

derartigen Erklärung aufkommen, doch schien sie mir und Professor Moissejew, als die wahrscheinlichste.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Benda für die liebenswürdige Überlassung des Materials und die Erlaubnis, vorliegenden Fall publizieren zu dürfen, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

- Fig. 1. Zeiß AA Oc. 3. Eine in ihren Durchmessern vergrößerte Langerhanssche Insel mit einem Diameter von 1,5 mm.
- Fig. 2. Atrophie der Insel mit Ablagerung von Hyalin im Zentrum derselben längs der Kapillare.
- Fig. 3. Das auf Seite 127 beschriebene einem Embryonalrest ähnliche Gebilde.

## III.

### Beiträge zur Histologie des Pankreas.

(Aus dem städtischen Krankenhouse Gitschinerstraße 104/105 Berlin.)

Von

Dr. med. C. Gutmann, früherem Assistenzarzt.

(Hierzu Taf. IV.)

#### I. Befunde am Pankreas bei Diabetes mellitus.

So zweifellos man in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von Diabetes mellitus Veränderungen am Pankreas nachzuweisen imstande ist, und so einhellig auch auf Grund dieser pathologisch-anatomischen und experimentellen Erfahrungen die innige Beziehung der Bauchspeicheldrüse zum Zuckerhaushalt des menschlichen und tierischen Körpers anerkannt wird, so wenig Einmütigkeit herrscht in der Auffassung dessen, welche Veränderung am Pankreas die für Diabetes charakteristische, spezifische ist. Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, alle die pathologischen Prozesse aufzuzählen, die man bisher bei Zuckerharnruhr am Pankreas gefunden hat. Jedenfalls stehen sich zurzeit zwei Lager einander feindlich gegenüber. Die einen sehen Veränderungen am eigentlichen Drüsengewebe als Ursache des Diabetes an, die andern treten mit mehr oder

weniger Bestimmtheit dafür ein, daß die Langerhansschen Inseln die sogenannte innere Sekretion bezw. positive Funktion der Bauchspeicheldrüse verrichteten und eine Erkrankung bezw. Verminderung derselben an Zahl bis zu völligem Schwund den Diabetes bedinge.

Den ersten Standpunkt vertritt vor allem von Hansemann.<sup>1</sup> Derselbe ist der Meinung, daß das von ihm aufgestellte Krankheitsbild der „genuine Granularatrophie“ des Pankreas, die in das Gebiet der chronischen, interstitiellen Entzündungen gehöre, von vorne herein mit einer Verminderung der positiven Funktion der Parenchymzellen verbunden sei und stets zum Diabetes führe. Andere Affektionen der Bauchspeicheldrüsen hätten dagegen nur dann Diabetes im Gefolge, wenn sie weit genug gediehen seien. Was die Langerhansschen Inseln betrifft, so kommt von Hansemann auf Grund seiner Tierexperimente und eines Materials von 34 Fällen von Pankreasdiabetes zu der Ansicht, daß die Inseln mit dem Diabetes gar nichts zu tun hätten oder wenigstens nur in einem lockeren Zusammenhang damit ständen. Dieser Ansicht von Hansemanns hinsichtlich der Inseln hat sich dann G. Herxheimer<sup>2</sup> im wesentlichen angeschlossen, und ganz ähnlich hat sich auch bereits 1894 Dieckhoff<sup>3</sup> geäußert.

M. B. Schmidt<sup>4</sup> steht der fraglichen Angelegenheit noch skeptisch gegenüber und rät zur Vorsicht.

Demgegenüber sprechen sich Weichselbaum und Stangl<sup>5</sup>, Opie<sup>6</sup>, Ssobolew<sup>7</sup>, Herzog<sup>8</sup>, A. Halász<sup>9</sup> mehr oder minder bestimmt für einen Zusammenhang zwischen pathologischen Veränderungen der Inseln und Diabetes aus und legen sonstigen krankhaften Prozessen am Pankreas nur eine untergeordnete Bedeutung bei.

Bei diesem Widerstreit der Meinungen erscheint es mir gerechtfertigt, auch meine eigenen Erfahrungen mitzuteilen, obwohl ich nur über die verhältnismäßig geringe Zahl von 14 Beobachtungen verfüge. Von diesen 14 Fällen sind bereits 3 in Virchows Archiv Bd. 172<sup>10</sup> mitgeteilt. Von 4 weiteren Fällen standen mir nur wenige Schnitte zur Verfügung, so daß dieselben nur mit Vorsicht verwertet werden können. Die restierenden 7 Fälle endlich wurden genau untersucht, d. h.

es wurden dem Pankreas Stückchen von mindestens 6 verschiedenen Stellen entnommen und von jedem derselben zahlreiche Schnitte angefertigt. Die Sektion wurde in diesen letzten Fällen spätestens 10 Stunden post mortem ausgeführt, so daß sich kadaveröse Veränderungen nur in einem einzigen Falle und auch hier nur in ganz geringfügigem, absolut nicht störendem Grade vorfanden.

Unter diesen zuletzt angeführten Fällen befindet sich ein primärer, mit Diabetes einhergehender Krebs des Pankreas. Dieser Fall nimmt also eine gewisse Sonderstellung ein und soll daher zuerst als Fall I besprochen werden, während ich die übrigen 13 Fälle gemeinsam abhandeln kann.

Fall I: Es handelt sich um eine 49jährige, stark abgemagerte Frau; während des etwa achtwöchigen Aufenthaltes im Krankenhouse schwankt der Zuckergehalt zwischen 4—5%.

Bei der Sektion ergibt sich, daß das Pankreas durch zahllose Adhäsionen an die hintere Magenwand fixiert ist; diese lassen sich jedoch ohne Schwierigkeiten lösen; dagegen ist eine Isolierung von dem stark geschrumpften, verdickten und derben Ligamentum gastro-colicum unmöglich. Der Kopf des Pankreas läßt sich ohne weiteres aus seiner Verbindung mit dem Duodenum heraus präparieren. Eine Anzahl von Schnitten, die in der Längsrichtung des Organes und parallel zueinander geführt werden, lassen erkennen, daß nur das Kopfstück des Pankreas in einer Ausdehnung von etwa 5 cm erhalten ist und makroskopisch unverändert erscheint. Alles übrige ist in eine derbe Geschwulstmasse verwandelt. An der Grenze der Geschwulst gegen das restierende Parenchym sieht man erstere vielfach in letzteres infiltrierend eindringen. Eine Wägung des Organes unterbleibt, weil sie angesichts der bestehenden Verhältnisse zwecklos ist. Kleine Geschwulstknoten sind in großer Zahl in der Leber, auf dem Peritoneum und auf der Pleura vorhanden. Im ganzen übrigen Körper ist keine Geschwulstbildung nachzuweisen.

Die mikroskopische Untersuchung der Bauchspeicheldrüse, die zweifellos als der Sitz des Primärtumors anzusehen ist, ergibt folgendes:

Was den Tumor selbst betrifft, so ist derselbe aus mannigfach ge- stalteten Drüsenschläuchen zusammengesetzt, die durch meist erheblich breite Züge eines an Zellen reichen Bindegewebes voneinander getrennt sind. Vielfach ist dieses Bindegewebe in diffuser Weise von Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt, bisweilen finden sich auch mehr circumskripte Anhäufungen solcher Zellen. Die Drüsenschläuche sind von einem meist einschichtigen Epithel ausgekleidet, das überwiegend cylindrisch, hie und da auch kubisch ist. Die Kerne dieser Zellen haben im allgemeinen eine längsovale Gestalt, sind bisweilen aber auch erheblich länger wie breit, ein ander Mal auch mehr rundlich. Je höher nun die Zellform ist, um

so näher liegen im allgemeinen die Kerne an der Basis der Zelle. Die-selben färben sich stets intensiv mit den gebräuchlichen Kernfarbstoffen. Bisweilen, und zwar namentlich in den vielfach gewundenen Drüsenschläuchen, sieht man auch Papillen, mit dem gleichen Epithel überzogen, in die Lumina hineinragen, und hie und da begegnet man auch anscheinend frei im Lumen liegenden Quer- oder Schrägschnitten solcher Papillen. Im Bereiche des Tumors sind nun weder Reste von Drüsengrenzschicht noch Langerhanssche Inseln nachzuweisen.

Im Kopfstück des Pankreas besteht eine mäßige Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, das hie und da auch kleinzellig infiltriert ist. Die Drüsennäcini sind wohlerhalten, nur an einzelnen Stellen atrophisch; die Inseln sind ziemlich spärlich an Zahl, wie das ja im Kopfstück die Regel ist, aber von ganz vereinzelten Ausnahmen abgesehen, intakt. An diesen letzteren bemerkt man nämlich eine geringe, zellige Verbreiterung des Stomas. Untersucht man nun Präparate aus dem Grenzgebiet zwischen Tumor und restierendem Parenchym, so sieht man, abgesehen von den zwischen die Acini infiltrierend eindringenden Geschwulstmassen eine sehr erhebliche Vermehrung des interlobulären und interacinären Bindegewebes. Außerdem ist dieses Bindegewebe so hochgradig mit Lymphocyten und Leukocyten überschwemmt, und endlich treten so mannigfaltige, offenbar aus dem Untergang des Parenchyms resultierende Bilder zu Tage, daß man nicht mehr entscheiden kann, was Parenchym, was Insel ist.

Fasse ich kurz zusammen, so liegt ein primärer Cylinderzellenkrebs des Pankreas vor, durch den annähernd  $\frac{3}{4}$  der Drüse zerstört sind. Nur der größte Teil des Kopfstückes ist erhalten geblieben. Im Bereiche des Tumors sind weder Reste des eigentlichen Parenchyms noch Langerhanssche Inseln mehr zu finden. In dem restierenden Teil des Kopfstückes besteht eine mäßig hochgradige interstitielle Pankreatitis; die ziemlich spärlichen Inseln sind bis auf einige wenige vollkommen intakt.

Der Fall bietet, wie mir scheint, ein doppeltes Interesse dar, einmal in pathologisch-anatomischer Hinsicht, zweitens weil er mit Diabetes vergesellschaftet ist.

Es ist allgemein anerkannt, daß der häufigste Sitz des primären Pankreaskrebses der Kopf der Drüse ist, und daß Cylinderzellenkrebs ungleich seltener sind als Karzinome mit rundlich-eckigen, mehr oder weniger den Drüsenzellen ähnlichen Zellformen. Unser Tumor gehört also, sowohl was seinen Sitz, als auch was seinen anatomischen Bau betrifft, zu den selteneren Formen des Pankreaskarzinoms. Was nun die Histio- genese unserer Geschwulst betrifft, so ist schon wegen der

großen Ausdehnung derselben nichts absolut Positives darüber auszusagen. Man muß sich also notgedrungen an die Morphologie des Tumors halten und wird dann vielleicht aus der Form der Geschwulstzellen und der Art ihrer Anordnung einen gewissen Rückschluß auf die Genese des Tumors machen dürfen. Es ist nun kein Zweifel, daß in unserem Falle die Zellformen den die intralobulären Drüsengänge auskleidenden Epithelien außerordentlich ähnlich sind. Man wird also zwar nicht mit Bestimmtheit, aber doch mit Wahrscheinlichkeit Tumoren wie den vorliegenden vom Epithel der Ausführungsgänge ableiten dürfen, um so mehr, als Autoren wie Orth<sup>11</sup>, Ribbert<sup>12</sup>, Kaufmann<sup>13</sup>, Lubarsch-Dieckhoff<sup>1)</sup> u. a. m. diese Ansicht vertreten, und auch Herr Professor von Hansemann teilte mir persönlich mit, daß er dieser Anschauung huldige.

Es wäre nunmehr die Frage zu beantworten, warum es in unserem Falle zur Entwicklung eines Diabetes gekommen ist. Bekanntlich bleibt ja in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von primärem Karzinom der Bauchspeicheldrüse der Diabetes aus, und zwar auch dann, wenn dasselbe, wie in unserem Falle, den größten Teil des Organes oder gar das ganze Organ okkupiert. Es sind aber auch Fälle von mehr oder weniger totaler Zerstörung des Pankreas durch secundäre Karzinose beschrieben, ohne Diabetes. Ich erinnere nur an die Beobachtungen von Litten<sup>14</sup>. Für die erste Gruppe von Fällen hat nun von Hansemann<sup>2)</sup> die Hypothese aufgestellt, daß die Karzinomzellen als Abkömmlinge der Parenchymzellen auch die Funktionen dieser letzteren in mehr oder weniger hohem Maße beibehielten, und daß daher der Diabetes ausbleibe. Für Fälle freilich, wie die von Litten<sup>3)</sup> beschriebenen, ist diese Hypothese selbstverständlich hinfällig. Gleichzeitig muß allerdings betont werden, daß weder in den Fällen, die von Hansemann als Grundlage für seine Hypothese dienten, noch in den Beobachtungen Littens auf das Verhalten der Inseln geachtet wurde.

In unserem Falle kann das restierende Kopfende des Pankreas als annähernd normal bezeichnet werden sowohl in

<sup>1)</sup> Siehe Dieckhoff a. a. O.

<sup>2)</sup> a. a. O. <sup>3)</sup> a. a. O.

bezug auf Parenchym wie Inseln. Dreiviertel des Organes, also die Hauptmasse des eigentlichen Drüsengewebes und der Inseln sind vollkommen zerstört. Diejenigen nun, welche für den Zusammenhang zwischen Erkrankung bezw. Schwund der Inseln und Diabetes eintreten, werden sagen, der Diabetes sei in unserem Falle zustande gekommen, weil die bei weitem größte Zahl der Inseln untergegangen sei. Dem kann jedoch, wie ich glaube, mit vollstem Rechte entgegengehalten werden, die Vernichtung des bei weitem größten Teiles des Parenchyms sei an der Zuckerausscheidung schuld. Ich gebe offen zu, daß der Fall für die Erledigung der Frage, ob das Parenchym oder die Inseln im Zuckerhaushalt des Organismus die ausschlaggebende Rolle spielen, nicht mit einiger Sicherheit zu verwerten ist. Man wird also auch nichts dagegen einwenden können, wenn Weichselbaum und Stangl<sup>1)</sup> ihren Fall von primärem Krebs des Pankreas, der dem unsrigen sehr ähnlich ist, nur mit dem Unterschiede, daß auch mitten im Tumor kein Parenchym, wohl aber Inseln erhalten geblieben waren, und der ohne Diabetes verlief, dahin deuten, daß gerade das Intaktbleiben der Inseln die Zuckerausscheidung verhütet habe. Dagegen kann ich denselben Autoren nicht beipflichten, wenn sie einen zweiten Fall, bei dem es sich um eine sekundäre Karzinose des Pankreas und eine ausgedehnte hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung desselben handelte, und der mit Glykosurie verlief, nicht als Pankreasdiabetes anerkennen möchten, ohne eigentlich einen rechten Grund für diese Auffassung anzugeben. Den Schlüssel zum Verständnis dieser Ansicht bietet vielleicht die Tatsache, daß die Inseln im Bereich der Karzinose und der nekrotisierenden Entzündung geschwunden, sonst aber erhalten und unverändert waren. Also wohl noch zahlreiche intakte Inseln und doch Diabetes mellitus! Das würde freilich nicht zu den Anschauungen derer stimmen, die für die innige Beziehung der Inseln zum Diabetes eintreten.

Ich komme zu folgender Auffassung unseres Falles. Hat sich der Tumor vom Epithel der Ausführungsgänge entwickelt, und das ist das Wahrscheinlichste nach dem heutigen Stande unseres Wissens, so können seine Zellen natürlich nicht die

<sup>1)</sup> a. a. O.

Funktionen wahrnehmen, die den Parenchymzellen zukommen. Durch die große Ausbreitung des Tumors ist nun die Hauptmasse des Parenchyms und der Inseln zerstört, und somit sind die den Drüsenzellen obliegenden Funktionen in sehr großem Umfange ausgeschaltet. Die Folge davon ist aber mangelhafte Verbrennung des Zuckers und Ausscheidung desselben durch den Harn. Dabei kommt zunächst gar nicht in Betracht, ob das eigentliche Parenchym oder die Inseln der inneren Sekretion des Pankreas dienen, und unser Fall kann, wie bereits ausgeführt, zur Entscheidung dieser Frage nicht herangezogen werden. Soviel aber glaube ich sagen zu dürfen, daß diese Beobachtung nicht gegen die oben erwähnte Hypothese von Hansemanns spricht, im Gegenteil eine indirekte Stütze derselben ist.

Ich komme nunmehr zur Besprechung der übrigen Fälle:

Fall II. Gewicht des Pankreas etwa 50 g; sehr geringe chronische Pankreatitis; akute diffuse Pankreatitis. Inseln spärlich, aber völlig intakt. Die Beurteilung, was Insel, was Parenchym ist, stößt vor allem wegen der diffusen Pankreatitis auf sehr große Schwierigkeiten.

Fall III. Gewicht des Pankreas etwa 55 g. Inseln reichlich, vollkommen normal. Sonst keine wesentlichen Veränderungen.

Fall IV. Gewicht des Pankreas etwa 85 g. Es besteht eine sehr hochgradige Polysarcia, daneben eine interstitielle Pankreatitis mäßigen Grades. Inseln finden sich nur in geringer Zahl, diese aber sind unverändert. Die sehr intensiven kadaverösen Veränderungen erschweren die Beurteilung der Verhältnisse außerordentlich.

Inbetreff Einzelheiten dieser drei Fälle sei auf dieses Archiv Bd. 172 S. 494 ff. verwiesen.

Fall V. Keine Vermehrung des Bindegewebes; keinerlei Veränderungen von Parenchym und an den zahlreichen Langerhansschen Inseln.

Fall VI. Es besteht eine mäßige interstitielle Pankreatitis; die Inseln sind zahlreich und ohne irgend welche Veränderungen.

Fall VII. Eine Vermehrung des Bindegewebes ist nicht zu konstatieren; dagegen sind die Endstücke an einigen Stellen atrophisch. Inseln finden sich nur wenige, diese aber erscheinen intakt.

Fall VIII. Keine Vermehrung des Bindegewebes; das Drüsengewebe ist hier und da atrophisch. Unter den sehr zahlreichen Inseln ist eine Anzahl atrophisch, d. h. die Kerne sind intensiv gefärbt, stehen dicht und Protoplasma ist kaum wahrnehmbar. Die übrigen Inseln sind unverändert.

Von jedem dieser vier Fälle konnten nur wenige Schritte unternommen werden.

Fall IX. Es handelt sich um ein kleines, 16 jähriges Mädchen mit

außerordentlich stark entwickeltem Fettpolster. Während des etwa dreiwöchigen Aufenthaltes im Krankenhouse beträgt der Zuckergehalt des Urins 3,0—4,26 p. c. Aceton, Acetessigsäure sind nicht nachweisbar.

Das Pankreas ist im Bereich des Schwanzstückes in Adhäsionen eingebettet. Gewicht etwa 80 g. Es ist von fester Konsistenz und läßt makroskopisch keine Veränderungen erkennen.

Auch bei der mikroskopischen Untersuchung erweist sich das Organ abgesehen davon, daß es an vereinzelten Stellen von kleinen Fettgewebsinseln durchsetzt ist, als völlig normal. Langerhanssche Inseln sind in großer Zahl nachweisbar und unverändert.

Fall X. Die 67jährige, mäßig genährte Frau will seit 3 Jahren zuckerkrank sein. Während der elftägigen Beobachtungsdauer im Krankenhouse beträgt der Zuckergehalt des Harns 1,26—1,05 p. c. Acetonreaktion negativ.

Das Pankreas zeigt keinerlei Adhäsionen mit den Nachbarorganen. Es ist von gewöhnlicher Konsistenz, im Bereich des Körpers oder Schwanzendes ziemlich platt. Das Gewicht beträgt circa 55 g. Sonst sind makroskopisch keine pathologischen Veränderungen zu erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine Vermehrung des interlobulären Bindegewebes. Dieselbe ist bald mehr, bald weniger stark ausgesprochen, fehlt auch stellenweise in einigen Präparaten vollkommen. Vielfach erstreckt sich die Vermehrung des Bindegewebes zwischen die Acini hinein, diese zum Schwund bringend. Frische Entzündungsherde findet man nur ganz vereinzelt und in ganz geringem Umfange. Bisweilen begegnet man auch kleinen Inseln von Fettgewebe. Langerhanssche Inseln sind in großer Zahl nachweisbar und völlig intakt.

Fall XI. Die 64jährige, äußerst abgemagerte Frau soll seit etwa 4 Jahren zuckerkrank sein. Sie wird im Koma aufgenommen und stirbt am Tage nach der Aufnahme. Zuckergehalt 4,5 p. c.; Reaktion auf Aceton und Acetessigsäure stark positiv.

Das Pankreas ist durch keine Adhäsionen an die Nachbarorgane fixiert. Es hat die gewöhnliche Konsistenz und zeigt makroskopisch keine Veränderungen. Das Gewicht beträgt etwa 85 g.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt in allen Teilen das deutliche Bild der Pancreatitis interstitialis; das interlobuläre Bindegewebe ist vermehrt; an einzelnen Stellen erstreckt sich die Bindegewebswucherung auch zwischen die Acini hinein. Nur an den letzteren Stellen ist das Parenchym hochgradig atrophisch resp. geschwunden. Hier und da begegnet man im Bindegewebe Anhäufungen von Lymphocyten und Leukocyten. Die Langerhansschen Inseln sind zahlreich und unverändert. Ganz vereinzelt finden sich sogar Partien, in denen das Parenchym fast ganz zerstört ist, während gerade die Inseln, wenn auch nur in wenigen Exemplaren, auffallend groß und völlig intakt erhalten sind.

Fall XII. Das 19jährige, extrem abgemagerte Mädchen gibt bei der Aufnahme an, seit zwölf Wochen bettlägerig zu sein. Zunächst hat Pat.

9 Wochen wegen Scharlachs in einem anderen Krankenhouse gelegen. Dort soll dann etwa in der 3. Woche ihres Aufenthaltes, als sich großer Durst und Vermehrung der Harnausscheidung einstellten, zum ersten Male ein Zuckergehalt von 4—4½ p. c. konstatiert worden sein.

Der Urin enthält während des fünftägigen Aufenthaltes bei uns durchschnittlich 3 p. c. Saccharum. Aceton- und Acetessigsäurereaktion positiv. Pat. stirbt im Koma.

Das Pankreas ist durch einige strangförmige Adhäsionen an die Hinterwand des Magens fixiert. Das Organ ist ziemlich platt, schlaff; letzteres besonders im Bereiche des Mittel- und Schwanzstückes. Auf dem Durchschnitt erscheinen die Drüsenläppchen außerordentlich atrophisch, sonst aber ist nichts besonderes zu sehen. Das Gewicht beträgt etwa 45 g.

Mikroskopisch findet sich zunächst dem makroskopischen Bilde entsprechend eine hochgradige Atrophie des Parenchyms. Das Bindegewebe ist nirgends vermehrt, nur an ganz vereinzelten Stellen kleinzellig infiltriert. Inseln sieht man in sehr großer Zahl; sie sind zum größeren Teil atrophisch im Sinne Weichselbaums und Stangls; um so mehr fällt eine ganze Anzahl von Inseln durch ihre Größe, durch die weniger intensive Färbung ihrer Kerne und die Breite des Protoplasmas ihrer Zellen in die Augen. Ganz besonders interessant aber ist, daß ein Teil der Inseln, schätzungsweise etwa ein Drittel derselben, von einer Zone kleiner Rundzellen, mit intensiv gefärbten Kernen und nicht erkennbarem Protoplasmasaum, mehr oder minder vollkommen umhüllt ist. Diese Zellinfiltration ist manchmal ziemlich breit, bisweilen besteht dieselbe aber auch nur aus ein oder zwei Reihen solcher Zellen, und nur selten dringt dieselbe längs der Kapillaren auch in das Innere der Inseln ein. Nur eine einzige Insel ist mir begegnet, in der eine an zelligen Elementen arme, mehr homogene Verbreiterung des Stomas nachgewiesen werden konnte.

Fall XIII. 63jährige Frau, wird im Koma eingeliefert. Die Temperatur beträgt 38° und schwankt während der 7tägigen Beobachtung zwischen 37° und 39,9°. Der Urin enthält circa 2 p. c. Zucker.

Das Pankreas ist durch ziemlich reichliche Adhäsionen an die hintere Magenwand fixiert und namentlich im Bereiche des Schwanzes in Fettgewebe eingehüllt, aus dem es sich nur schwer herausschälen läßt. Das Gewicht beträgt etwa 95 g, ist jedoch in Wahrheit wegen der eben betonten Umstände geringer. Auf dem Durchschnitt läßt sich nichts besonderes konstatieren.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt folgendes: Es besteht eine minimale interstitielle Pankreatitis. An einigen Stellen ist dieselbe jedoch sehr erheblich, und die Vermehrung des Bindegewebes ist auch interacinös zu konstatieren, so daß die Endstücke vielfach vollkommen geschwunden sind. Gerade in den letzteren Partien sind zahlreiche Inseln mehr oder minder hochgradig hyalin degeneriert: ganz vereinzelt trifft man sogar eine Gruppe von etwa zehn derart veränderten Inseln. Aber auch in den

anderen Teilen des Pankreas sind dieselben in ziemlich erheblicher Anzahl von dem gleichen Prozeß befallen, so daß schätzungsweise etwa ein Drittel bis ein Viertel der Inseln erkrankt sind. Die übrigen sind durchaus intakt. Die Gesamtzahl der Inseln ist eine sehr beträchtliche. Hier und da ist das interstitielle Bindegewebe kleinzellig infiltriert.

Fall XIV. Die 62jährige Frau gibt bei der Aufnahme an, seit 7 Jahren zuckerkrank zu sein. Sie will deshalb schon wiederholt in Krankenhäusern gelegen haben, zum letzten Male vor etwa 2 Monaten. Damals soll der Zuckergehalt des Urins 6 p. c. betragen haben.

Während des 18tägigen Aufenthalts bei uns enthielt der Harn stets Spuren von Albumen, kein Aceton, keine Acetessigsäure. Der Zuckergehalt schwankte zwischen 3,6 p. c. und 4,5 p. c. Der Exitus erfolgte unter zunehmender Herzschwäche.

Bei der Sektion erscheint schon das Kopfstück des Pankreas auffallend platt und schlaff; die acinöse Zeichnung ist fast vollkommen verwischt. Nach dem Körper zu verjüngt sich die Bauchspeicheldrüse immer mehr und ist nach dem Schwanzende hin und im Bereiche des letzteren nur noch an vereinzelten kleinen, einen leicht bräunlich-gelben Farbenton aufweisenden Parenchyminseln als solche zu erkennen. Diese sind durch lockeres Bindegewebe umhüllt und voneinander getrennt; außerdem bestehen zahllose Adhäsionen mit den Nachbarorganen, namentlich mit der Hinterwand des Magens. Aus allen diesen Gründen ist eine Präparation und Messung und Wägung des Organes unmöglich.

Mikroskopische Untersuchung: Dieselbe zeigt zunächst, daß die Atrophie des Parenchyms noch hochgradiger ist, als die makroskopische Beobachtung vermuten läßt. Aus einem fest idealen Querschnitt der Pankreasschwanzes z. B. geht hervor, daß die Breite des Organes hier etwa  $6\frac{1}{2}$  mm, die Dicke etwa 1,2–1,6 mm beträgt. In Wahrheit ist aber der Schwund der Drüsensubstanz noch weit hochgradiger, da von obigen Maßen der Ductus pancreaticus mit seiner bindegewebigen Umhüllung in einer Breite von etwa  $2\frac{1}{2}$  mm und mit einem Tiefendurchmesser von 0,45–0,6 mm in Abzug zu bringen ist. Dazu kommt, daß das restierende Parenchym durch mehr oder weniger breite Züge lockeren, vielfach sehr zellreichen und kleinzellig infiltrierten Bindegewebes und durch größere und kleinere Herde von atrophischem Fettgewebe in eine Reihe verschieden großer Parenchyminseln zerlegt ist. Innerhalb dieser letzteren besteht keine irgendwie nennenswerte Vermehrung des Bindegewebes. Ähnlich liegen die Verhältnisse im ganzen Schwanzstück, etwas weniger hochgradig ausgesprochen in einem großen Teile des Körpers. Im Kopfstück und in dem angrenzenden Teile des Mittelstückes dagegen fehlt diese Trennung in einzelne Abschnitte durch lockeres Bindegewebe, oder ist nur eben andeutet vorhanden; wohl aber ist hier die Verwischung der acinösen Zeichnung meist fast ebenso hochgradig wie in den übrigen Teilen des Organes. Von ganz besonderem Interesse sind die Befunde an den Langerhansschen Inseln. Zunächst ist vorauszuschicken, daß einem

unter den sehr zahlreichen Inseln kaum eine einzige normale vor Augen kommt. Was ihre Größe betrifft, so schwankt die Länge des größten Durchmessers zwischen 0,034 und 0,35 mm. Fast ausnahmslos sind die Inseln teils atrophisch, teils mehr oder weniger hyalin degeneriert. Ist dieser Prozeß besonders hochgradig, so hat man im allgemeinen ein kleines, rundliches, ovales oder auch mehr längliches Gebilde vor sich von fast homogener Beschaffenheit, das sich mit Eosin rosarot, mit van Giesons Gemisch gelblich färbt und auffallend oft in seinem Zentrum noch ein oder auch zwei rote Blutkörperchen erkennen läßt, ein Zeichen, daß die Blutcirculation selbst in den am stärksten veränderten Inseln noch nicht ganz aufgehoben ist. Der epitheliale Anteil ist dann an solchen Inseln auf eine mehr oder minder große Anzahl intensiv gefärbter Kerne reduziert. Ganz besonders interessant liegen aber die Verhältnisse da, wo lockeres Bindegewebe und Fettgewebe sich findet und das Drüsenparenchym fast vollkommen oder vollständig fehlt. Hier begegnet man auffallend zahlreichen Langerhansschen Inseln, oft in kleinen Gruppen liegend; bisweilen sieht man bis zu 20 Inseln in einem Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung Leitz Okular 1. Objektiv 3, und von Drüsenparenchym auch nicht die geringsten Reste. Alle diese Inseln zeigen die eben geschilderten Zustände. Außerdem aber färbt sich in einer Anzahl derselben ein kleiner Teil der homogenen Substanz nach van Gieson rot, und ferner ist in einem erheblichen Prozentsatz dieser außerhalb des restierenden Parenchyms liegenden Inseln Kalk in Form kleiner Bröckel und Körnchen, aber auch in größeren Schollen abgelagert.

Auf einige andere Befunde, die an diesem Pankreas noch erhoben werden konnten, will ich erst im zweiten Teil der Arbeit eingehen.

Mit diesen Mitteilungen glaube ich den tatsächlichen Verhältnissen, die sich in unseren Fällen vorfanden, einigermaßen gerecht geworden zu sein. Was lehren nun diese Befunde und welche Schlüsse darf man aus ihnen ziehen?

Betrachten wir zunächst einmal die Gewichtsverhältnisse des Pankreas in Fällen von Diabetes im Vergleich zum Normalgewicht des Organes und zum Gewicht desselben bei anderen Erkrankungen. Das Normalgewicht des Pankreas schwankt nach Vierordt zwischen 85 bis 105 g, nach Orth zwischen 90 bis 120 g, oder wenn wir beide Angaben kombinieren, zwischen 85 bis 120 g. Ich habe nun 75 Bauchspeicheldrüsen bei den verschiedensten Erkrankungen genau präpariert und gewogen. Dieselben entstammen freilich, unserem Sektionsmaterial entsprechend, nur weiblichen Leichen, und zwar im Alter von  $7\frac{1}{2}$  bis zu 85 Jahren. Das Gewicht schwankte zwischen 40 und 115 g. Nur einmal fand sich das abnorm hohe Gewicht

von 140 g bei einer an Anaemia perniciosa verstorbenen, 38 jährigen Frau, ohne daß hier die mikroskopische Untersuchung des Pankreas irgend etwas Besonderes ergeben hätte. Das niedrigste Gewicht, 40 g, hatten das Pankreas einer 68 jährigen, an Carcinoma ventriculi leidenden, und dasjenige einer 46 jährigen an Gicht-Schrumpfniere verstorbenen Frau. Das letztere Pankreas bot bei der mikroskopischen Untersuchung das ausgesprochene Bild der arteriosklerotischen Atrophie dar, ohne Veränderungen an den Langerhansschen Inseln. Leider konnte nicht ein Tropfen Urin zur Untersuchung gewonnen werden, so daß ich nicht sagen kann, ob in diesem Fall ein Diabetes bestanden hat oder nicht. Unter den 75 Fällen nun betrug das Gewicht des Pankreas nur 26 mal 85—120 g, während alle übrigen Fälle unterhalb der untersten Gewichtsgrenze blieben. Demgegenüber wog das Pankreas in unseren Fällen von Diabetes: 50 (Fall II), 55 (Fall III), 85 (Fall IV), 80 (Fall IX), 55 (Fall X), 85 (Fall XI), 45 (Fall XII), und 95 g (Fall XIII). Wesentlich niedriger als 85 g ist sicherlich das Gewicht des restierenden Parenchyms in Fall IV wegen der sehr hochgradigen Polysarcie, und weniger wie 45 g wiegt ganz bestimmt der restierende Drüsenkörper in Fall I und XIV, wie wohl zweifellos aus den mitgeteilten Befunden hervorgeht. Von diesen 10 Fällen haben also 7 ein Gewicht, das unterhalb des niedrigsten Normalwertes von etwa 80 g liegt. Wenn ich trotzdem der Meinung bin, daß man niedrige Gewichtszahlen des Pankreas bei Diabetes nur mit Vorsicht im Sinne eines Zusammenhangs der Atrophie mit dem Diabetes verwerten darf, so geschieht das deshalb, weil das Gewicht der Bauchspeicheldrüse schon an sich in weiten Grenzen schwankt und man außerordentlich häufig ein niedriges Gewicht des Pankreas konstatieren kann, ohne daß ein Diabetes vorliegt.

Ich komme nunmehr zur Besprechung der mikroskopischen Befunde. Da sind zunächst zwei Fälle zu erwähnen (Fall V und IX), die jegliche Veränderung vermissen lassen. Es ist nun eine allbekannte Tatsache, daß es Fälle von Diabetes gibt, in denen das Pankreas vollkommen normal gefunden wird. So fehlte beispielsweise unter den 23 Diabetesfällen M. B. Schmidts<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> a. a. O.

8 mal jedwede Veränderung am Pankreas, und dieser Umstand, meint M. B. Schmidt, beweise nur, daß die Ätiologie des Diabetes keine einheitliche sei, eine Auffassung, die ich durchaus teile. Diese beiden Fälle müssen daher aus der Betrachtung ausscheiden.

Die von Hansemannsche Granularatrophie des Pankreas konnte ich 6 mal in mehr oder minder hochgradiger Weise konstatieren. Auch bestand dieselbe in dem übrig gebliebenen Teil des Kopfstückes des Falles I.

Hochgradige Polysarcie neben mäßiger interstitieller Pankreatitis war in Fall IV vorhanden.

Einfache Atrophie, ohne Vermehrung des Bindegewebes, zeigte das Pankreas in den Fällen III, VII, VIII, XII, XIV.

Das größte Interesse beanspruchen nun natürlich die Fälle, die Veränderungen an den Inseln erkennen lassen. Es sind im ganzen 4 unter den 14 Fällen, wenn Fall VIII mitgerechnet wird, der nicht annähernd genügend untersucht werden konnte. Am schärfsten präzisieren Weichselbaum und Stangl<sup>1)</sup> die Veränderungen an den Inseln bei Diabetes. Sie finden:

1. Verminderung der Zahl oder Größe oder beides zugleich,
2. Vakuolisierung und Verflüssigung,
3. Atrophie,
4. Induration resp. hyaline Degeneration der Inseln.

Was den ersten Punkt betrifft, so kann ich demselben keinen erheblichen Wert beilegen, da mir die Untersuchung von 45, nicht von Diabetikern stammenden Bauchspeicheldrüsen gezeigt hat, daß Zahl und Größe der Inseln außerordentlich variiert. Ein Fall von Diabetes, in dem die Inseln vollkommen fehlten, wie das z. B. von Ssobolew<sup>2)</sup> und anderen beschrieben wird, ist mir niemals begegnet. Doch möchte ich auf die Fälle I, II, IV, VIII verweisen, in denen die Langerhansschen Inseln spärlich zu finden sind, zugleich aber nochmals darauf aufmerksam machen, daß in Fall I nur der größte Teil des Kopfendes noch erhalten ist, das gewöhnlich, wie Opie zuerst zeigte, die wenigsten Inseln enthält, ferner wie schwierig die Beurteilung der Verhältnisse in Fall II und IV liegt, und

<sup>1)</sup> a. a. O. <sup>2)</sup> a. a. O.

endlich, daß von Fall VII nur wenige Schnitte untersucht werden konnten, von denen ich nicht einmal weiß, aus welchem Abschnitt des Pankreas sie stammen. In allen übrigen Fällen sind die Inseln zahlreich und in allen Größen vorhanden.

Vakuolisierung und Verflüssigung der Inseln habe ich in allen unseren Fällen niemals nachweisen können.

Atrophie eines Teiles der Inseln bestand in zwei Fällen (VIII, XII). Diese Atrophie, die durch Verschmälerung des Zelleibes, Dichterstehen der Kerne und intensivere Färbung der letzteren gekennzeichnet ist, sah ich auch in einigen Bauchspeicheldrüsen, die Nichtdiabetischen angehörten.

Hyalin degeneriert waren die Inseln in Fall XIII und XIV. In Fall XIV war außerdem ein ziemlich hoher Prozentsatz der Inseln partiell verkalkt. ein Befund, der meines Wissens bisher nur ein einziges Mal und zwar von Weichselbaum und Stang<sup>1)</sup> erhoben worden ist.

Endlich sah ich einmal (Fall XII) eine fast ausschließlich auf die Inseln beschränkte peri-, hie und da auch intrainsuläre, kleinzellige Infiltration, wie das auch M. B. Schmidt<sup>2)</sup> und Halász<sup>3)</sup> in je in einem Falle konstatieren konnten.

Die Frage ist nunmehr die, sind diese Veränderungen an den Inseln so ausgesprochen, daß sie das Bild beherrschen, und daß man also den Diabetes mit mehr oder weniger großer Bestimmtheit auf die Erkrankung der Inseln zurückführen darf? Über die Fälle I, II, IV und VIII ist, wie bereits betont, ein sicheres Urteil nicht möglich. Zu Fall XII ist zu bemerken, daß, nach den Angaben der Pat. zu urteilen, ein akuter Diabetes vorliegt, und das Fehlen von Veränderungen in den Nieren scheint das zu verifizieren. Nun ist zwar der größere Teil der Inseln atrophisch und ein Bruchteil von diesen wieder von einem meist schmalen Saum kleiner Rundzellen umhüllt oder auch von diesen Zellen durchsetzt, daneben aber erweist sich eine große Anzahl von Inseln als intakt; und das fällt um so mehr in die Augen, als das eigentliche Parenchym ganz gleichmäßig hochgradig atrophisch ist. Diese Beobachtung ist daher, so eigenartig auch die Veränderungen an den Inseln

<sup>1)</sup> a. a. O. <sup>2)</sup> a. a. O. <sup>3)</sup> a. a. O.

sind, weder in der einen noch in der anderen Richtung sicher verwertbar. Für Fall XIII muß zugegeben werden, daß die pathologischen Prozesse an den Inseln über die sonstigen Veränderungen des Pankreas etwas prävalieren. Jedoch betrifft die Erkrankung nur ein Viertel bis ein Drittel der Gesamtzahl der Inseln. Was endlich den Fall XIV betrifft, so steht auf den ersten Blick ganz gewiß die hyaline Entartung fast aller Inseln im Vordergrunde des ganzen Bildes. Aber es darf doch nicht unbeachtet bleiben, daß zugleich ein enormer Schwund des Drüsenparenchyms besteht, und außerdem die restierenden Parenchyminseln hochgradig atrophisch sind. Weiterhin ist es doch sehr bemerkenswert, daß gerade da, wo das Parenchym vollkommen fehlt, noch zahlreiche Inseln nachweisbar sind, allerdings fast ausnahmslos erkrankt. Und wenn man nun auch nicht diesen erkrankten Inseln ansehen kann, wie weit sie noch funktionsfähig sind, so kann doch das behauptet werden, daß ein erkrankter Organteil für das Fortbestehen des Organismus immer noch mehr bedeutet, als ein vollkommenes Fehlen desselben, wie das hier für das eigentliche Parenchym der Fall ist. Auch diese Beobachtung ist daher für mich nicht beweisend für einen Zusammenhang zwischen Erkrankung der Inseln und Diabetes mellitus.

Ich habe also in einer Reihe von Diabetesfällen z. T. hochgradige Veränderungen der Inseln nachweisen können, aber niemals waren die Inseln allein oder fast ausschließlich erkrankt, wie beispielsweise in Fällen von Opie<sup>1)</sup>, M. B. Schmidt<sup>2)</sup> u. a., es ließen sich vielmehr mindestens gleich intensive pathologische Prozesse im übrigen Pankreas nachweisen; eine Ausnahme hiervon macht höchstens Fall XIII; aber auch in diesem überwog die Erkrankung der Gefäßinseln nur wenig die sonstigen Veränderungen an der Bauchspeicheldrüse. Andererseits muß ich allerdings bekennen, daß mir, abgesehen von einer Atrophie der Inseln, die hyaline Degeneration derselben sonst niemals begegnet ist. Nur einmal fand sich in einem Pankreas, das von einer Leiche mit inkompensiertem Herzfehler und Stauungsorganen stammte, an einigen Inseln eine bindegewebige Verdickung der Kapsel und eine bindegewebig-zellige

<sup>1)</sup> a. a. O. <sup>2)</sup> a. a. O.

Verbreiterung des Stromas. Und was speziell das Pankreas in 6 Fällen von Lebercirrhose betrifft, so war dasselbe einmal unverändert; in den übrigen 5 Fällen lag eine mehr oder minder intensive Pancreatitis interstitialis vor, ohne Veränderung der durchweg zahlreichen Inseln. Den gleichen Prozeß konnte Steinhäus<sup>13</sup>, der 12 Bauchspeicheldrüsen bei Lebercirrhose untersuchte, 11 mal unter diesen 12 Fällen nachweisen.

Nun ersehe ich aber aus den Ausführungen von Steinhäus, daß bei zwei seiner Fälle (F. II und VIII) in den untersuchten Schnitten Inseln nicht gefunden werden konnten, und doch gehören diese beiden Beobachtungen nicht zu den Fällen von Lebercirrhose, die während des Lebens Zucker im Harn ausschieden. Weiß ich auch nicht, wieviel Schnitte Steinhäus angefertigt hat und von welchen Abschnitten des Pankreas, so ist es doch sehr auffallend und spricht nicht zugunsten der Bedeutung der Langerhansschen Inseln für den Zuckerhaushalt des Körpers, daß die Inseln absolut vermißt werden und doch kein Diabetes besteht. Ferner schreibt selbst Opie<sup>14</sup>, einer der eifrigsten Verfechter der Anschauung, daß Erkrankung der Inseln Diabetes im Gefolge habe, folgendermaßen, wie ich einem Referat in den Virchow-Hirschschen Jahresberichten wörtlich entnehme: „7. Bei der sogenannten Laennec'schen Lebercirrhose findet man manchmal chronisch-diffuse, intraacinaröse, die Langerhansschen Inseln ergreifende Pankreatitis“ und „8. Intraacinaröse Pankreatitis hat gewöhnlich Diabetes im Gefolge, der nur bei leichten Graden der Entzündung ausbleibt, wenn die Langerhansschen Inseln wenig ergriffen sind“. Endlich berichtet Pirone<sup>15</sup> über seine Befunde an einem Pankreas bei Lebercirrhose wörtlich: „Es gibt Stellen, wo die Langerhansschen Inseln durch Narbengewebe substituiert sind, gewöhnlich sind aber die meisten Inseln, wenn auch komprimiert oder durch das von der Peripherie in dieselben eindringende Bindegewebe deformiert, noch als solche zu erkennen; die Zellen sind in diesem Falle verkleinert, die Zellkerne verschiedenartig verändert, das Protoplasma von Fettgranulationen erfüllt. An anderen Stellen sind die Inseln intakt. Doch konnte zeitlebens eine Glykosurie nicht konstatiert werden“. Diese

<sup>13</sup>) a. a. O.

Mitteilungen lehren, daß es trotz Fehlens oder Erkrankung der Inseln nicht zur Ausscheidung von Zucker zu kommen braucht. Dazu gesellen sich die Beobachtungen von Hansemanns<sup>1)</sup> und Herxheimers<sup>2)</sup>, die in der weit überwiegenden Mehrzahl ihrer Fälle von Pankreasdiabetes Veränderungen an den Inseln vermißten, vor allem aber auch die beiden Diabetesfälle M. B. Schmidts<sup>3)</sup>, in denen bei hochgradigem Schwunde des Pankreasparenchyms gerade die Inseln in enormer Zahl und völlig intakt gefunden wurden. Beide Momente, einerseits das Fehlen von Zucker im Urin trotz Schwundes oder Erkrankung der Inseln, andererseits die Ausscheidung von Zucker trotz Intaktseins der Inseln müssen die Anschauung derer, die in der Erkrankung resp. dem Schwunde der Inseln mit mehr oder minder großer Bestimmtheit die Ursache des Diabetes erblicken, erheblich erschüttern. Sicher entscheiden läßt sich die Frage nach der Bedeutung der Inseln zurzeit noch nicht; dazu muß noch weit mehr einschlägiges Material gesammelt und verarbeitet werden. Auf Grund der zuletzt mitgeteilten Beobachtungen und des mir vorliegenden Materials möchte ich mich jedoch der Anschauung von Hansemanns, die auch Herxheimer im wesentlichen teilt, anschließen. von Hansemann kommt nämlich auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Resultat, „daß die Veränderungen der Inseln mit dem Diabetes gar nichts zu tun haben oder wenigstens nur in einem lockeren Zusammenhange damit stehen“ und lehnt daher die Hypothese von der Bedeutung der Inseln für den Zuckerhaushalt des Organismus ab.

## II.

### Transformation von Pankreasparenchym in Langerhanssche Inseln?

Am 28. Jan. d. J. kam ein Fall von perniziöser Anämie zur Sektion. Es handelt sich um eine 37jährige Frau, deren Pankreas ein Gewicht von ungefähr 95 g hat und von ziemlich derber Konsistenz ist, im übrigen aber keine makroskopischen Veränderungen darbietet. Die mikroskopische Untersuchung ergibt zunächst eine über das ganze Organ ausgebreitete inter-

<sup>1)</sup> a. a. O. <sup>2)</sup> a. a. O. <sup>3)</sup> a. a. O.

stittische Pankreatitis mäßigen Grades. Was nun die Inseln betrifft, so präsentieren sich dieselben im Kopf- und Mittelstück als rundliche oder ovale, im allgemeinen durch eine zarte, bindegewebige, Kapillaren führende Membran scharf gegen die Umgebung abgesetzte Gebilde. Fast ausnahmslos bestehen die Inseln aus breiten Epithelblöcken, deren Zellelemente nicht voneinander zu isolieren sind, und deren Protoplasmamassen sich mit Eosin nur ganz schwach rosa färben, und aus dazwischen verlaufenden Kapillaren. Hier und da freilich ist die Grenze der Inseln gegen das anstoßende Parenchym keine scharfe, man gewinnt vielmehr an solchen Stellen den Eindruck, als ob die Inselepithelien kontinuierlich mit den Epithelien der Endstücke der Drüse zusammenhingen. Sind also im Kopfende und im Körper des Pankreas die Inseln durchaus als normal zu bezeichnen, so kann davon im Schwanzstück keine Rede sein. In diesem kommt einem kaum eine einzige Insel zu Gesicht, die so beschaffen wäre, wie die eben beschriebenen. Statt dessen ist vielmehr folgendes zu konstatieren. Man sieht rundliche oder ovale oder auch mehr langgestreckte Gebilde in das Parenchym eingelagert — mitunter bis zu etwa 10 an der Zahl in einem Gesichtsfeld bei einer Vergrößerung Leitz, Okular I, Objektiv III —, deren größter Durchmesser bis zu etwa 0,55 mm beträgt, soweit sich derselbe bei der meist außerordentlich unscharfen Begrenzung der Gebilde mit einiger Sicherheit berechnen lässt. Eine Reihe dieser Gebilde, nämlich die größten, lassen zwei Abschnitte an sich erkennen, einen zentralen und einen peripherischen, welch letzterer den ersten allseitig umgibt. Schon färberisch differieren diese Teile voneinander, indem im Zentrum das Protoplasma der Zellen schwächer tingiert ist, als in der Peripherie. Während nun in der Mitte meist unregelmäßig gestaltete, verschieden umfangreiche Zellblöcke liegen, innerhalb deren gar nicht oder nur äußerst schwer Zellkonturen nachweisbar sind und das Protoplasma oft wie aufgefaserst aussieht, findet man in der Peripherie auffallend häufig lange, schmale, oft aus zwei, nicht selten aus einer oder mehreren Zellreihen zusammengesetzte Zellsäulen; nicht selten weisen die Zellblöcke auch kleine, scharf umschriebene Lumina auf, die bisweilen von radiär gestellten

Zellen umschlossen sind. Ist nun auch hier eine scharfe Trennung der einzelnen Zellen voneinander nicht möglich, so läßt sich doch so viel sagen, daß die Zellen häufig eine kubische oder auch kurzylindrische Gestalt haben und daß der Kern in der Regel annähernd die Mitte des Zelleibes einnimmt. Zwischen diesen Zellkomplexen und Zellzügen verläuft im allgemeinen spärliches, bisweilen reichlicheres, Kapillaren führendes Bindegewebe. Weiterhin ist zu bemerken, daß zwischen Zentrum und Peripherie einerseits und zwischen den Zellsäulen der Peripherie und den angrenzenden Endstücken des Parenchys andererseits vielfach fließende Übergänge bestehen, so daß eine scharfe Abgrenzung der einzelnen Abschnitte gegeneinander sehr oft nicht vorhanden ist (vgl. Fig. 1 Taf. IV). Ein erheblicher Prozentsatz der Gebilde, und zwar die kleineren, läßt, wenigstens in dem einzelnen Präparat die Scheidung in einen zentralen und peripherischen Abschnitt vermissen und setzt sich dann nur aus Zellverbänden, wie man sie in der Peripherie der eben beschriebenen Gebilde findet, zusammen; Serienschnitte zeigen jedoch, daß auch wieder in einem Teil dieser kleinen Gebilde mit zunehmendem Umfang im Zentrum eine etwas andere Gruppierung der Zellen und eine abweichende Beschaffenheit der einzelnen Zellen selbst sich einstellt, und zwar ganz in der oben beschriebenen Weise. Endlich möchte ich noch bemerken, daß Kernteilungsfiguren nicht nachzuweisen sind.

Was bedeuten diese Gebilde? Vergegenwärtigt man sich, daß im Kopf- und Mittelstück reichlich Inseln von der beschriebenen Art vorhanden sind, im Schwanzstück dagegen derartige Inseln vollkommen fehlen, so wird man unwillkürlich zu der Auffassung gedrängt, daß es sich hier um sozusagen pathologische Inseln handelt. In dieser Meinung wird man noch durch den Umstand bestärkt, daß das Zentrum der zur Diskussion stehenden Bildungen im großen und ganzen mit dem Bau der in übrigen Teilen des Pankreas sich findenden Inseln übereinstimmt, nur mit dem Unterschiede, daß in den normalen Inseln das Zellprotoplasma mehr homogen, in diesen Gebilden dagegen wie aufgefaserter erscheint. Daß eine Neubildung im strengen Sinne des Wortes nicht vorliegt, scheint mir neben anderem auch daraus hervorzugehen, daß Mitosen

fehlen, vielmehr macht das ganze den Eindruck, als ob das Pankreasparenchym sich in Inselgewebe transformierte, da auf Schritt und Tritt kontinuierliche Übergänge der Zellstränge in die Drüsenacini nachzuweisen sind. Es würde somit eine Umwandlung von Drüsenparenchym in Inseln, allerdings von meist pathologischer Größe und von nicht gewöhnlicher Konstitution vorliegen. Die Auffassung, daß aus Drüsenacini Inseln sich entwickeln können, steht nicht isoliert da; denn M. B. Schmidt<sup>1)</sup> vertritt für seinen Fall S., einen Diabetes, die Ansicht, daß die Zunahme der Inseln an Zahl und Größe offenbar auf einer Neubildung Langerhansscher Inseln aus dem eigentlichen Drüsenparenchym beruhe, und er will das gleiche bei starker, seniler Atrophie des Pankreas ohne Diabetes beobachtet haben; für die Möglichkeit einer solchen Transformation spricht ferner der allerdings nicht allzu häufige Befund, daß im normalen Pankreas Inseln und Drüsenparenchym in direktem Zusammenhang stehen, wie das auch M. B. Schmidt<sup>2)</sup> betont. Daß aber die Bilder, die Schmidt gesehen hat, und die unsrigen nicht ganz identisch sind, geht wohl zweifellos aus einem Vergleich meiner Beschreibung mit den Angaben Schmidts hervor, die folgendermaßen lauten: „In meinem Falle S. ist das Parenchym in großer Ausdehnung zugrunde gegangen, indessen die meisten Querschnitte enthalten noch einzelne Drüsenläppchen, durch Bindegewebe voneinander separiert und selbst von solchen durchwachsen; in denselben herrschen nun die Langerhansschen Inseln stark vor und überschreiten nicht selten die durchschnittliche Größe der normalen: in ihrer Struktur sind sie durchaus typisch . . . Sie liegen entweder einzeln oder als ganze Nester im Bindegewebe und werden dann je von einer fibrösen Kapsel umgeben; andere aber sind in atrophische Drüsensubstanz eingesetzt und gerade an diesen läßt sich feststellen, daß oft weit mehr Inseln in einem Läppchen existieren, als normalerweise je der Fall ist . . .“ Ich habe diesen Worten Schmidts um so weniger etwas hinzuzufügen, als ich einen Fall beobachtet habe, der, namentlich was die Inseln betrifft, wenn auch nicht in quantitativer, so doch in qualitativer Hinsicht vollkommen mit den Befunden Schmidts übereinstimmt.

<sup>1)</sup> a. a. O. <sup>2)</sup> a. a. O.

Komme ich also, was die Natur der in Rede stehenden Gebilde in unserem Falle betrifft, zu der Vorstellung, daß es sich um eine Umbildung von Drüsenacini in Langerhanssche Inseln handeln dürfte, so vermag ich die sofort sich daran anknüpfende Frage nach der Ursache dieses Vorganges nicht zu beantworten, da, wie bereits ausgeführt, außer einer mäßigen interstitiellen Pankreatitis pathologische Veränderungen irgend welcher Art fehlen, die das Bestreben des Organismus, neue Inseln zu bilden oder wenigstens eine Vergrößerung der ursprünglich vorhandenen zu erzielen, verständlich erscheinen lassen könnten. Auch über die funktionellen Eigenschaften dieser neugebildeten Inseln gibt das histologische Bild keinen Aufschluß.

Interessanter, aber auch komplizierter liegen nun die Verhältnisse in dem bereits im ersten Teile der Arbeit besprochenen Diabetesfalle XIV. Hier sind zweierlei Prozesse zu unterscheiden, die gar nichts miteinander zu tun haben. Der eine spielt sich fast ausschließlich in den hochgradig atrophischen Teilen des Pankreas ab und steht in inniger Beziehung zu den Ausführungsgängen; der andere ist einzig und allein in den weniger atrophischen Abschnitten, also im Kopfteil des Pankreas, etabliert und verläuft innerhalb des Drüsenparenchyms.

Was den ersteren Punkt betrifft, so sieht man in das die Hauptausführungsgänge umgebende Bindegewebe außerordentlich zahlreiche, kleine, vielgestaltige Lumina eingelagert, die mit einer einfachen Lage cylindrischen oder kubischen Epithels ausgekleidet sind. Häufig liegen diese drüsenraumähnlichen Bildungen in ganzen Gruppen zusammen; nur selten kann man konstatieren, daß diese Drüsenschläüche mit dem Hauptgang kommunizieren. Außerdem stößt man häufig auf mehr oder weniger große Inseln fibrillären Bindegewebes, das reich an elastischen Fasern und vielfach kleinzellig infiltriert ist. In diesem Bindegewebe liegen nun, meist in kleinen Gruppen angeordnet, außergewöhnlich zahlreiche drüsenähnliche Lumina der oben beschriebenen Art (s. Fig. 2, Taf. IV). Nur äußerst selten begegnet man an solchen Stellen spärlichen Resten von Drüsenparenchym, dessen Struktur vollkommen verloren gegangen ist, oder auch vereinzelten hyalin degenerierten Langerhansschen

Inseln. Bisweilen sieht man in das Lumen der größeren Ausführungsgänge meist plumpe, zum Teil wieder verzweigte Papillen hineinragen, oder man beobachtet auch frei im Lumen liegende Gebilde, die aus einem bindegewebigen Grundstöck bestehen und mit einer einfachen Lage hoher, schlanker Cylinderzellen überkleidet sind. An einigen Stellen sind die Ausführungsgänge cystisch erweitert, an wieder anderen zeigen sie einen geschlängelten, fast korkzieherartig gewundenen Verlauf.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß es sich hier um eine außergewöhnliche Vermehrung der kleineren und kleinsten Ausführungsgänge des Pankreas handelt. Dieselbe mag zum Teil gewiß eine scheinbare sein, dadurch bedingt, daß infolge des Schwundes des Parenchyms die restierenden Ausführungsgänge näher aneinander zu liegen kommen; zum überwiegenden Teil aber sind sicher die Drüsenschläuche neu gebildet, sodaß man vielleicht von adenomatösen Wucherungen, ausgehend von den Ausführungsgängen des Pankreas, sprechen kann. Derartige Befunde sind natürlich durchaus bekannt, und erst in jüngster Zeit von Lazarus<sup>17</sup> in einer Reihe von Fällen beschrieben worden, bei denen eine Atrophie des Pankreas infolge von Steinbildung vorlag. Ich habe selbst eine derartige Neubildung von Ausführungsgängen wiederholt gesehen, aber niemals in solch hohem Grade wie im vorliegenden Falle, und auch in der Zeichnung, die der Arbeit von Lazarus eingefügt ist, erreicht die Neubildung der ductuli bei weitem nicht den Grad, der in den mir vorliegenden Präparaten zu konstatieren ist. Fragt man sich nach der Ursache dieser Vermehrung der ductali, so wird man dieselbe wohl in Beziehung zu der Atrophie des Organes setzen müssen; welche Bedeutung aber diesem Prozesse innewohnt, vermag ich nicht zu sagen.

Der zweite Prozeß, der innerhalb des eigentlichen Parenchyms sich abspielt, hat mit dem eben beschriebenen gar nichts zu tun. Es sei zunächst nochmals kurz betont, daß das Parenchym selbst im Kopfstück des Pankreas hochgradig atrophisch und die acinöse Zeichnung vollkommen verwischt oder nur eben noch angedeutet ist. In den Drüsengläppchen sieht

man bald spärlicher, bald reichlicher Langerhanssche Inseln im Zustande verschieden hochgradiger hyaliner Degeneration. Sehr auffallend und sofort in die Augen springend ist nun das Auftreten sehr zahlreicher, bisweilen den bei weitem größten Teil eines Läppchens einnehmender eigenartiger Gebilde. Dieselben sind von der mannigfaltigsten Gestalt, bald rundlich, bald mehr länglich, vielfach auch ganz unregelmäßig konturiert und schicken, besonders bei letzterer Form, oft Ausläufer in das umliegende Parenchym hinein; an Größe übertreffen sie normale Langerhanssche Inseln fast immer um ein bedeutendes. Was ihre Färbung betrifft, so erscheinen sie bald als hellere Felder in das Parenchym eingelagert, bald sind sie intensiver tingiert wie ihre Umgebung. Sieht man sich die Struktur dieser Gebilde genauer an, so konstatiert man, daß sie aus Zellhaufen und Zellsträngen zusammengesetzt sind, zwischen welchen sich ein gefäßführendes, bindegewebiges Stroma ausbreitet. Die Zellen bilden das eine Mal rundliche oder längliche oder auch vielgestaltige Blöcke, ein andermal sind sie in ein- oder mehrfachen Reihen angeordnet. Zellkonturen sind kaum mit einiger Sicherheit zu erkennen, doch läßt sich soviel sagen, daß die Zellen nicht selten kubisch oder gar kurzzyndrisch sind. Die Zellkerne lassen, abgesehen von einer häufig zu beobachtenden intensiveren Färbung, keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Kernen des Parenchyms erkennen; dagegen zeigt das Protoplasma oft ein schaumiges Aussehen, und von einer Zellreihe zur anderen, aber auch von den Zellen zum Stroma hin ziehen in Abständen feine Protoplasmafäden, sodaß annähernd viereckige oder auch rundliche, oft ziemlich scharf begrenzte Lücken entstehen; diesen begegnet man aber auch innerhalb der Zellblöcke. Was nun die Situation der Zellkerne zum gefäßführenden Stroma anlangt, so liegen dieselben, wie an geeigneten Präparaten zu sehen ist, immer annähernd in der Mitte des Zelleibes, jedenfalls niemals in dem Zellpol, der dem Stroma zugewandt ist. Das Stroma selbst besteht überwiegend nur aus spärlichem, kapillarenführendem Bindegewebe, bisweilen aber erscheint die Kapillarwandung durch Ablagerung einer homogenen, nach van Gieson hellgelb sich färbenden Masse verbreitert. Von allen diesen

Gebilden ist auch nicht ein einziges in ganzer Ausdehnung scharf gegen die Umgebung abgesetzt, wohl aber ist oft zu sehen, daß einzelne Abschnitte durch mehr oder weniger reichliches, fibrilläres Bindegewebe vom Drüsenparenchym geschieden sind; alle Augenblicke stößt man jedoch auf Bilder, die zweifellos den direkten Übergang der Zellzüge in das Drüsenparenchym wahrnehmen lassen, oder die Zellstränge erstrecken sich auch bisweilen wie Fortsätze zwischen das umliegende Parenchym hinein (s. Fig. 3, Taf. IV). Ja einmal ließ sich sogar innerhalb eines solchen Gebildes ein kleiner Rest atrophischen Drüsenparenchyms, allseitig von diesen Zellsträngen umschlossen, nachweisen (s. Fig. 4, Taf. IV).

Ich glaube, aus dieser Schilderung geht hervor, daß in vielen Punkten der Bau dieser Gebilde und normaler Langerhansscher Inseln sich deckt. Hier wie dort sehen wir das Ganze geschieden in Haufen von Epithelzellen und in ein von wenig Bindegewebe begleitetes Gefäßnetz. Die Epithelzellen bilden, ganz wie bei normalen Inseln, bald vielgestaltige Blöcke, bald ein- oder mehrreihige Zellstränge und Zellsäulen. Einzelne Zellen sind, was besonders v. Hansemann<sup>1)</sup> bei der Beschreibung der Struktur der Inseln betont, nur zuweilen, meist gar nicht zu unterscheiden. Die Zellkerne liegen niemals in dem an die Gefäße angrenzenden Zellpol, sondern häufig in der Mitte der Zellen, eine Eigenschaft der Inselepithelien, die M. B. Schmidt<sup>2)</sup> hervorhebt. Dagegen übertrifft die überwiegende Mehrzahl der beschriebenen Gebilde bei weitem eine normale Insel an Umfang, und eine scharfe Abgrenzung gegen die Umgebung ist nur an einzelnen Teilen der Peripherie, niemals in deren ganzen Umfang nachweisbar. Die letztere Eigenschaft der Gebilde ist nun dadurch bedingt, daß auf Schritt und Tritt die Zellblöcke und Zellstränge in das eigentliche Drüsenparenchym übergehen, wie aus den mir vorliegenden Präparaten zweifellos ersichtlich ist. Man gewinnt also auch in diesem Falle den Eindruck, als ob das Drüsenparenchym zu Inseln sich transformierte, ohne daß allerdings diese Gebilde in ihrem Bau vollkommen normalen Langerhansschen Inseln entsprächen.

1) a. a. O. 2) a. a. O.

Auch in diesem Falle, gleichwie in dem ersten, interessiert natürlich die Frage, warum haben sich hier neue, allerdings unvollkommen ausgebildete Inseln entwickelt, und wie weit sind diese imstande, die Funktionen normaler Inseln zu übernehmen? War in dem eingangs mitgeteilten Falle die erste Frage überhaupt nicht zu beantworten, da irgendwie nennenswerte Veränderungen am Pankreas vermißt wurden, so könnte man im zweiten Falle als Ursache für das Auftreten dieser Gebilde die hochgradigen pathologischen Prozesse an der Bauchspeicheldrüse, namentlich auch die mehr oder minder intensive Erkrankung fast aller Langerhansschen Inseln verantwortlich machen. Eine solche Auffassung vertritt auch M. B. Schmidt<sup>1)</sup>, wie aus seinen bereits citierten Beobachtungen hervorgeht, und weiterhin aus seinen Worten: „ich bemerke, daß ich bei schweren pathologischen Zuständen des Organs (id est Pankreas) eine Neubildung von Inseln aus Drüsencinisis annehmen möchte“. Dagegen ist die weitere Frage nach der Funktionsfähigkeit dieser Gebilde im zweiten Falle ebensowenig wie im ersten Falle zu beantworten schon deshalb, weil die histologischen Bilder in dieser Hinsicht im Stich lassen. Das eine aber scheint mir aus den Beobachtungen M. B. Schmidts und aus den mitgeteilten Befunden hervorzugehen, daß die Langerhansschen Inseln nicht die selbständigen und konstanten Gebilde sind, als welche sie zurzeit wohl fast allgemein angesehen werden.

Wenn ich diese wenigen Befunde so ausführlich mitzuteilen mir erlaubt habe, so geschah es, weil ich etwas gleiches in der mir zugänglichen Literatur nicht eruieren konnte, und weil ich in absehbarer Zeit nicht in der Lage bin, diese Frage weiter verfolgen zu können.

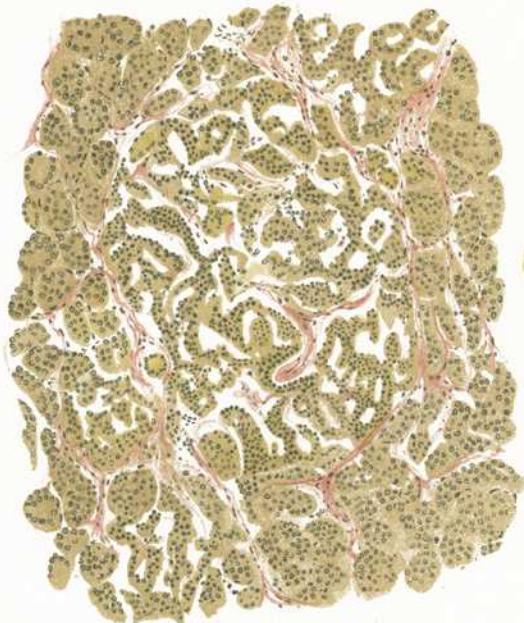
Meinem Chef, Herrn Prof. Litten, danke ich für die Liberalität, mit der er mir das Material zur Verfügung stellte, und für das große Interesse, das er der Arbeit entgegen brachte.

#### Literatur.

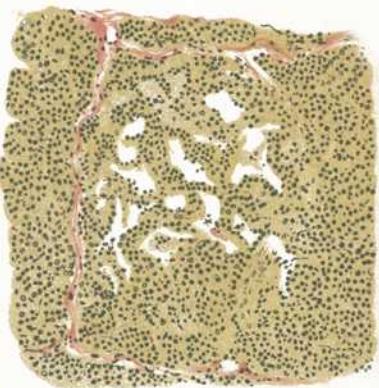
1. von Hansemann: Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschr. für klin. Medizin, 1894, Bd. XXVI.

<sup>1)</sup> a. a. O.

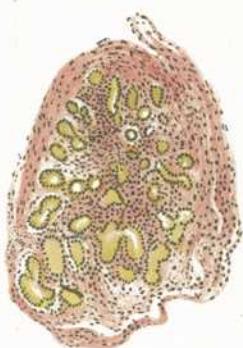
*Fig. 1.*



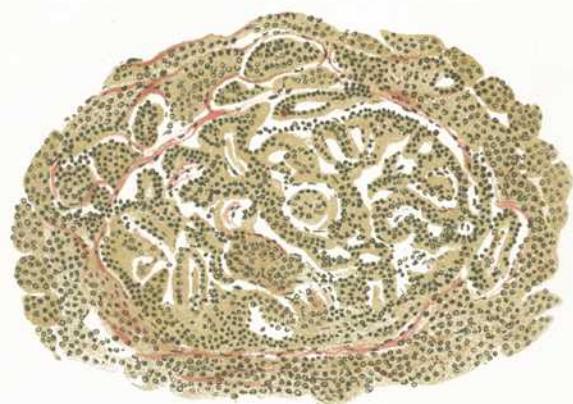
*Fig. 3.*



*Fig. 2.*



*Fig. 4.*



- von Hansemann: Über die Struktur und das Wesen der Gefäßinseln des Pankreas. Verhandlungen der patholog. Gesellschaft, IV. 1901.
2. G. Herxheimer: Zur Frage des Verhaltens der Langerhansschen Zellinseln im Pankreas bei Diabetes mellitus. Festschrift für Orth.
  3. Ch. Dieckhoff: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Diabetesfrage. Beiträge zur wissenschaftlichen Medizin. Leipzig 1895.
  4. M. B. Schmidt: Über die Beziehung der Langerhansschen Inseln des Pankreas zum Diabetes mellitus. Münchener Medizinische Wochenschrift 1902 No. 2.
  5. Weichselbaum und Stangl: Zur Kenntnis der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes. Wiener klin. Wochenschrift 1901 No. 41.
- Dieselben: Weitere histologische Untersuchungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Wiener klin. Wochenschrift 1902 No. 38.
6. E. L. Opie: Journal of experiment. med. 1900, No. 4 und Mai 1901.
  - Derselbe: The causes and varieties of chronic intestinal pancreatitis. Amer. Journal of med. sciences (Referat in den Virchow-Hirschschen Jahresberichten 1903 S. 231).
  7. Ssobolew: Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Dieses Archiv Bd. 168 und Zentralblatt für allgem. Pathologie 1900.
  8. Herzog: Zur Histopathologie des Pankreas beim Diabetes mellitus. Dieses Archiv Bd. 168.
  9. A. Halász: Beiträge zur Kenntnis der histologischen Veränderungen des Pankreas bei Pankreasdiabetes (Orvosi Hetilap 1903) [Referat von Krompecher-Budapest im Zentralblatt für normale und patholog. Anatomie 1904 Bd. I Heft 1].
  10. C. Gutmann: Beitrag zur Pathologie des Pankreas bei Diabetes. Dieses Archiv Bd. 172.
  11. Orth: Lehrbuch der speziellen pathol. Anatomie.
  12. Ribbert: Lehrbuch der speziellen pathol. Anatomie 1902.
  13. Kaufmann: Lehrbuch der speziellen pathol. Anatomie 2. Aufl. 1901.
  14. Litten: Charité-Annalen Bd. V.
  15. F. Steinhäus: Über das Pankreas bei Lebercirrhose. Deutsches Archiv f. klin. Medizin 1902. Bd. 74.
  16. Pirone: Chronische Entziehung des Pankreas und Cirrhose der Leber. Wiener Medizin. Wochenschrift 1903 No. 22.
  17. P. Lazarus: Beitrag zur Pathologie und Therapie der Pankreas-erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Cysten und Steine. Zeitschrift f. klin. Medizin. Bd. 51, 52.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV.

Fig. 1. Aus dem Schwanzende des Pankreas vom ersten Falle. Ver-

größerung: Leitz, Okular 4, Objektiv 3. Gefärbt nach van Gieson.

Fig. 2. Aus dem Schwanzstück des Pankreas vom zweiten Falle (No. XIV der Diabetesfälle). Vergrößerung: Leitz, Okular 1, Objektiv 3. Färbung nach van Gieson.

Fig. 3 und 4. Schnitt aus dem Kopfende des Pankreas vom zweiten Falle. Vergrößerung Leitz, Okular 4, Objektiv 3. Färbung nach van Gieson.

---

## IV.

### Zwei Fälle von Pankreascyste.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Straßburg.)

Von

Herman M. Adler,  
New - York.

---

Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. von Recklinghausen ist mir das Material zweier Fälle von Pankreascyste zur genaueren Untersuchung übergeben worden. Da diese unter seiner persönlichen Anleitung im Pathologischen Institut, wie hier beschrieben werden soll, ausgeführt wurde, so gestatte ich mir, ihm sowohl wie Herrn Prof. M. B. Schmidt meinen verbindlichsten Dank auszudrücken.

Fall I. Auszug aus dem Sektionsprotokoll.

Frau M., 42 Jahre. Aus der medizinischen Klinik des Herrn Professor Naunyn. Kam am 2. Januar 1904 in den Sektionsübungen unter Aufsicht des Herrn Professor von Recklinghausen zur Sektion. Schwangerschaftsnarben am Leib. Graue Hepatisation in den beiden unteren Lungenlappen, starkes Ödem in den oberen Lungenteilen. Uterus in puerperaler Rückbildung begriffen, aber keine Entzündung an den inneren Genitalien; wohl liegen weiße, sehr undurchsichtige Schwarten im Douglasschen Raum und in der Excavatio visico-uterina, aber auch zwischen den Dünndarmschlingen und auf der oberen Seite der Leber. Später ergibt sich, daß diese trockene, fibrinöse Peritonitis ausgegangen ist von einem hühnereigroßen Herde, der unter dem linken Leberlappen und im kleinen Netze an der kleinen Kurvatur des Magens gelegen, durch eine kleine Öffnung weiße Eitertröpfchen austreten läßt, aber in großer Ausdehnung eröffnet wird, als der etwas verklebte linke Leberlappen energetisch abgehoben wird.