. **1948**, 176; Bull. Soc. Fribourg. Sci. nat. **39**, 204 (1947/49); Impr. méd. (Rio d. J.) **25**, 32 (1949); Méd. et Hyg. (Genève) **1952**, 226. – Verh. anat. Ges. **1953**, 159. – *Faller, A., und Arnold, A.*: Schweiz. med. Wschr. **79**, 503 (1949). – *Ferner, H.*: Das Inselsystem des Pancreas. Stuttgart 1952. – *Gomori, G., und Goldner, M. G.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **54**, 287 (1943). – *Grobéty, J.*: Acta anat. (Basel) **3**, 194 (1947). – *Hess, W.*: Schweiz. Z. Path. Bakt. **9**, 46 (1945). – *Houssay, A. B., und Biasotti, A.*: C. R. Soc. Biol. (Paris) **104**, 407 (1930). – *Hughes, H.*: J. Anat. (Lond.) **81**, 82 (1947). – *Hughes, H., Ware, L. L., und Young, F. G.*: Lancet **1944**, 148. – *Jacobs, H. R.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **37**, 407 (1937). – *Ingle, D. J.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **44**, 176 (1940). – *Kreuzer, F.*: Bull. Soc. Fribourg. Sci. nat. **42**, 129 (1953). – *Kreuzer, F., und Faller, A.*: Int. Z. Vitaminforsch. **22**, 179 (1950). – *Laszt, L.*: Experientia **1**, 1 (1945); Helv. physiol. Acta **4**, 49 (1946); Ärztl. Monatsh. **3**, 373 (1947); Bull. Soc. Fribourg. Sci. nat. **39**, 203 (1947/49). – *Lazarow, A.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **61**, 441 (1946). – *Lukens, F. D. W.*: Physiol. Rev. **28**, 304 (1948). – *Milovidov, P. L.*: Physik und Chemie des Zellkernes. Berlin 1949. – *Patterson, J. W., Lazarow, A., und Levey, S.*: J. biol. Chem. **177**, 197 (1949). – *Seeholzer, A.*: Z. Zellforsch. **38**, 356 (1953). – *Suchowsky, G.*: Virchows Arch. path. Anat. **324**, 307 (1953). – *Terbrüggen, A.*: Klin. Wschr. **1947**, 434. – *Weber, H.*: Diss. Bern 1951.