

Spezielle Pathologie

Endokrines Pankreas

Anatomie:

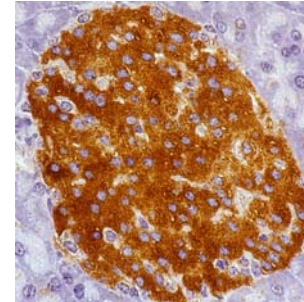
- das endokrine Pankreas besteht aus den diffus im Pankreas verteilten **LANGERHANSschen Inseln**
- sie sind makroskopisch nicht zu erkennen
- die Verteilung (Dichte) der Inseln im Pankreas ist tierartlich unterschiedlich

zur Historie:

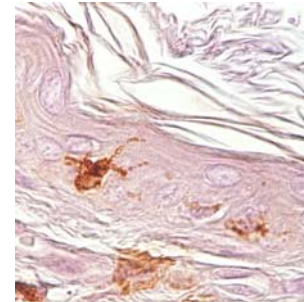
Langerhans, Paul

Pathologe, Freiburg (1847 - 1888)

L. Inseln im Pankreas



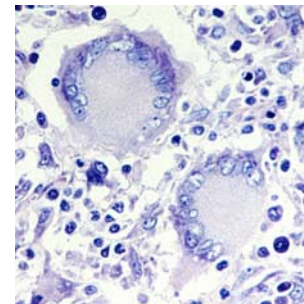
L. Zellen in der Haut
Teil des dendritischen Zellsystems



Langhans, Theodor

Pathologe, Bern (1839 - 1915)

L. Riesenzellen
bei der Tuberkulose



Histologie (1):

- **neben einem zarten Stroma (Bindegewebe, Gefäße, Nerven) setzen sich die Inseln aus mindestens 3 verschiedenen Zelltypen zusammen**
- **das Verteilungsmuster dieser Zellen innerhalb einer Inseln**
- **die Zusammensetzung der Inseln innerhalb des Pankreas**
- **variieren tierartlich**

Histologie (2):

- **die Inselzellen leiten sich, gemeinsam mit dem exokrinen Pankreas, von gemeinsamen Stammzellen ab (Regeneration der Inseln von Gangepithelzellen ausgehend !)**
- **der Nachweis der einzelnen Zellen erfolgt heute durch den immunhistochemischen Nachweis der Hormone oder elektronenmikroskopisch anhand typischer Granulaformen (diagnostisch wichtig v.a. für Tumoren)**

Histologie (2):

Zusammensetzung der Inseln:

B - Zellen	Insulin	60 - 80%	der Zellen
A - Zellen	Glukagon	20%	der Zellen
D - Zellen	Somatostatin	5 - 8%	der Zellen
PP - Zellen	Pankr. Polypeptid	5 - 8%	der Zellen

d.h. es gibt für jedes Hormon separate Zelltypen

Fehlbildungen:

- **seltene Fälle von Diabetes mellitus (s.u.) in den ersten Lebensmonaten (Hd, Ktz)**
- **Reduktion einzelner Zelltypen oder der Inselzellen-Zahl insgesamt**
- **infektiöse Ursachen (u.a. Parvovirus, Ktz) sind beschrieben**

Diabetes mellitus (Zuckerharnruhr) (1):

**klinisch gekennzeichnet durch: Glukosurie, Polyurie,
Polydipsie, evtl. Ketoazidose**

DD: Diabetes insipidus (zentraler bzw. renaler D.i.)

**entscheidender Regulator des Blutglukose-Spiegels ist das
Insulin**

**2 Ketten: A-Kette mit 21 AS, B-Kette mit 30 AS, beide durch Disulfid-
Brücken verbunden**

Diabetes mellitus (2):

Wirkung des Insulin (= Energiebewahrung):

sie wird erzielt durch:

- vermehrte Einschleusung von Substrat in die Zelle (s.u.)
- Aktivierung von Enzymen der Glykogen-Synthese
(↑ Glykogen-Synthase) bzw. Liponeogenese (↑ Phosphofructo-Kinase, Pyruvat-Kinase, Pyruvat-Dehydrogenase),
- Hemmung des Glykogen-Abbaus (↓ Glykogen-Phosphorylase) bzw. der Lipolyse (↓ Lipase);

die Wirkung von Insulin an den Zielzellen (das sind Skelett- und Herzmuskelzellen, Fettzellen) erfolgt über Insulin-Rezeptoren, die Bindung bewirkt dann eine intrazelluläre Signalkaskade

Diabetes mellitus (3):

Regulation der Insulin-Freisetzung:

entscheidend ist der Blutglukose-Spiegel, seine Erhöhung führt über einen weiten Konzentrationsbereich zu einer proportionalen Freisetzung von Insulin und zu seiner Neusynthese (daneben aber auch durch Hormone aus dem GI-Trakt, sog. Inkretine)

Erhöhung des Blutglukose-Spiegels:

eine Reihe von Hormonen erhöht den Blutglukose-Spiegel und wirkt dadurch „diabetogen“

Diabetes mellitus (4):

diabetogen wirken:

Hormon	Effekt	Auslöser
Glukagon aus den A-Zellen	↑ Glykogenolyse, Glukoneogenese, Glukoseabgabe (Leber), Lipolyse (Fettgewebe)	Hunger
Adrenalin, Noradrenalin aus dem NNM	↑ Glykogenolyse, Glukoneogenese (Leber, Muskel), Lipolyse (Fettgewebe)	Streß, Arbeit
Glukocorticoide (Cortisol) aus der NNR	↑ Glukoneogenese, Glukoseabgabe (Leber)	Streß, Tumor (Steroid-Diabetes)
Wachstumshormon (GH) aus HVL	↑ Glukoseabgabe (Leber), Lipolyse (Fettgewebe) ↓ Glukoseaufnahme in die Zelle	Tumor
Progesteron	über eine vermehrte GH-Frei- setzung	

Diabetes mellitus (5):

WHO Fact Sheet N° 138 (Reviewed November 1999)

DIABETES MELLITUS

Recently compiled data show that between 120 and 140 million people suffer from diabetes mellitus worldwide, and that this number may well double by the year 2025. Much of this increase will occur in developing countries and will be due to population ageing, [unhealthy diets, obesity and a sedentary lifestyle](#).

Diabetes mellitus (6):

prinzipiell werden folgende Bilder unterschieden:

primärer Diabetes mellitus

Definition:

- **es herrscht ein absoluter oder relativer Mangel an Insulin**
- **die Ursache liegt ganz oder teilweise im Pankreas**

es werden weitergehend unterschieden:

Diabetes mellitus (7):

Typ I Diabetes mellitus (juveniler D.m., Insulin-abhängiger D.m.)

entzündliche Prozesse in den Inseln selbst führen zu deren Zerstörung

Vorkommen: Mensch bis 5 %; Tiere sehr sehr fraglich!!

Typ II Diabetes mellitus (Insulin-unabhängiger D.m.)

das produzierte Insulin kann in der Peripherie keine ausreichende Wirkung erzielen, nach einer Phase der Hypersekretion (latenter D.m.) folgt später die Zerstörung der Inseln (manifestester D.m.)

Vorkommen: Mensch und Tier über 90 - 95 %

Diabetes mellitus (8):

sekundärer Diabetes mellitus

Definition:

- es herrscht ebenfalls ein **Mangel an Insulin**
- die **Ursachen liegen aber außerhalb des Pankreas**

Ursache können sein:

- **Veränderungen im exokrinen Pankreas**
- **hormonell bedingte diabetogene Stoffwechsellagen**

- **Veränderungen im exokrinen Pankreas**

Typ I Diabetes mellitus (1):

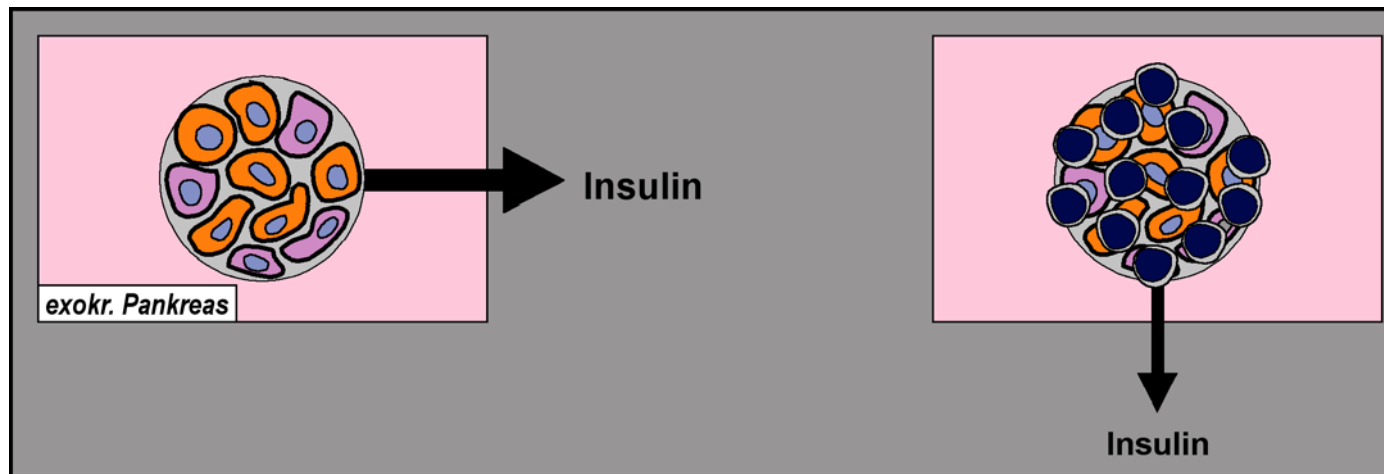
Vork:

- beim Mensch bis zu 5% der Fälle insgesamt
- wenn man die Kriterien vom Menschen anlegt (s.o.) ist fraglich, ob es einen Typ I D.m. bei den Hsgt. überhaupt gibt !

Typ I Diabetes mellitus (2):

PG (1):

- prinzipiell wird davon ausgegangen, dass es sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunkrankheit handelt, die zum Untergang der B-Zellen führt



Typ I Diabetes mellitus (3):

PG (2):

- **bislang unbekannt ist die Ursache, die dazu führt, dass das Immunsystem plötzlich körpereigene Bestandteile als fremd erkennt, diskutiert werden v.a. Erreger (Viren) aber auch Toxine**
- **nicht völlig geklärt ist das Haupt-Zielantigen der Autoaggression (auf keinen Fall Insulin selbst)**

Typ I Diabetes mellitus (4):

Histo:

akut: Infiltration der Inseln durch T-Lymphozyten (Insulitis**)**

chron: Inseln sind „ausgebrannt“

Typ II Diabetes mellitus (1):

PG (1):

sehr wahrscheinlich sind mindestens 2 Phasen zu unterscheiden:

- latenter D.m. (Prädiabetes)

v.a. aufgrund einer langanhaltenden hyperkalorischen Ernährung in Verbindung mit Bewegungsarmut

kommt es zu einer vermehrten Synthese und Abgabe von Insulin (Hyperinsulinismus)

und gleichzeitig IAPP (Insel-Amyloid-PolyPeptid), Amylin

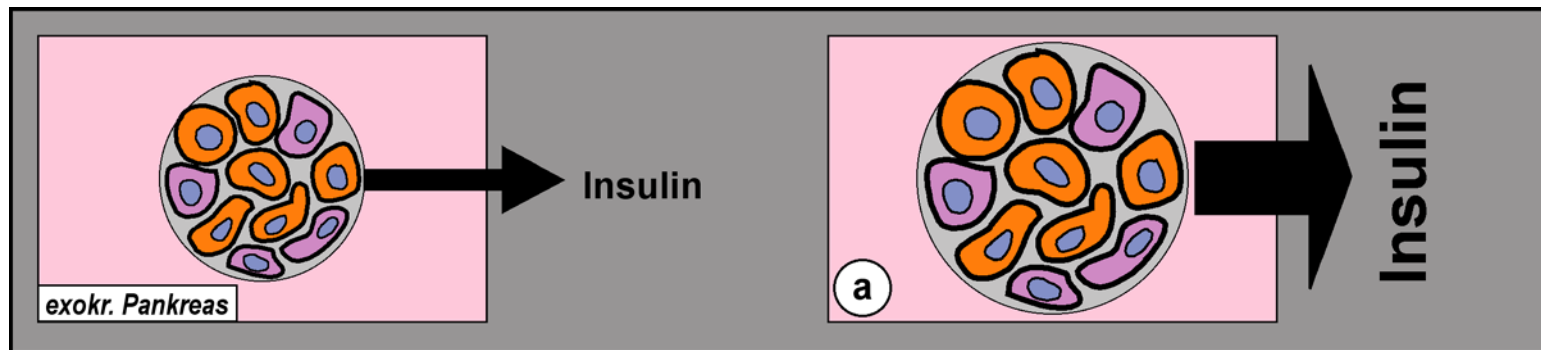
im Sinne einer positiven Anpassungsreaktion

Typ II Diabetes mellitus (2):

PG (2):

- latenter D.m. (Prädiabetes)

diese Phase fällt weder klinisch auf noch wird sie morphologisch untersucht



Typ II Diabetes mellitus (3):

PG (3):

- manifester D.m.

später kommt es zu Störungen an zwei Orten:

> den Zielzellen des Insulins (v.a. Fettzellen)

- Rezeptordefekte (zu wenig)
- Postrezeptor-Defekte (Signalübertragung)

= **Insulinresistenz**

d.h. das noch produzierte Insulin kann nicht mehr ausreichend wirksam werden

Typ II Diabetes mellitus (4):

PG (4):

- manifester D.m.

> den B-Zellen selbst (1)

- Synthese- und Ausschleusungsdefekte**
- Ablagerung von Glykogen in den B-Zellen**
- Untergang der Zellen unter dem Bild einer hochgradigen Vakuolisierung**

Typ II Diabetes mellitus (5):

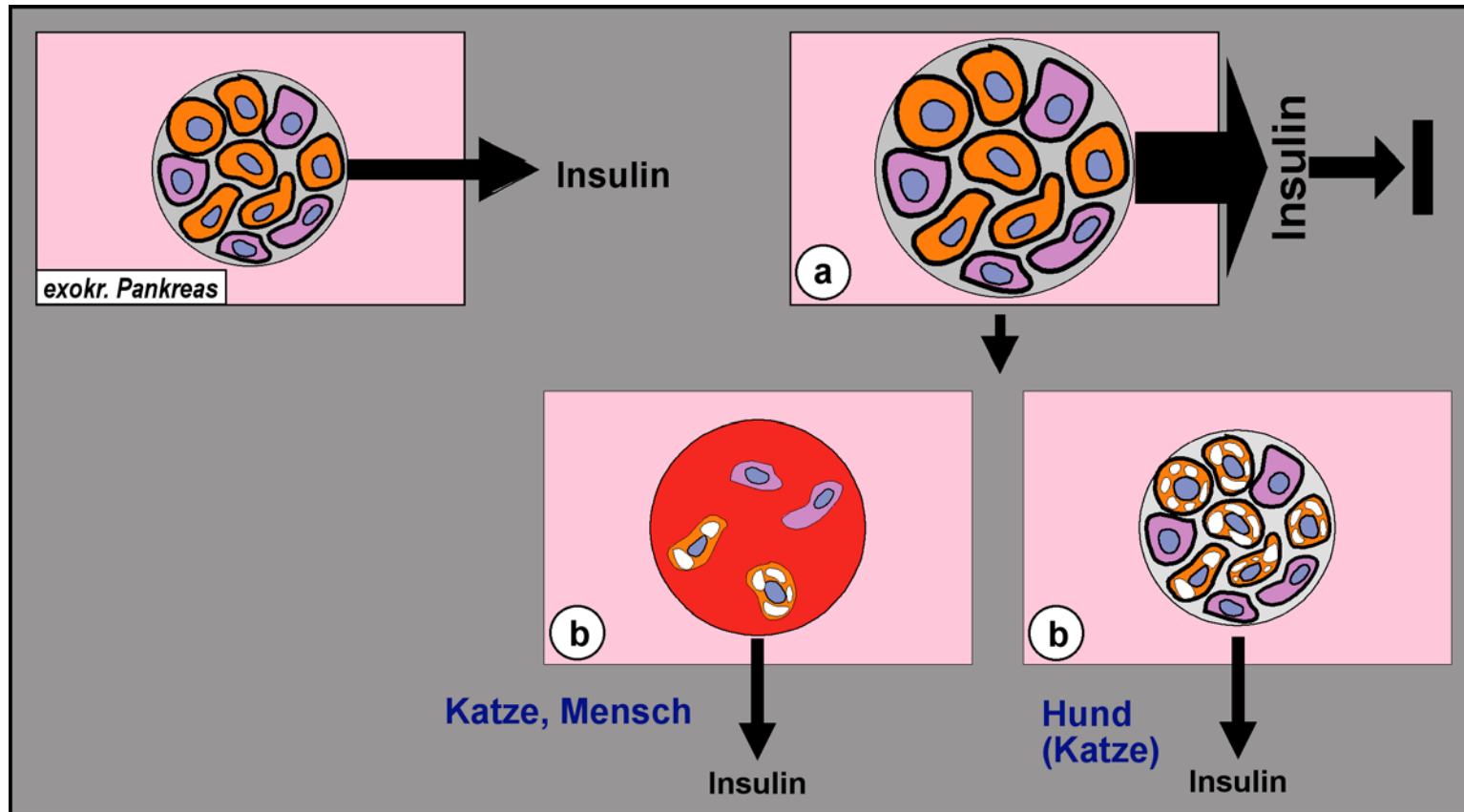
PG (5):

- manifester D.m.

> den B-Zellen selbst (2)

- Ablagerung von Amyloid aus dem Protein IAPP
- bei den Spezies, bei denen IAPP eine amyloido-
gene AS-Sequenz aufweist (Mensch, Primaten,
Ktz)
- was dann vermutlich zu einer beschleunigten
Schädigung der B-Zellen führt

Typ II Diabetes mellitus (5):



Typ II Diabetes mellitus (6):

Histo Hund:

- hochgradige Vakuolisierung der Inselzellen
- die Vakuolisierung ist zumindest teilweise auf die Ablagerung von Glykogen zurückzuführen (Nachweis an alkoholfixiertem Gewebe)

Typ II Diabetes mellitus (7):

Histo **Katze** (Mensch):

- bei der **Katze** kann es ebenfalls zur hochgradigen **Vakuolisierung der B-Zellen** kommen
- das bedeutet:
 - es kann auch bei der **Katze** zu einem **Diabetes mellitus** kommen, ohne dass **Amyloid** abgelagert werden muß (!)
 - das **Bild** entspricht dann **vollständig dem des Hundes**
- häufiger kommt es allerdings gleichzeitig zur **Ablagerung von Amyloid** in den **Inseln**

Typ II Diabetes mellitus (8):

PG Katze (Mensch):

- **IAPP (Amylin) hat bei manchen Spezies eine AS-Sequenz, die die Ausbildung von β -Faltblatt-Konformationen begünstigt**
- **welche Faktoren genau dann zur Aggregation und zur Amyloidbildung führen ist unbekannt, es ist anzunehmen, dass die vermehrte Produktion von Insulin + IAPP diesen Vorgang begünstigt**
- **selten tritt IAPP-Amyloid auch bei alten Individuen ohne Diabetes mellitus auf**

Diabetes mellitus (9):

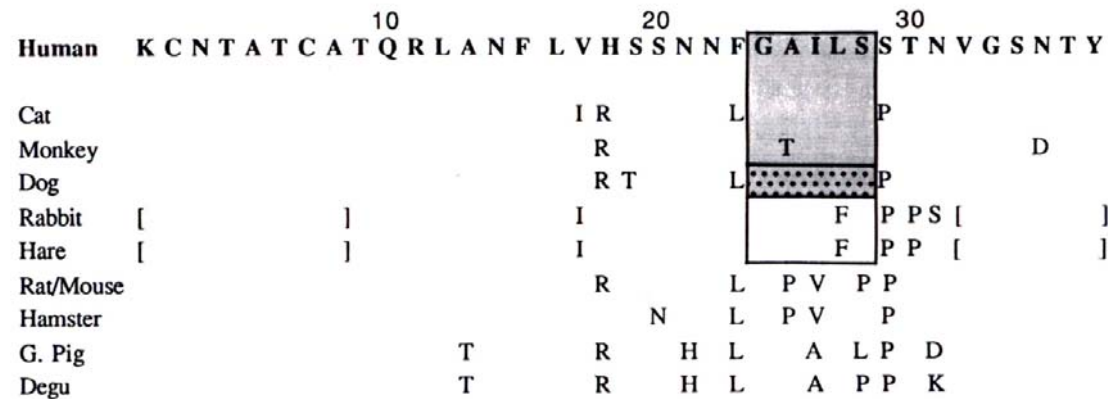
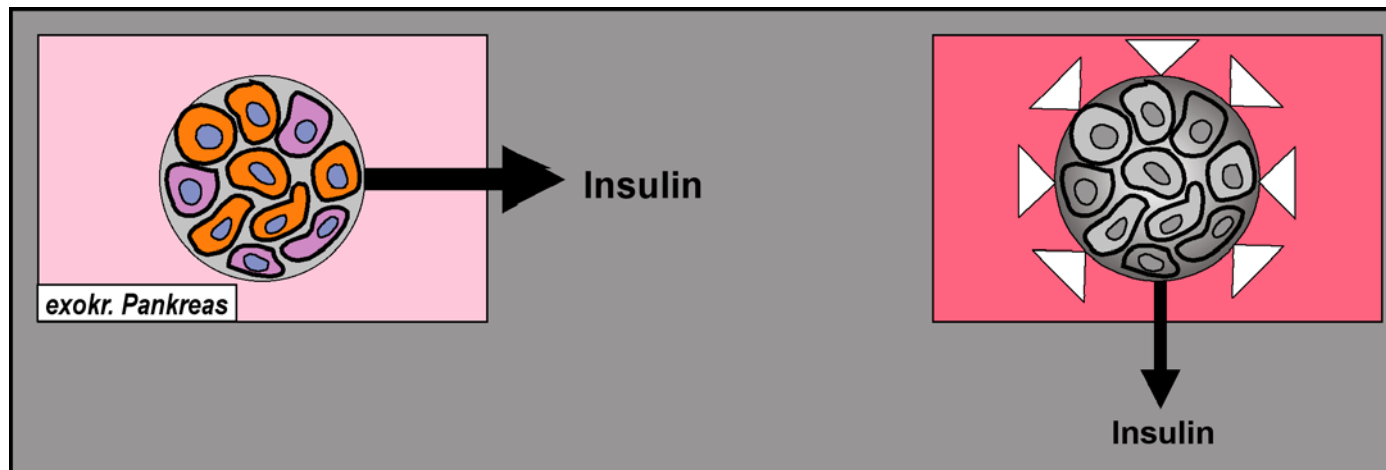


FIGURE 3. Comparisons of IAPP amino acid sequences from multiple animal species with the sequence of human IAPP. Only amino acid residues different from the human sequence are indicated. Highly conserved regions are evident in the N-terminal and C-terminal regions of the molecules, and amyloidogenicity appears to be importantly related to the variations representing residues 20-29 - especially the Gly-Ala-Ile-Leu-Ser sequence at positions 24-28. The sequences in the 24-28 region of those species (human, cat, monkey) that develop IAPP-derived IA spontaneously in association with age-associated diabetes are indicated in gray-tone. Canine IAPP 24-28 (dot matrix) is identical with human and cat IAPP, but the dog is not known to develop IA. Synthetic peptides representing rabbit and hare IAPP 20-29 form amyloid-like fibrils *in vitro*, but IA is not known to form *in vivo* in these species¹³². (Brackets indicate unidentified rabbit and hare IAPP residues).

Sekundärer Diabetes mellitus (1):

- obwohl der Inselapparat gegenüber dem exokrinen Pankreas eine vergleichsweise geringere Vulnerabilität aufweisen soll, wird er bei hochgradigen Veränderungen des Gesamtorgans letztendlich auch in Mitleidenschaft gezogen



Sekundärer Diabetes mellitus (2):

- **als Ursache kommen in Betracht (siehe exokr. Pankreas):**
 - **chronisch rezidivierende Pankreatitis**
 - **akute Pankreasnekrose (wenn sie überlebt wird)**
 - **idiopathische Pankreasatrophie (ggf. im Endstadium)**
 - **infektiöse Pankreasentzündungen (FIP, Parvo, BVD??)**

Sekundärer Diabetes mellitus (3):

- ferner kann ein D.m. infolge einer erhöhten Konzentration „diabetogener“ Hormone auftreten (sog. **Steroiddiabetes**)
- dabei dürfte die Morphologie der vom Typ II Diabetes entsprechen

Tumoren des endokrinen Pankreas (1):

Vork:

vor allem beim Hund

Herkunft:

- prinzipiell können die Tumoren von den B-Zellen (**Insulinom**) oder den A-Zellen (**Glukagonom**) abstammen
daneben gibt es auch Tumoren die Gastrin (**Gastrinom**) produzieren
- die allermeisten Tumoren sind Insulinome

Tumoren des endokrinen Pankreas (2):

Makro:

- nicht eindeutig von Tumoren des exokrinen Pankreas abzugrenzen
- häufig keine allzugroßen Knoten
- in der Histologie ist häufig zu erkennen, daß der Knoten in Wirklichkeit der regionäre Lymphknoten mit einer Metastase ist

Tumoren des endokrinen Pankreas (3):

Histo:

- **es werden verschiedene Wachstumsmuster unterschieden**
- **eine sichere Erkennung der endokrinen Herkunft und Differenzierung um welchen Tumor es sich handelt leistet die Immunhistologie**