

Zum Schluß sage ich der Verwaltung des Elisabeth Thompson Science Found in Boston meinen besten Dank für die pekuniäre Unterstützung, die sie mir zuteil werden ließ, wodurch mir erst die Anstellung zahlreicher Tierversuche ermöglicht wurde.

### Literatur.

- E. Gierke, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Ziegl. Beitr. Bd. 37, Heft 3.  
 Fichera, Über die Verteilung des Glykogens in versch. Arten experiment. Glykosurie. Ziegl. Beitr. Bd. 36.  
 Ricker, G., Entwurf einer Relationspathologie. Jena 1905.

Alle übrigen in der Arbeit citierten Aufsätze finden sich in den Literaturverzeichnissen Gierkes und Ficheras, weshalb darauf verwiesen wird.

## XII.

### Über Pankreascirrhose (bei Diabetes).

Von

Dr. Gotthold Herxheimer,

Prosektor am städtischen Krankenhaus zu Wiesbaden.

(Hierzu Taf. VI, VII, VIII.)

Bis in die achtziger Jahre blieb die Bauchspeicheldrüse ein Stiefkind der Klinik und der pathologisch-anatomischen Forschung. In den Vordergrund des Interesses aber traten die Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, seitdem einerseits die Beziehungen derselben zur „Fettgewebsnekrose“ Anfang der achtziger Jahre festgestellt und andererseits der Zusammenhang zwischen Pankreas und Diabetes 1889 von Minkowski und v. Mering experimentell begründet wurde. Dort sind es mehr akute, hier mehr chronische Veränderungen, deren genaue Begründung die Wissenschaft reizen mußte. Hat sich so auch in den letzten zwei Jahrzehnten und ganz besonders in den letzten Jahren eine ungeheure Literatur über Erkrankungen und Veränderungen des Pankreas angesammelt, so sind doch gerade hier die Arbeiten und Ansichten noch keineswegs zu

einem gewissen Abschluß gelangt. Trotz der vielfachen experimentellen und anatomischen Beiträge ist der Zusammenhang zwischen Pankreas und Diabetes noch nicht geklärt und auch die morphologischen Veränderungen des Pankreas bei dem Diabetes sind in ihren Einzelheiten noch nicht bekannt oder noch Gegenstand heftiger Meinungsverschiedenheiten. Weitere Studien in dieser Richtung dürften sich daher von selbst rechtfertigen.

Nachdem die Exstirpation des Pankreas als Diabetes erzeugend feststand, war man einigermmaßen verwundert, nicht nun auch bei allen Diabetikern grobanatomische Pankreasveränderungen zu finden. v. Hansemann stellte 1894 das Bild der Granularatrophie des Pankreas bei Diabetikern auf. In der menschlichen Pathologie schienen darnach zwar auch makroskopisch wahrnehmbare, vor allem aber feinere mikroskopische Veränderungen des Pankreas den Diabetes zu bedingen. Der Angriffspunkt lag aber auch bei dieser Auffassung im Pankreasparenchym selbst. Allgemeine Anerkennung scheint dieser Auffassung des Konnexes zwischen Pankreas und Diabetes nicht zuteil geworden zu sein. Als daher die Selbständigkeit der schon 1869 von Langerhans entdeckten eigentümlichen Gebilde, die für das Pankreas charakteristisch sind, bewiesen schien und diesen „Langerhansschen Zellinseln“ eine innere Sekretion zugeschrieben ward, wurde diese in der Regelung des Kohlehydratstoffwechsels gesehen; ihr Ausfall sollte Diabetes erzeugen. Mancherlei anatomische Befunde schienen dies zu erhärten und so rückten die Langerhansschen Zellinseln in den Vordergrund des Interesses bei Untersuchungen diabetischer Bauchspeicheldrüsen.

Die Meinungen blieben geteilt. Die einen faßten die Veränderungen der Langerhansschen Zellinseln als das für den Diabetes maßgebende auf, die andern konnten dies nicht anerkennen oder verhielten sich skeptisch. In der letzten Zeit scheint die letztere Gruppe die überwiegende. Ganz neuerdings wird auch wieder die absolute Selbständigkeit der Inseln bestritten. Nachdem schon seit einiger Zeit die Möglichkeit einer Umwandlung von Drüsenparenchym in Zellinseln oder umgekehrt gerade unter pathologischen Bedingungen in den Bereich der Möglichkeit gezogen worden war, ist sie in der letzten Zeit

von verschiedenen Autoren mit größerer Sicherheit begründet worden. Daß auch dieser Gesichtspunkt von Wichtigkeit sein kann bei der Beurteilung des Zusammenhanges der Zellinseln mit Diabetes, liegt auf der Hand. So hatte ich eine eigentümliche Veränderung des Pankreas voriges Jahr zuerst beschrieben, bei welcher an manchen Stellen nur Langerhanssche Zellinseln, und zwar von auffallender Größe, um Gänge gelegen waren; auch dies fand sich fast ausschließlich bei Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern. Eine vollständige Erklärung konnte ich an der Hand anatomischer Präparate damals nicht geben, sondern war auf eine Hypothese angewiesen. Auch sonst werden Vergrößerungen der Zellinseln bis zu adenomartigen Bildungen sowie eigenartige Gänge in den Arbeiten der letzten Jahre hier und da erwähnt, ohne aber daß alle diese Dinge hinreichend erklärt oder untereinander in Zusammenhang gebracht werden konnten. Nachdem die Zellinseln so das Feld beherrschten, daß sie einige Jahre lang in den meisten Arbeiten fast ausschließlich des genaueren bearbeitet wurden, das Pankreasparenchym aber etwas vernachlässigt ward, fängt letzteres Gewebe an wieder mehr Beachtung zu finden, und es scheint in der Tat auch Veränderungen bei Diabetes zu bieten, welche noch nicht in allen Einzelheiten bekannt und welche auch einer genaueren Bearbeitung wert sind. Aus allen diesen Gründen entschloß ich mich, die Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern, welche mir aus den Sektionen des letzten Jahres zur Verfügung standen, wiederum einer genaueren Untersuchung zu unterwerfen, und dies um so mehr, als schon der erste Fall, den ich wieder untersuchte, Besonderheiten bot, welche mir bis dahin in ihren Details nicht bekannt waren und jene merkwürdige Veränderung des Pankreas, wie ich sie voriges Jahr beschrieben, zu erklären schienen.

Es kam mir somit darauf an, einmal die Verhältnisse der Langerhansschen Zellinseln und ihre Beziehungen zum Pankreasparenchym sowie letzteres selbst, sodann aber besonders eigenartige Kanälchen, welche sich an vielen Stellen fanden und die mir hier und da schon früher aufgefallen waren, sowie die Entstehung jener nur aus großen Zellinseln bestehenden Gebiete und den Zusammenhang aller dieser Dinge untereinander zu ver-

folgen. Es erschien mir als der einzig mögliche Weg hierzu, von den mir zu Gebote stehenden Fällen eine größere Reihe Serien von den verschiedensten Stellen anzufertigen. Es waren acht Diabetiker in diesem Jahre hier zur Sektion gekommen. Zwei Pankreasen waren unbrauchbar, da die Sektion zu spät ausgeführt wurde (Privatsektionen). In einem Fall erwies sich das Pankreas als völlig intakt, es lag also wohl kein Pankreasdiabetes vor. Somit blieben mir fünf Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern. Von diesen wurde eine große Reihe von Stücken aus den verschiedensten Teilen des Pankreas, stets mehrere aus Kopf, Mitte und Schwanz, zur Untersuchung auf Serienschnitten verwandt. Zudem wurden von den verschiedensten Stellen Einzelschnitte hergestellt. Die Bauchspeicheldrüsen stammten sämtlich von Sektionen, welche zwischen 6 und 10 Stunden post mortem ausgeführt waren, so daß der Zustand derselben noch ein guter und noch keine Selbstverdauung eingetreten war.

Auf die Literatur, welche auf dem Gebiete der Pankreasveränderungen von Diabetikern vorliegt, auf alle die Punkte, welche eingangs nur kurz gestreift wurden, und insbesondere auf die Langerhansschen Zellinseln soll nachher im einzelnen eingegangen werden. Hier möchte ich zunächst meine eigenen Befunde in extenso darstellen. Ich habe, um einen möglichst objektiven Bericht zu bieten, die Serien so, wie ich sie geschnitten und mir seinerzeit notierte, auch jetzt in ihrer Beschreibung wiedergegeben. Sind daher mancherlei Wiederholungen nicht zu vermeiden, so trägt dies doch zur Vollständigkeit bei. Die Krankengeschichten habe ich dieses Mal ebenfalls genauer mit angeführt, weil das Fehlen derselben als ein Mangel gerügt wurde, besonders da man sich ohne sie nicht über die Schwere des Diabetes orientieren könne. Ich verdanke dieselben der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Weintraud und seiner Herren Assistenten.

Die zu beschreibenden Serien stammen von Stücken, welche teils in Paraffin, teils in Celloidin eingebettet waren. Die Paraffinserien wurden mittels einer Kombination des sogenannten japanischen und Mayerschen Verfahrens aufgeklebt. Gefärbt wurden die Serien vorzugsweise nach van Gieson, mit Zuhilfenahme des Weigertschen Eisenhämatoxylin. Die Methode,



welcher ich mich bediente, um die Celloidinschnitte aufzukleben — und dies war die überwiegende Mehrzahl — soll hier kurz beschrieben werden, da sie nicht ganz der herkömmlichen, sondern vielmehr eher einer Kombination verschiedener Methoden entspricht und sich mir als sehr zweckmäßig herausstellte, so daß sie vielleicht in derselben Form auch anderen gute Dienste leisten könnte. Das Verfahren, wie ich es nach mehrfachen kleinen Modifikationen als das zweckmäßigste, d. h. zugleich einfachste und sicherste, fand, ist das folgende:

Die Schnitte werden in der von Weigert erdachten Art auf dem Messer geordnet und mittels Streifen von Klosettpapier (ich bediene mich lieber dickeren Filtrierpapiers) abgezogen. Der sorgfältig gereinigte Objektträger wird mit dem Mayerschen Eiweißglyzerin ganz dünn bestrichen und nun die Schnitte von dem Papier auf die Platte wie bei dem Weigertschen Verfahren übertragen. Nunmehr wird die Platte mit Filtrierpapier abgetrocknet, Äther über sie gegossen und, wenn dieser verdunstet ist, dies nochmals wiederholt. Sodann wird, wenn dieser wiederum fast ganz verdunstet ist, die Platte mit absolutem Alkohol begossen. Man braucht nicht zu warten bis dieser verdunstet ist, sondern nach 5—10 Minuten stellt man die Platte etwas senkrecht, um den Alkohol (mit einem Teil des Celloidins) abfließen zu lassen. Hierbei muß man nur etwas vorsichtig vorgehen, um nicht Schnitte, welche etwas lose liegen, fortschwimmen zu lassen, doch ist dies mit Leichtigkeit zu vermeiden. — Sodann wird die Platte in 70° Alkohol gehärtet, wozu eine viertel bis eine halbe Stunde genügen, und kann nun weiter behandelt werden. Das Celloidin ist bei diesem Verfahren ganz fein verteilt und die Schnitte haften ganz fest. Es ist mir dies bei der Benutzung des absoluten Alkohols viel besser gelungen, als wenn, wie in manchen Methoden, nur Äther verwandt wird. Dagegen entspricht mein Verfahren fast ganz dem von Fr. Müller<sup>1)</sup> empfohlenen, wie ich erst nachträglich sah; nur verwendet er statt Alcohol absolutus und Äther nacheinander eine Mischung von beiden. Weigert hatte in den letzten Jahren eine ähnliche Methode angewandt, die jedoch, soweit ich mich entsinne, etwas anders war.

Ich lasse nunmehr die Beschreibung der einzelnen Fälle folgen.

#### Fall 1.

Herr A. F., 62 Jahre alt, Kaufmann aus Neapel. Vater an Wassersucht mit 72 Jahren gestorben, die Geschwister sind zum Teil als kleine Kinder gestorben, zum Teil später an anderen Erkrankungen. In der Familie sind Gicht- und Schlaganfälle häufig. Die Anamnese ergibt nichts auf Zucker bezüglichen. Vor 12 Jahren hatte Patient in Neapel eine Neuritis am rechten Bein. Es wurde damals  $7\frac{1}{2}\%$  Zucker festgestellt. Er begab sich später nach Heidelberg. Es trat Besserung ein, indem die

zunächst ganz schlaff gewordene Wade sich im Jahre 1892 bedeutend besserte. In Neapel wurde er 1892 mit durchaus strenger Diät gegen Diabetes behandelt. Patient war damals angeblich zuckerfrei. Nach Kartoffeln stieg der Zucker wieder auf 1%. Er konnte diese Kur nur drei Wochen durchsetzen und mußte sie sodann wegen Herzbeschwerden aufgeben. In den letzten 12 Jahren ist Patient viel gereist und seinem Beruf nicht nachgegangen. Sein Befinden war vor allem auf der See ein gutes. Diese 12 Jahre hat er sich ungefähr an dieselbe Diät gehalten. Er hat Bier, Mehlspeisen, Kuchen usw. absolut vermieden, ebenso Trauben und Feigen, sonst aber viel Obst gegessen. Sein Zuckergehalt schwankte zwischen  $\frac{1}{2}$  und 1%. Vor drei Jahren trat Furunkulose an der Haut auf. Die Furunkel wurden incidiert. Im Jahre 1901 kam Patient nach Wiesbaden, sodann ging er nach Neuenahr, konnte aber das dortige Wasser, weil es ihm Schwindel verursachte, nicht trinken. Nach drei Wochen fiel sein Zuckergehalt, der wieder auf 3% gestiegen war, auf  $\frac{1}{2}$ %. Im März 1902 spürte er beim Gehen furchtbares, krampfartiges Stechen auf der Brust und in der Magengegend, ohne Herzklopfen. Es wurde eine Periaortitis angenommen und Patient mit Jodnatrium behandelt. 1903 war er in Neuenahr, 1904 im Orient, der ihm wenig gut bekam. Seit Juli hat Patient beim Schlucken fester wie flüssiger Stoffe zuweilen das Gefühl, als ob sie im Hals einem gewissen Widerstand begegneten. Nie regurgitiert, keine Heiserkeit. Patient tritt am 23. August 1904 in die hiesige Klinik ein. Sehr gut genährter Mann, keine Oedeme, psychisch sehr abnorm (nach Art der Alkoholiker). Nach Durchleuchtung war Aneurysma ausgeschlossen. Infolge einer arteriosklerotischen Thrombose tritt im Oktober 1904 ein Gangrän des Unterschenkels ein und Patient wird auf die chirurgische Abteilung verlegt. Er stirbt hier am 2. November in komatösem Zustand.

Während seines Aufenthaltes im Krankenhaus betrug der Zuckergehalt zuerst 3,2, stieg bis 4,7 und fiel dann unter Schwankungen bis 3,6. In den letzten sechs Tagen war der Zuckergehalt ein bedeutend kleinerer, und zwar 1,0, 1,7, 0,5, 0,9, 0,7 und am letzten Tage 0,9%. Der Eiweißgehalt des Urins betrug zwischen  $\frac{1}{3}$  und  $\frac{1}{4}$ ‰.

Sektion am 3. November (Dr. Jacobsthal).

Anatomische Diagnose: Gangrän des unteren Drittels des linken Beines und des Fußes links. Sehr hochgradige Arteriosklerose der Arteria poplitea nach ihrem Durchtritt durch den Arcus tendineus. Sie ist von hier ab etwa 6—7 cm weit durch einen organisierten Thrombus völlig verschlossen. Geringe Hypertrophie des linken Ventrikels. Arteriosklerotische Verdickungen der Mitralklappen und in geringem Maße (mit Verkalkung) der Aortenklappen. Starke Coronar-Arteriosklerose. Mäßige Arteriosklerose der Aorta. Beginnende Cirrhose, weicher Milztumor. Das Pankreas ist groß und hart.

1) Centralbl. f. allg. Path. 1903, Bd. 14, S. 671.

Serie A. Das Pankreasparenchym im ganzen ist atrophisch. Die einzelnen Zellen wie die Gruppen von Zellen sind klein. Vielfach, besonders im Zentrum von Acini, auch das Protoplasma hell, Zellen mit kleinen Vacuolen durchsetzt, wie verdünnt. Kerne hier und da geschrumpft, dunkel. Das Bindegewebe ist beträchtlich vermehrt, sowohl zwischen als auch in den Drüsen-Acini. An einigen Stellen nun ist das Bindegewebe besonders hervorragend vermehrt. Hier liegen größere und kleinere Langerhanssche Zellinseln ganz in diesem Bindegewebe isoliert. Auch ist das in diesen befindliche Bindegewebe so bedeutend vermehrt, daß einzelne kleine Teile der Inseln vom Bindegewebe wie abgesprengt erscheinen, und es ist somit schwer zu sagen, ob diese kleinen hellen Zellgruppen zu der einen Langerhansschen Zellinsel gehören oder eigene daneben gelegene kleinste Zellinseln darstellen. An sehr vielen Stellen lassen sich Übergänge von Zellen des Pankreasparenchyms in Langerhanssche Zellinseln beobachten. Mitten im Pankreas liegen unregelmäßig begrenzte hellere Zellmassen von der Anordnung der Zellinseln, aber außen besteht keine scharfe Grenze zwischen den hellen Zellen der Inseln und den dunkleren des Parenchyms. An sehr vielen Stellen ist auch die Insel gewissermaßen noch nicht fertig gebildet, d. h. es besteht zwar ein annähernd rundes Gebilde, von welchem ein Teil, aber meist an der Peripherie gelegen, noch nicht Anordnung und Zellcharakter der Zellinseln, sondern solche des Parenchyms aufweist. Es entstehen in dieser Weise auch Zellgruppen, welche nicht rund oder oval, den normalen Zellinseln entsprechend, sind, sondern deren Gestalt eine durchaus unregelmäßige sein kann. Auch diese Übergänge des Parenchyms zu Zellinseln finden sich ganz hervorragend an solchen Stellen, wo das Bindegewebe um und in den Zellinseln schon vermehrt ist. An einer kleinen Stelle finden sich im hier beträchtlich vermehrten Bindegewebe etwa 16 mit einem Lumen versehene kleine Kanälchen, deren Epithelien an Farbe und Aussehen etwa denen des Drüsenparenchyms gleichen und nicht sehr hoch und scharf voneinander abgegrenzt sind. Während manche dieser Kanälchen ein deutliches Lumen aufweisen, ist es an anderen nicht oder nicht deutlich wahrzunehmen. Die Lage der Epithelien um das Lumen ist eine einfache. Auch mitten im Fett finden sich kleine Bindegewebsinseln mit Langerhansschen Zellinseln, welche aber klein, unregelmäßig, unscharf sind, sich nur durch die Helligkeit des Zellprotoplasmas vom Drüsenparenchym unterscheiden. Das Bindegewebe um die größeren und mittelgroßen Ausführungsgänge ist sehr breit und gerade von hier aus strahlen an Bindegewebe besonders reiche Stellen in das nächstgelegene Parenchym hinein. Besonders hier finden sich jene mit Lumen versehenen unregelmäßigen kleinen Kanälchen, sowie besonders zahlreich Langerhanssche Zellinseln. An einer Stelle fällt mitten in einem Acinus, in einer Bindegewebskapsel gelegen, eine Langerhanssche Zellinsel auf, welche außen herum aus hellen Zellen, den normalen Langerhansschen Zellinseln entsprechend, besteht, im Zentrum aber, ohne scharfe Grenze von den erstgenannten, noch eine

Gruppe den Parenchymzellen entsprechender Zellen aufweist. Manchmal liegen verschiedene kleine Zellgruppen wie diffus nebeneinander im Bindegewebe, von denen die eine den hellen Zellen der Inseln, die andere, vor allem die mehr nach außen von den erstgenannten gelegene, den dunklen Zellen des Parenchyms entsprechen. Im oberen Teile der Schnitte ist es an den Serienschnitten zu verfolgen, wie hier jene schon beschriebenen kleinen, mit Lumen versehenen Kanälchen zunächst auftreten und dann später zu erweiterten größeren, mit deutlichem Zylinderepithel versehenen Gängen werden. Auf etwa 20 Schnitten sind diese Gänge zu verfolgen, von Stellen angefangen, wo im Bindegewebe nur ganz atrophische kleine Parenchymreste liegen; sodann treten die unregelmäßigen, mit undeutlichem Lumen versehenen Kanälchen auf, werden zu den beschriebenen mit höherem Zylinderepithel und enden wieder in Bindegewebe mit atrophischen Parenchymresten. Es ist deutlich zu verfolgen, wie, an einigen Stellen wenigstens, die atrophischen Parenchymreste der ersten Schnitte ein zentrales Lumen bekommen, indem hier Zellen ausfallen und so zu jenen Kanälchen werden. Besonders interessant ist ein Befund an einer Stelle, wo mitten im Fettgewebe bedeutend vermehrtes Bindegewebe liegt. Dies Gebiet hängt in den meisten Schnitten mit dem übrigen Drüsenparenchym nicht zusammen und scheint somit ganz isoliert; an den späteren Schnitten der Serie ist aber direkt ein Zusammenhang mit dem übrigen Parenchym vorhanden. Diese Stelle soll von da, wo sie zuerst auftritt, an der Serie etwas genauer verfolgt werden, da es sich hier um das Entstehen eines ganz eigenartigen Gebildes handelt.

Schnitt 1: Im Bindegewebe liegen teils mehr runde, teils mehr längliche Zellmassen, welche infolge des helleren Protoplasmas der Zellen den Langerhansschen Zellinseln gleichen. Sie sind zum großen Teil klein und unregelmäßig begrenzt. Manchmal ist es schwer zu entscheiden, ob die Zellen ganz degenerierten des Parenchyms oder solchen einer Zellinsel entsprechen. An einer Stelle liegt im Bindegewebe eine kleine Ansammlung von Zellen mit kleinem, rundem, dunkelfarbigem Kern und wenig Protoplasma, also Rundzellen oder Granulationszellen. Schnitt 2 und 3 bieten etwa das gleiche Bild. Im 4. Schnitt ist ein Teil jener Zellmassen deutlicher nicht als Langerhanssche Zellinsel, sondern als ganz atrophische Parenchymbalken zu erkennen. Im 5. Schnitt ist dies noch deutlicher. Von Schnitt 7 an stehen an Stelle dieser ganz atrophischen Parenchymreste 10 kleine derartige Zellmassen, welche dadurch, daß ein Lumen in ihnen auftritt, sich als kleine Gänge charakterisieren. Allerdings nur 3 von diesen haben ein deutliches Lumen mit höherem Epithel, das Lumen der übrigen Gänge ist noch undeutlich, nicht scharf abgegrenzt. Durch Bindegewebe von dieser Stelle abgegrenzt, liegt hier eine andere kleine Stelle, wo ebenfalls im vermehrten Bindegewebe 3 ebensolche mit Lumen versehene Kanälchen wahrzunehmen sind. Im Schnitt 9 ist diese Stelle groß und umfaßt etwa 20 solcher Kanälchen, von denen etwa 8 ein weiteres, deutliches Lumen haben und höheres Epithel aufweisen. Jene beiden

im Schnitt 7 erwähnten Stellen sind dadurch, daß das Bindegewebe zwischen ihnen dünner geworden ist und sie nicht mehr scharf trennt, gewissermaßen zu einer geworden. Schnitt 10 weist ein ähnliches Bild auf. Es finden sich außer den Kanälchen einige größere langgestreckte Gebilde mit helleren Zellen, ganz Langerhansschen Zellinseln entsprechend. Im Schnitt 12 finden sich an Stelle von 3 kleineren Kanälchen der vorhergegangenen Schnitte ein offenbar durch Konfluenz dieser entstandener größerer gebauchter Gang. In den nächsten Schnitten werden diese Hohlräume und ihre Epithelien wieder kleiner, erhalten sich aber durch alle Schnitte hindurch. In dem oberen, zunächst abgegrenzt gewesenen Gebiete aber, wo zunächst auch solche Kanälchen und später Langerhansschen Zellinseln ähnliche Massen gelegen, findet sich von Schnitt 14 ab, im Bindegewebe gelegen, eine große kreisförmige Zellmasse von ganz eigenartigem Aussehen. Diese besteht aus lauter in Kreisform oder Schleifen angeordneten Zellen, welche ein feines Lumen umschließen. Die einzelnen Zellen gleichen durch ihr helles Protoplasma denen der Zellinseln. Sie sind aber höher, deutlich zylindrisch. Ihr Kern ist größer und an der den kleinen Lumina entgegengesetzten Seite der Zelle gelegen. In dies Gebilde ragt Bindegewebe in Form von feinen Strängen mit länglichem Kern hinein und grenzt so die einzelnen Gruppen jener Zellen in dem großen Gebilde ab. Das Ganze ist scharf gegen das umgebende Bindegewebe abgesetzt. Im Schnitt 15 werden diese bindegewebigen Septa deutlicher. In Schnitt 18 ist der ganze Körper größer geworden, einige Septa, besonders in der Mitte desselben, sehen wie zerrissen aus. Schnitt 19 ebenso. In der Mitte tritt ein großer Hohlraum auf, gefüllt mit abgestoßenen hohen Zylinderepithelien; er ist von einem feinen bindegewebigen Septum umrandet. Außen herum sind dieselben schleifenförmigen Massen wie bisher vorhanden. Das Epithel ist jetzt sehr hoch, sieht zum Teil wie geschwänzt aus. In Schnitt 21 und 22 wird dieser zentrale Hohlraum größer, die Septa werden auch an den anderen Stellen des ganzen Gebildes undeutlicher. In den Schnitten 28—31 fehlt diese Stelle leider. In Schnitt 37 erscheint jener von den Zellmassen umgebene Hohlraum in der Mitte eingeschnürt. In Schnitt 38 sind so zwei kleine runde Stellen entstanden, welche durch Bindegewebe getrennt sind und sonst der vorherigen großen gleichen. In Schnitt 39 sind weitere kleine, mit Lumen versehene runde Stellen am Rande der Gebilde abgesprengt, welche den umliegenden Kanälchen bezw. Ausführungsgängen durchaus gleichen und sich auch fernerhin nicht mehr von ihnen unterscheiden lassen. Und dann werden jene zwei Stellen immer kleiner und gleichen nur noch mittelgroßen Ausführungsgängen mit am Rande papillomatös gewucherten Epithelien und solchen in das Lumen abgestoßenen. Auch diese teilen sich dann in mehrere ebensolche kleinere und werden allmählich immer kleiner, sind aber noch nicht gänzlich bis zum Ende der Serie verschwunden.

Serie B. Das Drüsenparenchym-Bindegewebe usw. verhält sich

ebenso wie bei der ersten Serie. An einer Stelle, wo das Bindegewebe stark vermehrt ist, fand sich in den hier sehr zahlreichen Langerhansschen Zellinseln Hyalin, und zwar in Form gelbgefärbter (van Gieson-Färbung) heller Streifen, offenbar sich an die Kapillaren der Zellinseln anschließend, während sich in den Langerhansschen Zellinseln der ersten Serie kein Hyalin gefunden hatte. An einigen solchen Zellinseln im vermehrten Bindegewebe mit jenem Kanälchen läßt sich verfolgen, wie ein Teil derselben ebenfalls zu kleinen, mit Lumen versehenen Kanälchen wird, indem von einzelnen, besonders peripherisch gelegenen Schlingen der Zellinseln die mittleren Epithelien ausfallen oder vielleicht auch jene hyaline Substanz verschwindet und so nur noch die Zellen am Rand stehen bleiben, welche ein Lumen zwischen sich beherbergen, so daß auf diese Weise, ganz ähnlich wie dies bei der Serie A. aus dem Drüsenparenchym abgeleitet wurde, kleine, mit Lumen versehene Kanälchen entstehen, welche sich zu den andern hier im Bindegewebe gelegenen Kanälchen gesellen. Es ist dies an mehreren Stellen verfolgbar. An einer anderen Stelle fanden sich mitten im starkvermehrten Bindegewebe zahlreiche kleine ebensolche Kanälchen, deren Zusammenhang und Ursprung aber nicht verfolgbar ist, sowie große Langerhanssche Zellinseln.

Serie C. Auch an diesen Schnitten, welche wieder dieselben Veränderungen des Parenchyms usw. aufweisen, fanden sich viele Stellen, welche außer aus vermehrtem Bindegewebe aus teils runden, teils mehr länglichen oder unregelmäßigen sklerotisierten Langerhansschen Zellinseln und jenen kleinen unregelmäßigen Kanälchen bestehen. Ein großer Teil des Schnittes wird durch ein Gebiet eingenommen, wo das Bindegewebe besonders vermehrt ist und nur noch kleinste Reste von Parenchym, einige Langerhanssche Zellinseln und massenhaft jene Kanälchen, zum Teil mit hohem Zylinderepithel, enthält. Auch hier läßt sich wiederum der Übergang einer Langerhansschen Zellinsel in Kanälchen verfolgen. In den ersten Schnitten liegt am peripherischen Rand der Zellinseln, von den hellen Zellen der Insel umgeben, zentral eine gelbe, colloide Masse. Später findet sich an Stelle derselben ein Lumen. An einer anderen Stelle ist ohne solche Colloidbildung direkt durch Ausfall von Zellen eine solche kleine Hohlraumbildung zu verfolgen. An anderen Teilen dieses Bezirks liegen direkt neben kleinen Kanälchen im Bindegewebe ganz kleine Reste atrophischen Pankreasparenchyms, ohne eine direkte Grenze gegen die kleinen Kanälchen erkennen zu lassen. Auch in diesen Schnitten lassen sich vielfach Übergänge des Pankreasparenchyms in Langerhanssche Zellinseln verfolgen, und zwar gerade da wiederum, wo an kleinen Stellen das Bindegewebe vermehrt ist. Man sieht z. B., wie das Parenchym gewissermaßen einen Zapfen aussendet, welcher schon hellere, den Langerhansschen Zellinseln entsprechende Zellinseln aufweist, während die übrigen Zellen noch den Charakter des Parenchyms gewahrt haben. Dieser Zapfen kann allseitig vom Bindegewebe umgeben sein, mit Ausnahme der einen Stelle, wo er unmittelbar in das Drüsenparenchym über-

geht. Hyalin findet sich hier in den Zellinseln nicht. Im Bindegewebe finden sich hier und da kleine Anhäufungen von Rundzellen sowie ziemlich große Gefäße. Die kleinen Gefäße weisen eine deutlich verdickte Wand, welche fast ganz hyalin ist, hellgelbe Färbung zeigt und nur ganz vereinzelte Kerne enthält, sowie ein verengertes und unregelmäßig begrenztes Lumen auf. Manche kleinen Gefäße haben auch gar kein oder ein gerade eben angedeutetes Lumen und bestehen im übrigen nur aus jener hyalinen gelben Masse.

Serie D. Auch hier finden sich wieder eine ganze Reihe kleiner Stellen mit vermehrtem Bindegewebe, Langerhansschen Zellinseln und jenen Kanälchen. Auch hier läßt sich wiederum eine Teilung der Zellinseln und Übergang in mehrere Kanälchen mit kleinem Lumen an den Serienschnitten verfolgen. Etwa ein Dutzend solcher kleinen Stellen lassen sich beobachten, welche meist in vermehrtem Bindegewebe gelegen sind, das sich an größere Ausführungsgänge anschließt. Es fällt hierbei auf, daß selbst große derartige Kanälchen meist kein so regelmäßiges, scharf abgesetztes Zylinderepithel tragen, wie die Ausführungsgänge selbst. Auch in dieser Serie findet sich wieder eine größere Stelle, welche mehrere Gesichtsfelder (schwache Vergrößerung) einnimmt, wo sich im Bindegewebe, außer ganz atrophischen kleinen Parenchymresten, nur jene Kanälchen und Langerhansschen Zellinseln finden. Auch hier sind wieder kleine Rundzellenhaufen, zum Teil um ganz kleine zartwandige Gefäße gelegen, sowie ferner kleine Arterien mit hyalinen Wänden zu erkennen. Die Langerhansschen Zellinseln weisen auch hier, besonders zentral ihren Kapillaren folgend, kleine Massen gelbgefärbten Hyalins auf. Es liegen hier im ganzen viel mehr derartige Zellinseln als der Norm entspricht. Im hyalinen Gewebe der kleinen Gefäße finden sich vielfach kleine, feinpunktierte, blaugefärbte (Kalk-)Massen. Ein Teil der kleinen Gefäße ist fast ganz oder ganz obliteriert. Wenn sich auch an den Schnitten wieder an Stellen, wo jene Kanälchen auftreten, außer den schon beschriebenen Übergängen der Langerhansschen Zellinseln in die Kanälchen, auch Übergänge des atrophischen Drüsenparenchyms in solche verfolgen lassen, so ist doch ein solcher an vielen Stellen kein sicherer, indem hier kein direkter Übergang zu verfolgen ist, sondern eben nur an Schnitten, wo jene zuerst gelegen, in den folgenden an einzelnen Stellen eben jene kleinen Kanälchen auftreten. Besonders fällt noch eine Stelle auf, wo in vermehrtem Bindegewebe in Verbindung mit einem größeren Ausführungsgang nur noch ganz minimale Parenchymreste, einzelne wenige jener Kanälchen, im übrigen aber dicht nebeneinander 8 oder 9 zum größten Teil sehr große Langerhanssche Zellinseln gelegen sind, welche zum Teil hyaline Massen enthalten.

Serie E. An zwei Stellen fallen zunächst wieder große Massen Bindegewebe mit nur noch kleinen atrophischen Parenchymresten auf. Auch hier gehen wieder diese Parenchymreste deutlich in mit kleinen Hohlräumen versehene und ferner in Kanäle mit höherem Zylinderepithel

über. Ferner finden sich hier kleine und größere, aber auch recht große, das gewöhnliche Maß überschreitende, unregelmäßig geformte, von Bindegewebe durchsetzte Langerhanssche Zellinseln. Die Langerhansschen Zellinseln sind hier nicht hyalin, wohl aber viele kleine, mit verdickter Wand versehene, zum Teil obliterierte Gefäße. Auch hier ist wiederum eine scharfe Grenze zwischen dem atrophischen Drüsenparenchym und jenen kleinen Gängen kaum ziehbar. Durch alle Schnitte der Serie ziehen in der Mitte dieser Stelle große Gänge mit deutlich abgesetztem hohen Zylinderepithel; sie entsprechen offenbar normalen Ausführungsgängen. Also auch hier wiederum schließen sich diese Stellen an solche an. Auch hier finden sich wieder zahlreiche Übergänge des Drüsenparenchyms in Langerhanssche Zellinseln, indem ein Teil einer solchen aus mit hellem Protoplasma versehenen Zellen besteht, in die Insel aber auch, zum Teil von jenem ersterwähnten Abschnitte durch Bindegewebe begrenzt, kleine atrophische, mit dunklerem Protoplasma versehene Parenchymteile hineinragen. Ein direkter Übergang der Kanälchen in atrophisches Pankreasparenchym scheint auch hier wieder verfolgebar. Das Bindegewebe gerade an dieser Serie ist sehr reichlich vermehrt. Inmitten von solchem liegen an einigen Stellen große Langerhanssche Zellinseln isoliert. An manchen Stellen, wo im vermehrten Bindegewebe atrophische Parenchymreste, Langerhanssche Zellinseln und jene kleine Kanälchen liegen, herrscht ein derartiges Chaos, daß sich alle diese Dinge voneinander abzuleiten scheinen, was aber im einzelnen nicht mit Bestimmtheit zu verfolgen ist. Es scheint hier eben zwischen diesen drei Dingen keine scharfe Abgrenzung zu bestehen. Auch sind größere Kanälchen zu verfolgen, die aus ganz kleinen anfangen, welche dann zahlreicher werden und zu größeren konfluieren, welche dann mehrere Buchten zeigen. Ein solcher löst sich dann vielfach wieder zu kleinen Gängen auf, welche blind im Bindegewebe endigen. Wie weit es sich hier um präformierte und gewucherte Ausführungsgänge handelt, wie weit neugebildete, aus Drüsenparenchym hervorgegangene und dann sich vergrößernde und konfluierende Gänge vorliegen, läßt sich im einzelnen nicht mit Bestimmtheit sagen. An einer der schon erwähnten Hauptstellen, an denen das Bindegewebe besonders vermehrt ist und alle diese Gebilde wiederum auffallen, finden sich zunächst außer ganz atrophischen Parenchymresten nur Langerhanssche Zellinseln, später wieder solche Kanälchen, und auch hier läßt sich eine Ableitung der letzteren aus Schlingen der Zellinseln direkt verfolgen. Auch hier wieder fallen einzelne Zellen aus, so daß ein Lumen entsteht, um welches herum mäßig niedrige, etwa kubische Epithelien gelagert sind. Ein auf diese Weise entstandenes Kanälchen übt offenbar auf den noch erhaltenen Rest der Langerhansschen Zellinseln einen Druck aus, so daß dann derselbe eine an dieser Stelle eingebogene Form annimmt. Indem so mitten im Bindegewebe aus Langerhansschen Zellinseln jene Gänge auftreten, werden die Langerhansschen Zellinseln wie zersprengt, und es liegen so neben den kleinen Gängen im Bindegewebe nur noch kleine Reste



von Langerhansschen Zellinseln. Auch hier finden sich in diesem Gebiet wiederum Gänge, welche durch alle Schnitte ziehen und um welche das Bindegewebe geschichtet und derb ist, also offenbar Ausführungsgänge. An Langerhansschen Zellinseln sind, auch ohne daß in ihnen jene Kanälchen auftreten, Einschnürungen durch in sie eintretendes Bindegewebe zu beobachten. Bei den Übergängen der Langerhansschen Zellinseln in diese kleinen Kanälchen ist zu bemerken, daß vielfach solche auch dadurch vorgetäuscht werden, daß sich kleine Gänge nur an die Zellinseln anlehnen und so in folgenden Schnitten an Stellen, wo vordem noch die Langerhansschen Zellinseln selbst gelegen, erscheinen, ohne aber aus diesen hervorgegangen zu sein. Unter den kleinen Kanälchen sind diejenigen, deren Ableitung von Parenchymresten sich verfolgen läßt, überaus viel zahlreicher, als solche aus Langerhansschen Zellinseln hervorgegangene.

Serie F. Auch hier fallen wieder an einigen kleinen Stellen isolierte Langerhanssche Zellinseln inmitten des Bindegewebes auf. An vier Stellen finden sich wiederum Bindegewebe, Langerhanssche Zellinseln und jene kleinen Gänge. Langerhanssche Zellinseln finden sich auch sonst im Drüsenparenchym vielfach zum Teil vollständig unverändert, zum Teil mit etwas vermehrtem und verdicktem Bindegewebe ohne hyalin zu sein. Wohl aber sind auch hier wiederum die kleinen Gefäße hyalin, und in ihnen sowie auch in den größeren findet sich wiederum eine ziemliche Menge dunkelblau-violett gefärbten Kalks. An einigen ganz kleinen Stellen, wo das Bindegewebe besonders vermehrt ist, ist wieder ein direkter Übergang atrophischen Pankreasparenchyms in länglich gestreckte Langerhanssche Zellinseln zu beobachten. Kleine, gänzlich obliterierte, gelbe Stellen hyalinen Charakters sind an ihrer äußeren bindegewebigen Schicht, welche der Adventitia entspricht, und aus ihrer Nähe zu anderen Gefäßen, welche zwar auch hyalin sind, aber noch ein Lumen besitzen, sowie durch ihre Übergänge in solche als gänzlich obliterierte, hyaline, kleinste Gefäße zu erkennen, wodurch sich mit Bestimmtheit ausschließen läßt, daß es sich hier etwa um gänzlich hyalin gewordene Langerhanssche Zellinseln handle. An einer Stelle fanden sich im Anfang der Serie im Bindegewebe außer Langerhansschen Zellinseln wiederum jene kleinen unregelmäßigen Kanälchen und an Stelle dieser in folgenden Schnitten atrophisches Pankreasparenchym, so daß auch hier ein Übergang ersterer in letztere oder vielmehr *re vera* von letzteren in erstere anzunehmen ist. Hier, d. h. in solchen Stellen, fällt nun ferner auf, wie im Bindegewebe neben ganz atrophischen Parenchymresten größere Pankreasparenchymzellen mit mehr dunklem Protoplasma zu größeren Zellverbänden im Bindegewebe gelegen sind, welche den Eindruck erwecken, als ob es sich hier um gewuchertes Pankreasparenchym handle. Solche offenbar hypertrophischen Parenchymmassen finden sich auch an andern Stellen dieser Schnitte neben ganz atrophischen.

Auch hier liegen Langerhanssche Zellinseln, von denen sich nicht

mit Bestimmtheit entscheiden läßt, ob sie alten solchen entsprechen oder neu gebildet sind. An einer anderen Stelle läßt sich im Anfang atrophisches Parenchym und daneben jenes den Eindruck von hypertrophischem machendes feststellen, während hier in späteren Schnitten ein Gebiet entsteht, wo im Bindegewebe außer regelmäßigen, mit hohem Zylinderepithel besetzten Gängen, also Ausführungsgängen, nur Langerhanssche Zellinseln, und zwar zum Teil von auffallender Größe, gelegen sind. An einer anderen Stelle liegen im Bindegewebe außer wenigen jener undeutlichen Kanälchen, ohne das sich hier irgendwelche Drüsenparenchymreste finden, direkt nebeneinander 8—9 Langerhanssche Zellinseln, von welchen zwei ungefähr den größten normal vorkommenden entsprechen, die anderen aber in der Folge zu zwei Zellinseln konfluieren, die von einer geradezu abnormen Größe sind.

Diese Riesenzellinseln haben zwar den Bau von gewöhnlichen Langerhansschen Zellinseln im großen ganzen beibehalten. Ihre Zellen aber sind größer und zu kompakteren Massen vereint. Dazwischen liegt nur an wenigen Stellen ein derberes Bindegewebe, sonst nur ein ganz feines Reticulum. Die Zellmassen sind also im Verhältnis zum Bindegewebe mehr überwiegend als in den anderen Zellinseln. Die Zellen machen einen gewucherten Eindruck. Das Ganze erinnert an eine adenomatöse Bildung.

An einer andern Stelle liegt in einer aus mehreren Schichten bestehenden derben Kapsel ganz isoliert eine kreisrunde, außerordentlich große Zellinsel, welche den eben besprochenen insofern gleicht, als die Zellen und die ganze Insel einen gewucherten Eindruck machen. Doch enthält diese mehr Bindegewebe.

In ihrer Nähe liegt ein mittlerer Ausführungsgang in derbem Bindegewebe, in dem wieder das Parenchym geschwunden bzw. ganz atrophisch ist und sich kleine Kanälchen finden. Der Ausführungsgang hat im Anfang ein ganz normales Epithel. In folgenden Schnitten wuchert dies wieder und der größte Teil des Lumens ist mit jenen Schleifen und Zellgruppen mit Lumen, die durch ein feines Bindegewebe von einander getrennt sind, angefüllt, während das Zentrum wieder frei ist und in diesem Falle auch frei bleibt. Eine beginnende ähnliche Wucherung findet sich an einem benachbarten kleineren Gange. Diese Epithelwucherung an den Gängen gibt ganz das Bild wieder, wie es oben an einem größeren genau beschrieben wurde, nur ist sie geringer und führt nirgends zum Verschuß.

An einer Stelle sieht man in der Folge der Serie wiederum große Langerhanssche Zellinseln konfluieren und so eine ganz unregelmäßig gestaltete Langerhanssche Zellinsel, welche man auch als Riesenzellinsel bezeichnen kann, entstehen. An einer anderen Stelle fällt eine ganz unregelmäßige Gestalt auf. An ihrem einen Ende ist sie ziemlich rund, sodann kommt ein engeres, etwa als Hals zu bezeichnendes Stück und an dieses schließt sich der Rest der Insel in Form eines wieder

breiteren, aber länglichen Körpers an. Diese Form ist als durch Konfluenz von zwei Zellinseln entstanden zu verfolgen. Diese Zellinsel ebenso wie andere in der Umgebung zeigt wiederum eine mäßige Lage in Streifen den Kapillaren folgenden Hyalins. Um diese Langerhansschen Zellinseln ebenso wie in ihnen findet sich viel Bindegewebe. An einer Stelle läßt sich ein Bezirk, in welchem nur jene kleinen Kanälchen gelegen sind, in folgenden Schnitten in einen solchen verfolgen, welcher kleine solide Massen aufweist, welche infolge der Helligkeit des Protoplasmas an Langerhanssche Zellinseln erinnern. Auch außer den schon beschriebenen, besonders großen Zellinseln läßt sich an anderen Stellen eine Verschmelzung mehrerer größerer in vorhergegangenen Schnitten offenbar aus Parenchym hervorgegangener Zellinseln zu besonders großen Gebilden verfolgen, indem die sie anfänglich trennenden bindegewebigen Lamellen nach und nach verschwinden oder wenigstens teilweise verschwinden; infolgedessen sind hier die einzelnen Zellinseln nicht mehr scharf von einander geschieden, sondern nur teilweise, und das Ganze ist so zu einer Langerhansschen Zellinsel geworden; das diese ursprünglich in mehrere teilende Bindegewebe entspricht jetzt nur noch den in die eine große Langerhanssche Zellinsel hineinführenden Septen. Daß auch diese großen Langerhansschen Zellinseln ursprünglich aus Drüsenparenchym hervorgegangen sind, dafür spricht auch ein Befund, welcher sich an mehreren solcher, besonders an einer, sehr deutlich erheben ließ. Es findet sich hier nämlich im Zentrum einer großen Langerhansschen Zellinsel ein deutlicher, kleiner, von feinem Bindegewebe umgebener alter Pankreasausführungsgang mit kleinem Lumen und höherem Epithel, sowie dicht unterhalb dieses, mit ihm zusammenhängend, mitten in der Langerhansschen Zellinsel, auf einigen Schnitten wenigstens, einige Zellgruppen, welche sich durch ihre dunklere Färbung von den übrigen Langerhansschen Zellinseln unterscheiden und als Reste atrophischen Drüsenparenchyms charakterisieren. An mehreren Stellen läßt sich auch verfolgen, wie, bevor noch die Langerhansschen Zellinseln, welche hier offenbar aus dem Drüsenparenchym entstehen, vollständig fertig gebildet sind, schon das Bindegewebe in Hyalin übergeht, so daß hier also dieses hyaline Bindegewebe nicht inmitten einer vollständigen Langerhansschen Zellinsel liegt, sondern an ihrer einen Seite direkt von Zellen des Parenchyms begrenzt wird. An anderen Stellen ist das Auftreten ganz kleiner Langerhansscher Zellinseln inmitten des Pankreasparenchyms zu beobachten; auch in diesen Schnitten wieder findet sich vereinzelt an jenen an Kanälchen reichen Stellen ein Übergang von Langerhansschen Zellinseln in kleine unregelmäßige Gänge.

Serie G. Auch diese Schnittserie weist wieder kleinere und größere, zum Teil konfluierende Stellen auf, wo das Bindegewebe beträchtlich vermehrt ist und in diesem außer Langerhansschen Zellinseln und am Rand gelegenen kleinen Resten atrophischen Parenchyms nur jene Gänge vorhanden sind. Auch hier finden sich in solchen Stellen meist alte Ausführungs-

gänge, charakterisiert durch ihr höheres, scharf abgrenzbares Zylinderepithel und deutliches Lumen. Auch hier wieder besteht keine scharfe Grenze zwischen dem atrophischen Parenchym und den kleinen Gängen. Wiederum weisen Gefäße sowie die Langerhansschen Zellinseln, letztere in geringerem Maße, Hyalin auf.

Fassen wir das in den Serien dieses Falles Gefundene zusammen, so konstatieren wir zunächst die große Zahl von Langerhansschen Zellinseln. Diese besitzen ganz verschiedene Größe und Gestalt. Ein Teil von ihnen ist klein, ein anderer aber auffallend groß. Durch Konfluenz solcher — indem das sie trennende Bindegewebe ganz oder teilweise schwindet — kommt es zu ganz kolossalen Zellinseln. Außer den runden und ovalen Formen können sie auch ganz unregelmäßige besitzen, was zum Teil auf die Konfluenz von einzelnen Zellinseln zu beziehen ist. Ein großer Teil dieser Zellinseln ist offenbar aus Parenchymsubstanz hervorgegangen und gerade bei den großen ist dies der Fall. Es finden sich alle Übergänge zwischen Parenchym und Zellinseln, vielfach Zusammenhänge beider und Reste von Acinusgewebe in den letzteren. Während diese gewöhnlich im äußeren Teil der Zelleninseln gelegen sind, fällt eine solche auf, welche außen die ihr zukommenden hellen Zellen, innen aber noch Reste von Acinusgewebe aufweist. Eine andere Langerhanssche Zellinsel enthält in ihrem Zentrum noch einen kleinen Ausführungsgang, zusammenhängend mit noch einem Rest von dunklem Acinusgewebe. Die Umwandlung des atrophischen Parenchyms in Zellinseln findet sich gerade an solchen Stellen, wo das Bindegewebe stark vermehrt ist. Hier und da liegen kleine Parenchymreste neben kleinen Zellinseln und neben Übergängen zwischen beiden im Bindegewebe, während das Ganze die Form einer Zellinsel hat. Viele Langerhanssche Zellinseln sind durchaus intakt, sehr viele aber, besonders die neugebildeten, im Bindegewebe gelegenen, besitzen eine starke bindegewebige Kapsel und sind selbst stark sklerosiert. Während in manchen Gebieten die Zellinseln kein Hyalin aufweisen, enthalten andere viel den Kapillaren folgendes. Auch noch im Entstehen begriffene Zellinseln enthalten solches schon, welches also an manchen Stellen deutlich an Zellen grenzt, welche noch dem Acinus-

gewebe angehören. Die hyaline Veränderung eines Teiles der Zellinseln entspricht einer ebensolchen der kleinen im Pankreasparenchym gelegenen Gefäße, welche im übrigen bedeutende Wandverdickung, Kalkablagerung in dieser und ein ganz verengtes Lumen aufweisen. Letzteres kann auch ganz obliteriert sein, so daß hyaline Massen isoliert liegen, die man für gänzlich untergegangene Zellinseln halten könnte, die aber Gefäßen entsprechen.

Das Parenchym der Drüse weist hochgradigste Atrophie auf, in verschiedenen Gebieten und Teilen derselben aber sehr verschieden; dementsprechend ist auch das Bindegewebe in sehr verschiedenem Maße gewuchert, aber überall vermehrt, in exzessivstem Maße da, wo das Parenchym am atrophischsten ist. An solchen Stellen findet sich nun zum Teil kein Parenchym mehr, dagegen Massen kleiner Kanälchen. Ein Teil dieser hat hohes Zylinderepithel und beruht auf einer Wucherung der kleineren und mittelgroßen Ausführungsgänge; ein anderer Teil dieser leitet sich aus atrophischem Pankreasparenchym ab; es sind alle Übergänge des letzteren in kleine undeutliche Kanälchen mit niederem Epithel und undeutlichem Lumen und sodann in den Ausführungsgängen durchaus gleichende Gebilde zu verfolgen. Ein dritter Teil nun leitet sich von Langerhansschen Zellinseln ab, indem Randschlingen solcher ein Lumen bekommen, sich abspalten und so zu ebensolchen Kanälchen werden. Da an diesen Stellen auf diese Weise massenweise Kanälchen im Bindegewebe nebeneinander liegen, entstehen ganz adenomatöse Bilder. Diese Bezirke schließen sich nun fast stets an einen größeren Ausführungsgang an, von dessen Wand aus das Bindegewebe gewuchert war. Solche Stellen enthalten außer den Kanälchen und event. atrophischem Pankreasparenchym Langerhanssche Zellinseln in großer Zahl und von zum Teil außerordentlicher Größe. An einigen Stellen überwiegen diese durchaus, sodaß neben wenigen Kanälchen in der Umgebung eines Ausführungsganges fast nur Zellinseln von besonderer Größe dicht nebeneinander gelegen sind. Solche Stellen wurden nur ganz vereinzelt beobachtet; jene aus Zellinseln und vielen Kanälchen bestehenden dagegen massenweise, in jedem Schnitt viele.

An einigen solchen Stellen sowie auch sonst in dem Pankreasgewebe fallen Parenchymbezirke auf, welche neben atrophischen gelegen sind und selbst einen hypertrophischen Eindruck machen. An zwei Stellen wurden Ausführungsgänge beobachtet, deren Epithel so gewuchert war, — in einem Fall bis zum Verschuß eines solchen —, daß man von einer adenomatösen Bildung sprechen kann. Auch diese lagen an jenen bindegewebereichen Stellen.

Ferner wurden einige besonders kolossale Zellinseln beobachtet, welche zwar im ganzen den Bau von solchen wieder spiegeln, aber auch einer anscheinend adenomatösen Wucherung derselben entsprachen. Auch sie lagen in Bindegewebe.

#### Fall 2.

Herr R. Es handelt sich um eine Privatsektion.

Klinische Diagnose: Uraemie. Diabetes. Zucker war seit langer Zeit in beträchtlicher Menge nachgewiesen. Genauere Krankengeschichte nicht erhältlich.

Sektion am 12. Januar 1905.

Anatomische Diagnose: Geringe Arteriosklerose der Aorta, mäßige der Gehirn- und Coronargefäße. Starke Arteriosklerose der Niere, frische Nephritis. Dilatation des Herzens. Ausgeheilte Spitzentuberkulose links. Große, mit Käse gefüllte, von schieferig induriertem Gewebe umgebene Cavernen in der rechten Lungenspitze, mit einer Aussaat frischer Tuberkel in schieferigem Grund dicht unterhalb der Kaverne. Broncho-pneumonischer Herd in beiden Unterlappen. Weicher Milztumor. Akute Gastritis. Ganz geringe Prostata-Hypertrophie und Balkenblase. Ganz geringe Cystitis. Beide Unterschenkel amputiert. Links eine frische Naht, von Amputation herrührend. Starkes Piaoedem, mäßiger Hydrocephalus internus.

Pankreas. Langes schmales Pankreas, mäßig derb. Starke Arteriosklerose der Milzarterie.

Serie A. Atrophisches Pankreasparenchym. Die einzelnen Zellen desselben sind protoplasmaarm, klein, ebenso die Zellgruppen. Das Bindegewebe ist deutlich vermehrt, und zwar unregelmäßig. Im ganzen ist die Vermehrung des Bindegewebes eine nur mäßige, an einigen Stellen eine sehr hochgradige. Dies vermehrte Bindegewebe ist sowohl interlobulär wie interacinös gelegen. Im Bindegewebe finden sich kleine Gefäße mit verdickter Intima und hyaliner, gelbgefärbter Wandung, welche nur noch Reste von Kernen oder keine solche mehr aufweist. Die Lumina sind beträchtlich verengt und nicht zentral gelegen. Es finden sich zahlreiche kleine und größere Langerhanssche Zellinseln, besonders an solchen Stellen, wo das Bindegewebe vermehrt ist. Übergänge

des Pankreasparenchyms in unregelmäßig geformte Langerhanssche Zellinseln sind zahlreich zu beobachten. An einer Stelle, wo das Bindegewebe deutlich vermehrt ist, liegen ganz kleine Langerhanssche Zellinseln, deren Entstehung aus Pankreasparenchym direkt zu verfolgen ist. Daneben finden sich kleine ebensolche, aber durch ihre dunklere Färbung noch als Pankreasparenchym charakterisierte Zellhaufen. An mehreren Stellen lassen sich auch im vermehrten Bindegewebe wiederum jene kleinen unregelmäßigen Kanäle auffinden, welche offenbar aus Pankreasparenchymresten hervorgegangen sind, und es läßt sich hier und da direkt verfolgen, wie zwischen dem atrophischen Pankreasparenchym sich zunächst vermehrtes Bindegewebe findet und sich dann kleine Pankreaszellgruppen dadurch, daß in der Mitte an Stelle der Zellen eine gelbe Masse auftritt, welche später ausfällt, kleine Kanälchen, mit Hohlraum versehen, auftreten, welche später in ebensolche deutlichere mit größerem Lumen übergehen, die von höheren Zellen deutlich begrenzt sind. Eine Stelle, an der diese Übergänge besonders deutlich sind, soll im folgenden Schnitt für Schnitt verfolgt werden. Wir beginnen hierbei mit dem Schnitt 46 dieser Serie. Unterhalb eines Ausführungsganges strahlt von dessen dunkelrot gefärbter bindegewebiger Wandung Bindegewebe in das umliegende Parenchym, welches hier besonders atrophisch ist, aus. Zwischen den kleinen Haufen kleiner atrophischer Zellen liegt hier ein feines aber derbes bindegewebiges Gerüst. Diese Stelle schließt sich also direkt an den eingangs erwähnten Ausführungsgang an, ist etwa rund und hat etwa die Größe des Ausführungsganges mit seiner bindegewebigen Wand. Das Protoplasma einzelner jener atrophischen Pankreasparenchymzellen ist mit kleinen Vacuolen angefüllt, wie verdünnt, und zwar läßt sich dies besonders in der unteren Hälfte jener Stelle wahrnehmen. Schnitt 47: Es findet sich hier dasselbe Bild, aber in der unteren Hälfte jener Stelle, wo im vorangehenden Schnitte jene wie verdünnten Zellen gelegen, finden sich in zwei Zellgruppen die zentralen Zellen schon ausgefallen, so daß hier kleine Lumina auftreten und somit feinste, noch unregelmäßige und nicht sicher als solche erkennbare Kanälchen vorliegen. Während in manchen das Lumen doch schon ziemlich deutlich ist und sich somit das Gebilde deutlich als Kanälchen charakterisiert, weisen andere nur bei manchen Einstellungen der Mikrometerschraube ein Lumen auf, während es bei anderen Einstellungen nicht deutlich hervortritt. Die Zellen sind nicht scharf voneinander abgesetzt. Diese ganze Stelle ist nicht scharf begrenzt gegen jene, wo noch weiter oben im Schnitt sich atrophische Pankreasparenchymreste zunächst ohne Übergang in Kanälchen finden. Auch nach unten von dieser Stelle strahlt Bindegewebe weiter in umliegendes Parenchym ein. Im folgenden Schnitt (48) findet sich etwa das gleiche Bild, nur sind eine Reihe jener Lumina hier schon deutlicher geworden. Im Schnitt 49 ist das Bindegewebe dicker, breiter, jene ganze Stelle ist schärfer abgegrenzt und hat eine runde Form, aber, indem das Bindegewebe auch nach unten in umliegendes Parenchym ausstrahlt, mit

einer gewissermaßen schwanzartigen Fortsetzung. Die Stelle schließt sich, wie schon eingangs erwähnt, auch noch deutlich an jenen großen Ausführungsgang an, dazwischen liegt noch ein größeres Gefäß. An jenen beschriebenen Kanälchen wird das Lumen deutlicher. In den nächsten Schnitten 50, 51 herrscht dasselbe Bild vor, aber auch im übrigen Teile jenes Bezirks fallen in derselben Weise einzelne Zellen aus, so daß immer mehr jener kleinen atrophischen Parenchymzellenreste Lumen erhalten und so zu Kanälchen werden. In Schnitt 52 ist das Bindegewebe, welches übrigens Gefäße trägt, noch weit mehr verdickt. An Stelle des atrophischen Pankreasparenchyms finden sich fast nur noch jene kleinen Kanälchen. Dasselbe ist an Schnitt 53 und 54 zu beobachten. Schnitt 55 zeigt das Bindegewebe in Form einer deutlichen Kapsel außen um jene Stelle, dieselbe scharf gegen die Umgebung abgrenzend. Dieses Bindegewebe am Rande ist dunkler rot gefärbt, konzentrischer gestreift als das Bindegewebe im Innern jenes Bezirks. Es ähnelt somit dem derben Bindegewebe um den Ausführungsgang und geht direkt in dieses über, an der Stelle, wo jener Bezirk sich an den Ausführungsgang anschließt. Aber die beiden Kreise, von denen der eine dem Ausführungsgang, der andere jenem Bezirk entspricht, grenzen nicht mit voller Breite aneinander, sondern nur in der Mitte, während sich am Rand zwischen beiden atrophische Reste von Pankreasparenchym zu beiden Seiten dazwischen legen und so jene gewissermaßen voneinander abdrängen. In der Mitte jenes von Kanälchen durchsetzten Bezirkes konfluieren scheinbar einzelne Gänge miteinander. Gerade diese Kanälchen, aber auch viele der andern, weisen jetzt ein durchaus deutliches Lumen und höhere scharfbegrenzte Epithelien, welche diese umkleiden, auf. Im Schnitt 56 findet sich in der Mitte jenes Bezirks ein nun ganz deutlich konfluirtes größeres, vielfach ausgebuchtetes Kanälchen. Die Reste von atrophischem Pankreasparenchym, welche zwischen diesem Bezirk aus dem Ausführungsgang sich einschieben, nähern sich in der Mitte noch mehr, so daß nur an einer ganz kleinen Stelle das Bindegewebe jener Stelle direkt mit dem Bindegewebe um den Ausführungsgang zusammenhängt. Schnitt 57: Jene Kanälchen konfluieren in noch größerer Zahl. Sie enthalten (ähnlich wie die Ausführungsgänge) eine fein geronnene, gelbe, hyaline Masse als Inhalt. Schnitt 58: Dadurch, daß die Parenchymreste, welche sich zwischen dem Gang und jene vielfach beschriebene Stelle einlagern, sich in der Mitte berühren, hängt in diesem Schnitte jene Stelle nirgends direkt mit dem größeren Ausführungsgang zusammen. Jenes, inmitten des beschriebenen Bezirks gelegene, vielfach gebuchtete große Kanälchen zerfällt wieder in mehrere kleinere, welche aber immer noch ansehnliche Größe haben und ansehnliche Lumina besitzen. Schnitt 59 ebenso. Die Reste atrophischen Parenchyms, welche zwischen dem Ausführungsgang und jenem Bezirk gelegen sind, stellen noch größere Massen dar. Schnitt 60 bietet das gleiche Bild. Die Zellen jener Kanälchen sind nun ganz scharf zu begrenzen, höher geworden, und zwar ist ihre Gestalt eine kubische bis niedrig



zylindrische. Die Kerne lassen sich nur schwer von denen des umliegenden Pankreasparenchyms unterscheiden, doch erscheinen dieselben meist eine Spur größer und heller. Von den Zellen des großen Ausführungsganges unterscheiden sich die Zellen dieser kleinen Kanälchen ebenfalls wenig. Nur sind die Kerne der Ausführungsgangsepithelien etwas dunkler, die Zellen selbst höher. Schnitt 61, 62: Die Kanälchen in der Mitte jener jetzt allseitig von Bindegewebe ganz isoliert gelegenen, nicht mit dem Ausführungsgang in direkter Verbindung stehenden Stelle, weisen ein noch größeres Lumen und höheres Epithel auf, und zwar in der Mitte jener Stelle, während die Kanälchen, welche am Rand gelegen sind, ein kleines undeutliches Lumen besitzen und so wiederum ganz, zum Teil wenigstens, an atrophische Pankreasparenchymzellen erinnern. Das Bindegewebe strahlt, nach unten noch viel weiter als in den ersten Schnitten beschrieben wurde, zwischen das in der Nähe gelegene Pankreasparenchym ein, und zwar bis zu einer Stelle, wo größere Gefäße gelegen sind, in deren Bindegewebe es übergeht. Schnitt 63: Auch in der Mitte jenes Bezirkes werden die Kanälchen kleiner, die Lumina undeutlicher, die Zellen weniger scharf voneinander abgegrenzt. Dagegen tritt an den Stellen, wo, wie eben beschrieben das Bindegewebe nach unten von jenem Bezirk in umliegendes Pankreasparenchym einstrahlt, an drei Stellen die gleiche Verwandlung mit dem atrophischen Pankreasparenchym auf, wie es in jener anderen Stelle zu Beginn der Schnittserie beschrieben, wurde, d. h. durch Ausfall zentraler Zellen bekommen jene atrophischen Pankreasparenchymbalken Lumina und werden somit zu kleinen Kanälchen, welche aber noch nicht deutlich als solche erkennbar sind. In Schnitt 64, 65 finden sich ähnliche Bilder. Jene Lumina in dem oberen Bezirk verschwinden immer mehr und mehr, und während diejenigen in der Mitte noch deutlichere Lumina besitzen, liegen am Rande Zellmassen ohne Lumina, welche durchaus atrophischen Pankreasparenchymzellmassen entsprechen. In Schnitt 66 ebenso. In dem durch die Ausstrahlung des Bindegewebes nach unten entstandenen Bezirk liegen mehr undeutliche Kanälchen. In Schnitt 67, 68, 69 ist dadurch, daß an jener oberen Stelle die Lumina mehr verloren gehen, an der unteren aber solche in größerer Zahl auftreten, zwischen beiden Stellen keine scharfe Grenze mehr zu ziehen. Sie bilden zusammen vielmehr nur einen größeren ovalen Bezirk, in welchem das Bindegewebe deutlich vermehrt ist und sich teils Reste noch solider atrophischer Pankreasparenchymzellmassen, teils mit Lumina versehene kleine Kanälchen finden. In Schnitt 70 und 71 werden die Lumina in dem oberen Teil des Bezirkes noch undeutlicher und in Schnitt 72 finden sich solche überhaupt nicht mehr, so daß hier in der oberen Hälfte jenes Bezirkes sich teils das eingeschobene Parenchym, teils ganz atrophische Reste von Parenchym, in welche die Kanälchen übergegangen sind, aber ohne Lumina, vorfinden. In Schnitt 73 finden sich ebenfalls nur noch in dem unteren Teil des Bezirkes Kanälchen, welche nunmehr miteinander konfluieren. In Schnitt 74 ist durch diese Konfluenz hier ein größeres, mit höherem Epithel ver-

sehenes, vielfach ausgebuchtetes Kanälchen entstanden. In Schnitt 75, 76, 77 herrscht dasselbe Bild vor. Das Bindegewebe nimmt mehr und mehr ab, so daß sich diese Stelle besonders an ihrer oberen Hälfte nun noch weniger scharf gegen die Umgebung absetzt und weniger von dieser unterscheidet. Auch wird die Stelle besonders in ihrem oberen Teil schmaler. In Schnitt 79 ist dies noch mehr der Fall, so daß sich hier nur noch ein schmaler Streifen Bindegewebe findet, welcher von dem Ausführungsgang ausgeht und nach unten zieht, und in dessen unterer Begrenzung sich nur noch einige kleine, mit Lumina versehene Kanälchen vorfinden. Schnitt 80 bietet dasselbe Bild. Jene kleinen Lumina werden noch undeutlicher. In Schnitt 81 findet sich nur noch ein schmaler Streifen Bindegewebe. Kanälchen undeutlich, Lumina sind nicht mehr wahrzunehmen. Es liegt also nur noch eine Stelle vor, wo in besonders vermehrtem Bindegewebe sich sehr atrophisches Pankreasparenchym vorfindet. Auch in den nächsten Schnitten findet sich dasselbe. Die Bindegewebsvermehrung ist in der unteren Hälfte jener Stelle noch deutlicher, verschwindet in der oberen mehr und mehr, so daß ihr Zusammenhang mit dem Ausführungsgang nicht mehr deutlich ist, wie derselbe ja auch an den vorhergegangenen Schnitten in manchen derselben fehlte oder undeutlich war und sich nur eben aus der Serie mit Bestimmtheit ableiten ließ.

Serie B. In dieser Schnittserie findet sich das Bindegewebe auch interacinös besonders vermehrt. Wiederum finden sich an mehreren Stellen in diesem kleinere und größere Kanälchen, meist in der Nähe größerer Ausführungsgänge. Die Langerhansschen Zellinseln sind besonders zahlreich feststellbar. Es finden sich Stränge von unregelmäßiger Gestalt, welche zum Teil aus Zellen mit dunklem Protoplasma, den Parenchymzellen entsprechend, zum Teil aber auch aus helleren Zellen, wie sie den Langerhansschen Zellinseln zukommen, bestehen. Die kleinen Gefäße weisen wieder hyaline Wandungen und deutlich verengte Lumina auf. An zwei Stellen ist durch etwa 20 Schnitte hindurch die Entwicklung jener kleinen Kanälchen aus Pankreasparenchym, wie in der ersten Schnittserie beschrieben, gut zu verfolgen. Es fallen ferner in dieser Serie in größeren Mengen, aber auch sonst hier und da sich durch ihre heller braune Farbe auszeichnende Zellmassen mitten in den Acini auf, deren Protoplasma heller ist als das der Acinuszellen, aber doch braun, nicht so hell wie dasjenige der die Inseln zusammensetzenden Zellen. Diese Massen sind weit größer als ein Acinus, zeigen aber keine Struktur, keine Einteilung in Acini. Sie machen den Eindruck frisch gebildeter Zellmassen.

Serie C. Das Gesamtbild der Schnitte ist ein ähnliches. Allein das Bindegewebe ist mehr gleichmäßig vermehrt, nur an einigen Stellen in besonderem Maße, so daß sich jene mit Kanälchen versehenen Bezirke zwar auch, aber nur weniger und weniger ausgesprochen, finden. Die Langerhansschen Zellinseln sind zum Teil sehr groß, zahlreich, liegen besonders an Stellen, wo das Bindegewebe vermehrt ist und weisen selbst vermehrtes Bindegewebe auf.

Serie D. Auch in dieser Schnittserie läßt sich wiederum in der Nähe eines größeren Gefäßes derbes Bindegewebe verfolgen, inmitten dessen kleine Parenchymreste allmählich in Kanälchen übergehen, aus denen dann durch Konfluenz nach und nach größere entstehen, welche durch etwa 40 Schnitte verfolgbar sind. Im Gegensatz zur vorhergegangenen Serie ist in dieser gerade das Bindegewebe in einzelnen Gebieten besonders stark vermehrt. Es finden sich dann hier auch besonders zahlreiche große Langerhanssche Zellinseln und jene Kanälchen im Bindegewebe, letztere offenbar wieder aus atrophischem Pankreasparenchym hervorgegangen. An einer anderen Stelle, wo in der Nähe eines größeren Ausführungsganges das Bindegewebe gewuchert ist, entwickelt sich aus Pankreasparenchymresten ein so unregelmäßiges Kanälchensystem im Bindegewebe, mit vielen Ausbuchtungen und Zacken, daß auf eine größere Strecke hin hier ein besonders adenomatös aussehendes Bild entsteht, welches auch an manche Formen von Karzinom erinnert. Wie schon bemerkt, finden sich gerade in dieser Schnittserie viele Stellen, wo im vermehrten Bindegewebe das Pankreasparenchym verschwindet und jene Kanälchen auftreten; es finden sich unter diesen auch einige Stellen, wo im Bindegewebe außer den Kanälchen nur noch Langerhanssche Zellinseln, und zwar zum Teil recht große, gelegen sind. Letztere sind zum Teil von geradezu auffallender Größe. Das Bindegewebe in ihnen ist ebenfalls beträchtlich vermehrt. In denselben finden sich auch kleine Mengen von Hyalin. Die Gefäße haben ebenfalls, und zwar selbst etwas größere derselben, ganz enges Lumen und stark verdickte Wandungen.

Serie E. Zwischen dem atrophischen Pankreasparenchym findet sich in dieser Schnittserie, mehr gleichmäßig über den ganzen Schnitt verbreitet, vermehrtes Bindegewebe. In auffallenden Massen finden sich hier in den Pankreasparenchymresten zentral gelegene, wie verdünnt aussehende Zellen, und es fallen auch dieselben vollständig aus, so daß hier kleine Lumina entstehen. Nur an einigen Stellen ist das Bindegewebe etwas stärker vermehrt und hier finden sich wieder Andeutungen, aber nicht sehr ausgesprochene, von Stellen, wo zahlreiche kleine Kanälchen gelegen sind. Wiederum lassen sich die Übergänge von Pankreasparenchym in Langerhanssche Zellinseln feststellen und in manchen Langerhansschen Zellinseln finden sich noch mitten darin kleine Parenchymreste. An zwei Stellen in der Umgebung größerer Ausführungsgänge treten jene Kanälchen etwas deutlicher in die Erscheinung und hier läßt sich deren Entstehung aus Pankreasparenchymresten wiederum verfolgen.

Serie F. Auch diese Serie ähnelt, ohne Besonderheiten zu bieten, den anderen desselben Falles. Das Bindegewebe ist mehr gleichmäßig vermehrt, nur an zwei Stellen in größerem Maße, wo sich wiederum jene kleinen Kanälchen vorfinden. Die Langerhansschen Zellinseln sind wiederum zahlreich, zum Teil recht groß und sklerosiert. An einer kleinen Stelle, wo das Bindegewebe stärker vermehrt ist, ist die Ableitung der Langerhansschen Zellinseln aus Pankreasparenchym besonders deutlich

zu verfolgen. An den zwei oben erwähnten Stellen, wo das Bindegewebe besonders vermehrt ist, gehen die Gänge wiederum durch Konfluieren in größere über und verschwinden dann wieder allmählich.

Es handelt sich also um ein stark atrophisches Pankreas; dies dokumentiert sich in einer Verkleinerung der Acini wie der einzelnen Parenchymzellen, in einer geringen Schrumpfung des Kernes und in einem Hellerwerden, gewissermaßen einer Verdünnung, des Protoplasmas zahlreicher, besonders zentral gelegener Zellen. Helle Zellmassen, welche — größer als ein Acinus und mehreren solchen entsprechend — ohne besondere Struktur mitten in dem Parenchym auftreten, erwecken den Eindruck von neugebildeten, jungen Zellen. Das Bindegewebe ist der Atrophie des Parenchyms entsprechend vermehrt, in verschiedenen Gebieten der Drüse in verschiedener Menge. Da, wo das Parenchym am atrophischsten ist, ist die Bindegewebsvermehrung eine sehr starke. Dies ist besonders in der Umgebung größerer Ausführungsgänge der Fall, wobei das Bindegewebe von der bindegewebigen Wandung des Ganges seinen Ausgangspunkt nimmt. Wieder finden sich zahlreiche Tubuli an solchen Stellen, deren Ursprung aus atrophischem Drüsenparenchym zum Teil deutlich nachweisbar ist. Auch die Endigung eines Teiles dieser Kanälchen in atrophisches Parenchym ist deutlich verfolgbar. Es sind Stellen vorhanden, wo adenomatös erscheinende Bilder zahlreicher Kanälchen besonders ausgedehnt sind. An diesen Stellen liegen die Langerhansschen Zellinseln in auffallend großer Zahl. Auch sonst finden sich sehr zahlreiche solche, zum Teil von bedeutender Größe. Die Übergänge von Pankreasparenchym in die Zellinseln finden sich überaus zahlreich und besonders wieder da, wo das Bindegewebe schon vermehrt ist. Viele Zellinseln, besonders im relativ gut erhaltenen Parenchym, sind ganz normal, viele andere enthalten bedeutend vermehrtes Bindegewebe. Einige zeigen hyaline Degeneration, doch nur in geringem Maße und in wenigen Gebieten. Die kleineren Gefäße weisen deutliches Hyalin auf und zeigen verengte Lumina.

### Fall 3.

Herr L. K., 51 Jahre alt. Patient befand sich nur vom 17. März 1905 bis zum 19. März 1905 im Krankenhaus. Es liegt Akromegalie vor.

Patient war früher in einer größeren Reihe anderer Krankenhäuser gewesen. Es besteht angeblich auch seit langer Zeit Zuckerkrankheit. Vor 4 Tagen trat nun Schwellung im rechten Ellenbogengelenk auf; es besteht Fieber. Patient sucht deswegen das Krankenhaus auf. Er ist somnolent, und es bestehen zeitweilig geringe Delirien. Die Gegend des rechten Ellenbogengelenks ist spiralförmig geschwollen, etwas oedematös. Achseldrüsen nicht geschwollen. Es besteht erhebliche Milzvergrößerung. Während des zweitägigen Aufenthaltes des Patienten im Krankenhaus wurde 3,5% Zucker und  $3\frac{3}{4}\%$  Eiweiß im Urin festgestellt.

Sektion am 19. März 1905. (Dr. Niemann.)

Anatomische Diagnose: Akromegalie. Großer Tumor der Hypophysis. Riesenwuchs aller innerer Organe. Schiefriige Induration mit zentraler Verkäsung im rechten Oberlappen. Chronische Bronchitis. Weicher Milztumor. Struma colloidosa.

Das Pankreas bietet makroskopisch keinen in die Augen fallenden anormalen Befund dar.

Serie A. Auch in diesem Falle befindet sich das Drüsenparenchym wieder in atrophischem und stellenweise in stark atrophischem Zustande. Die einzelnen Zellen sind klein, ihre Grenzen verschwommen, auch die Zellgruppen sind klein. Einzelne Kerne erscheinen wie geschrumpft, die meisten Kerne aber sind ziemlich unverändert. Das Parenchym ist im ganzen dunkel gefärbt, körnig, allein an vielen Stellen auch heller. Es fallen sehr zahlreiche centroacinöse Zellen auf sowie, besonders inmitten der kleinen Acini gelegen, ganz helle Zellen, deren Protoplasma mit kleinen Vacuolen durchsetzt ist, so daß dasselbe wie verdünnt erscheint. Das Bindegewebe ist bedeutend vermehrt, jedoch an verschiedenen Stellen in durchaus quantitativ verschiedener Weise. Ebenso ist auch das Fettgewebe, und zwar auch interstitiell, an vielen Stellen sehr bedeutend vermehrt. Die ganze Drüse ist von Fettmassen reichlich durchsetzt. Gerade an Stellen nun, wo das Bindegewebe bedeutend vermehrt ist, werden Gruppen von Parenchymzellen hell und gehen offenbar in Langerhanssche Zellinseln über. Streifen Bindegewebes grenzen diese helleren Partien von den dunkleren ab, es herrscht aber eine Anordnung, welche beide zusammen als Langerhanssche Zellinseln erkennen läßt, von der also erst das Zentrum den eigentlichen Zellen der Inseln entspräche, während die Zellen der Peripherie denen der Drüsenacini durchaus gleichen. An manchen Stellen finden sich auch Gebilde, von denen sich nicht entscheiden läßt, ob es sich hier um eine große, mit zahlreichen bindegewebigen Septen versehene Langerhanssche Zellinsel handelt oder um mehrere kleine, welche dicht nebeneinander liegen und nur durch Bindegewebe voneinander geschieden sind. Auch hier finden sich Reste von Pankreasparenchym mitten in den Zellinseln. An mehreren kleinen Stellen beobachtet man bedeutend vermehrtes Bindegewebe mit nur ganz kleinen atrophischen Parenchymresten und einer Andeutung des Übergangs derselben in kleine undeutliche Kanäle mit undeutlichem Lumen. In späteren

Schnitten treten an denselben Stellen mehr und mehr deutlichere Kanälchen mit deutlicherem Lumen auf und ferner sind mit diesen zusammen in dem hier stark vermehrten Bindegewebe Langerhanssche Zellinseln gelegen, welche zum Teil eine durchaus unregelmäßige Form aufweisen und starke Vermehrung des Bindegewebes zeigen. Diese kleinen derartigen Stellen lassen sich wieder an Serienschnitten als in der Nähe von größeren Ausführungsgängen gelegen nachweisen. Das hier vermehrte Bindegewebe hängt mit dem Bindegewebe um jene Gänge zusammen. Auch an anderen Stellen fallen große, zum Teil mit vermehrtem Bindegewebe versehene Langerhanssche Zellinseln auf, welche besonders an der Peripherie Zellmassen zeigen, in welche sie kontinuierlich übergehen und welche durch ihre dunklere Färbung durchaus den Zellgruppen des umliegenden Parenchym entsprechen. Auch an einigen anderen Stellen, wo das Bindegewebe ganz besonders stark vermehrt ist, finden sich ganz besonders atrophische Reste des Parenchyms, dagegen wohl-erhaltene Langerhanssche Zellinseln sowie ganz kleine Andeutungen von mit Lumen versehenen Kanälchen. Einzelne Langerhanssche Zellinseln weisen an solchen Stellen ganz feine Massen von Hyalin auf, und zwar folgt dieses dem offenbar zu den Kapillaren gehörenden Bindegewebe, welches vermehrt im Innern der Zellinseln gelegen ist. Dieses Hyalin ist also streifenförmig angeordnet und färbt sich bei van Gieson-Färbung ausgesprochen gelb. An einer andern Stelle, wo in der Nähe eines großen Ausführungsganges in vermehrtem Bindegewebe wieder jene Kanälchen auftreten, findet sich im Bindegewebe eine kleine Ansammlung von Rundzellen mit dunkler gefärbten Kernen. Auch hier läßt sich wieder verfolgen, wie im Bindegewebe zunächst nur ganz atrophisches, wie verdünntes Parenchym besonders am Rande gelegen ist, dann Langerhanssche Zellinseln auftreten, und in den weiteren Schnitten dieses Bindegewebe keine Parenchymreste mehr, dagegen die oft beschriebenen Kanälchen und ferner Langerhanssche Zellinseln enthält. Der Übergang des Parenchyms in Kanälchen mit höheren Zellen ist deutlich zu verfolgen. Es läßt sich sehr gut auf Serienschnitten erkennen, daß diese Stelle von dem Bindegewebe um einen größeren Ausführungsgang ihren Ursprung nimmt. An einer andern kleinen Stelle in der Nähe eines größeren Gefäßes ist wiederum in den Schnitten dieser Serie das Bindegewebe besonders vermehrt und enthält Kanälchen, welche wiederum als aus Pankreasparenchym hervorgehend zu erkennen sind. Der Übergang von Pankreasparenchym in Langerhanssche Zellinseln ist an besonders vielen Stellen auffallend deutlich zu verfolgen. Hierbei fallen alle Formen des Überganges auf, und es läßt sich besonders gut verfolgen, wie diese Umwandlung besonders häufig an Stellen geschieht, wo das Bindegewebe schon vermehrt ist. Hier sind nun auch oft Stellen vorhanden, wo nicht ein Acinus direkt in eine Zellinsel übergeht oder sich in einer solchen noch Parenchymreste finden, sondern wo vielmehr das Bindegewebe mehrere dicht nebeneinander gelegene Zellgruppen trennt, von denen einige Acinuszellen, andere den hellen Zellinselzellen entsprechen,

in andern Übergänge von einem ins andere gelegen sind. Das ganze Gebiet zusammen aber entspricht an Größe und Form einer Langerhansschen Zellinsel. Es macht also ganz den Eindruck, als ob hier kleine durch Bindegewebe getrennte Acinusteile nach und nach sich in Inselgewebe transformieren und das Ganze so zu einer von vornherein stark sklerosierten, mit dicker bindegewebiger Kapsel versehenen Insel wird. Es finden sich alle Stadien. Einige kleine Gefäße haben ganz deutlich verdickte und hyaline, bei van Gieson-Färbung gelb gefärbte Wandungen sowie verengtes Lumen.

Serie B. Die Drüse, ihre Zellen und ihr Bindegewebe bieten im ganzen dasselbe Bild wie in Serie A. beschrieben. Auch sonst findet sich wieder Ähnliches. Um einen großen Ausführungsgang liegt ein großer Bezirk, welcher außer vermehrtem Bindegewebe nur Langerhanssche Zellinseln und jene Kanälchen aufweist. Dieser Bezirk reicht von einem größeren Ausführungsgang bis zu einem andern. Die Langerhansschen Zellinseln hier sind groß und enthalten wieder in der Form von Streifen geringe Mengen von Hyalin. Sie konfluieren auch, wie auf den Serienschnitten zu verfolgen, so daß es zu großen Zellinseln kommt. Auch hier finden sich wiederum Übergänge zwischen den Zellinseln und dem dunkler gefärbten Pankreasparenchym. Es ist hier ferner sehr deutlich zu beobachten, wie im Bindegewebe sich auch Langerhanssche Zellinseln in Gänge mit höherem Zylinderepithel auflösen. Besonders am Rande dieses Bezirks findet sich wiederum eine Umwandlung von Pankreasparenchym und Langerhansschen Zellinseln ineinander in der bereits beschriebenen Weise. An einer kleinen in der Nähe gelegenen Stelle finden sich im vermehrten Bindegewebe auch jene Kanälchen, deren Ursprung aus Pankreasparenchym zu verfolgen ist. Es lassen sich hier an Stellen, wo viele helle Zellen liegen, deren Natur als Langerhanssche Zellinseln aber noch nicht deutlich zu erkennen ist, ebenfalls schon geringe Massen hyalinen Bindegewebes erkennen, welche also an manchen Stellen der Zellinseln an Zellen grenzen, welche nicht den der Zellinseln, sondern solchen des Parenchyms entsprechen. Es findet sich also hier dieses Hyalin in Gebilden, welche zwar teilweise Zellen aufweisen, welche denen der Langerhansschen Zellinseln entsprechen und welche auch durch ihre bindegewebige Abteilung eine ähnliche Struktur zeigen, welche aber darum doch noch nicht Zellinseln, oder wenigstens nicht normalen Langerhansschen Zellinseln entsprechen. Es finden sich gerade in dieser Serie sehr viele Zellinseln, welche außen in direktem Übergang von dunklen Parenchymzellen umgeben sind. Die Langerhansschen Zellinseln dieser Schnitte sind zum Teil auffallend groß. An einer weiteren kleinen Stelle ist wiederum das Bindegewebe vermehrt, das Pankreasparenchym geht in kleine Gänge über. An einer kleinen isolierten Stelle ist dasselbe zu beobachten. Wiederum ist hier in den ersten Schnitten ganz atrophisches Parenchym im Bindegewebe gelegen, und es finden sich nun alle Übergänge zu den Kanälchen; neben diesen treten in den ferneren Schnitten Langer-

hanssche Zellinseln auf, welche sehr groß sind und noch Reste von Parenchym aufweisen. Es finden sich überhaupt in dieser Serie außergewöhnlich viele und zum Teil auffallend große Zellinseln. In einigen Bezirken enthalten fast alle solche mehr oder weniger Hyalin, während sich in anderen Gebieten der Schnitte in den Zellinseln keinerlei Hyalin vorfindet. Hier läßt sich auch im allgemeinen verfolgen, daß Hyalin auch in solchen Zellinseln vorhanden ist, welche zum Teil aus den hellen Zellen bestehen, zum Teil, und zwar am Rande, aber noch dunkle Parenchymzellen aufweisen.

Serie C. In dieser Schnittserie fallen wieder Stellen auf, wo lauter kleine Haufen hellerer Zellen durch Bindegewebe abgegrenzt sind, so daß das Ganze einer oder mehreren Langerhansschen Zellinseln entspricht, welche aber sehr stark sklerosiert sind. Die meisten kleinen Gefäße haben hyaline Wandungen. An einigen Stellen fällt auch eine mehr diffuse Zerstreuung von Gruppen, teils hellen Langerhansschen Zellinseln entsprechender Zellen, teils dunkler, dem Parenchym entsprechender, auf, welche voneinander durch bindegewebige Streifen geschieden sind. Die Umwandlung von Parenchym in Kanälchen und in Zellinseln läßt sich ebenso wie bei den andern Serien verfolgen.

Serie D. In diesen Schnitten sind die Zellen wiederum hochgradig atrophisch, das Bindegewebe und vor allem das Fettgewebe ist in starkem Maße vermehrt vorhanden. Die Langerhansschen Zellinseln lassen sich mit ihren Übergängen aus dem Drüsenparenchym verfolgen; sie sind zum großen Teil auffallend groß. Auch wieder jene mehr diffuse Umwandlung eines Teiles von in Bindegewebe eingeschlossenen Acinuszellgruppen in helle Zellen der Zellinseln sowie das Auftreten von feinem Hyalin ist hier zu verfolgen. An mehreren kleineren Stellen finden sich auch wieder Andeutungen von Übergängen von Parenchym in Kanälchen.

Serie E. Entspricht durchaus den in den anderen beschriebenen Verhältnissen, so daß hier nicht weiter darauf eingegangen werden soll.

Es liegt wiederum ein atrophisches Pankreas vor; die einzelnen Zellen und Zellmassen sind klein, die Kerne nur sehr gering geschrumpft. Es finden sich viele jener hellen Zellen, deren Protoplasma sich gewissermaßen verflüssigt. Centroacinare Zellen sind vermehrt vorhanden. Das Bindegewebe ist gewuchert, aber ganz ungleichmäßig, auch das Fettgewebe ist beträchtlich vermehrt; Fettzellen liegen in großer Menge in der Drüse. Im Anschluß an Ausführungsgänge ist das Bindegewebe zwischen das an solchen Stellen besonders atrophische Parenchym in außergewöhnlich großer Masse gewuchert. Hier finden sich wieder in großer Zahl jene massenhaften Kanälchen, die sich außer von älteren Ausführungsgängen deutlich zum



großen Teil von atrophischen Pankreasparenchymresten, zum Teil auch von peripherisch gelegenen Schlingen der Langerhansschen Zellinseln ableiten. Letztere sind in diesem Pankreas in großer Zahl und zum Teil von auffallender Größe vorhanden. Sie enthalten zum großen Teil vermehrtes Bindegewebe und weisen auch — aber nur an einigen Stellen — deutlich den Kapillaren folgendes Hyalin auf. Die Übergänge des Parenchyms in Zellinseln sind in diesem Fall besonders deutlich und massenhaft in allen Stadien vorhanden. Es fällt wiederum auf, daß die am häufigsten an Stellen, wo das Bindegewebe schon etwas stärker vermehrt ist, in die Erscheinung tritt. An vielen Stellen liegen im Bindegewebe, von solchem abgegrenzt, kleine Acini neben kleinen Massen mit hellen Zellen. Das Ganze wird offenbar zu einer von vornherein stark sklerotischen Zellinsel. Daneben fällt auch eine mehr diffuse Bildung zahlreicher kleiner Zellinseln auf. Auch schon bevor die Insel aus dem Parenchym ganz gebildet ist, kann Hyalin auftreten, welches so an einer Stelle noch an Acinuszellen direkt angrenzt. Durch Konfluenz von Zellinseln entstehen außergewöhnlich große solche. Jene oben erwähnten Stellen mit den Kanälchen weisen auch zahlreiche Zellinseln auf und stellenweise ferner Haufen kleiner Rundzellen.

Die Gefäße zeigen deutliche hyaline Veränderung der stark verdickten Wandungen.

#### Fall 4.

Frau K. S., 70 Jahre alt. Patientin befand sich im Krankenhaus vom 4. August bis 22. September 1903 mit der Diagnose Diabetes mellitus. Ihr Zuckergehalt schwankte während dieser Zeit zwischen 3,2—5,3‰; Eiweißgehalt war  $\frac{1}{2}$ ‰ vorhanden. Patientin sucht am 22. Mai 1905 in recht elendem Zustande wiederum die Klinik auf, ist nicht ganz klar und kann keine Angaben machen. Im Urin werden Zucker, etwas Eiweiß, kein Aceton, keine Aceton-Essigsäure, ganz spärliche Zylinder festgestellt. Nach dem objektiven Befund wird eine Unterlappenpneumonie links angenommen. Bei einer einige Stunden vor dem Exitus vorgenommenen Pleurapunktion ergibt sich Eiter, in welchem Diplokokken gefunden werden. Exitus unter den Erscheinungen des Lungenödems. Gestorben am 24. Mai 1905.

Klinische Diagnose: Diabetes. Broncho-Pneumonie. Empyem. Sektion am 26. Mai 1905.

Anatomische Diagnose: Bronchitis, Broncho-Pneumonien beider-

seits, besonders links mit Eiterherden dicht unterhalb der Pleura. Empyem (550 ccm) links. Frische fibrinöse Pleuritis rechts. Braune Atrophie des Herzens. Linke Niere mit Umgebung durch eine derbe Kapsel verwachsen. Cystitis mit kleinen Follikeln. Cysten im oberen Teil beider Ureteren und in beiden Nierenbecken. Pyelitis. Gangrän der Papillen in den Nieren. Weicher Milztumor. Cholestearin-Stein in der Gallenblase.

Pankreas: Auffallend langes, schmales Pankreas, sehr reichlich mit Fett durchsetzt, wiegt 80 gr.

Serie A. Das Pankreasparenchym ist wieder in der Weise stark atrophisch, daß sowohl die einzelnen Zellen als auch die Zellgruppen verkleinert sind und ein Teil der Zellen heller gefärbt ist; es finden sich zahlreiche centroacinöse Zellen. Das Bindegewebe ist wieder im großen ganzen sowohl interlobulär wie interacinös vermehrt, an verschiedenen Stellen der Schnitte in sehr verschieden starker Weise. Ferner ist die ganze Drüse mit reichlichem großtropfigen Fett durchsetzt. Es finden sich zahlreiche und große Langerhanssche Zellinseln, zum Teil anscheinend unverändert in vermehrtem Bindegewebe und von solchem durchsetzt. Übergänge des Parenchyms in die Zellinseln und Zusammenhänge zwischen beiden lassen sich auch hier sehr zahlreich verfolgen. In dem Fettgewebe findet sich eine Stelle, wo ganz isoliert nur größere und kleinere Langerhanssche Zellinseln gelagert sind. Die Langerhansschen Zellinseln liegen zum Teil so dicht, nur durch Streifen Bindegewebes getrennt, daß mehrere derselben zusammen wie eine Riesenzellinsel erscheinen. Das Bindegewebe in den Inseln ist nur in minimaler Weise in kernlose gelbgefärbte, also hyaline Streifen verwandelt. Es findet sich nun eine Stelle, wo fast das ganze Gesichtsfeld (mittelschwache Vergrößerung) von einer Insel, welche aus hellen Zellgruppen besteht und nur am Rande noch dunklere, den Parenchymzellen entsprechende aufweist, eingenommen wird. Diese Übergänge sind im Anfang, wo das Gebilde in der Serie auftritt, noch sehr zahlreich, später, wenn dasselbe als größerer runder Körper imponiert, weit geringer. Dieses ganze Gebilde entspricht einer riesigen Langerhansschen Zellinsel insofern, als die Zellen wohl zu kleinen Gruppen und Zügen angeordnet sind und, vom Bindegewebe getrennt, ein helles Protoplasma aufweisen. Es entspricht aber in seiner Anordnung nicht ganz einer typischen Zellinsel. In den diese Gebilde durchziehenden ganz feinen, bindegewebigen Septen lassen sich Gefäße nicht mit Sicherheit verfolgen. Oft läßt sich das Bindegewebe selbst nicht erkennen, sondern nur aus Spindelzellen erschließen. Die einzelnen Zellen des Gebildes sind etwas größer wie die des umliegenden Parenchyms und wohl auch wie die der anderen Zellinseln. Auch erscheinen die Kerne größer, völlig rund, wohl ausgebildet. Der ganze Bezirk, welcher eine ziemlich runde Gestalt hat, fällt durch seine helle Färbung sofort ins Auge und erinnert, wie eben beschrieben, gerade dadurch am meisten an eine Langerhanssche Zellinsel; es finden sich in manchen Schnitten in dem Gebilde besonders an der Peripherie auch noch ähnliche Züge von

Zellen, welche dunkler gefärbt sind und somit Parenchymzellen entsprechen. Das Ganze macht den Eindruck eines gewucherten Bezirkes, mag derselbe nun ursprünglich Parenchym oder einer Zellinsel entsprechen, oder auch ein Mittelding bzw. Übergang zwischen beiden darstellen. Es handelt sich hier also um eine hyperplastische oder adenomatöse Bildung. Ein anderer ebensolcher, aber weit kleinerer Bezirk fällt auch noch in die Augen, der noch mehr Übergänge zum Acinusgewebe zeigt und sich überhaupt nie scharf begrenzt, so daß er gewissermaßen auf einer niedrigeren Stufe stehen geblieben ist.

Serie B. Wiederum ist das Drüsenparenchym atrophisch, und es findet sich sehr viel Fettgewebe, nur mäßig viel Bindegewebe, welches nur an einigen Stellen stark vermehrt ist. Hier liegen wieder kleine Gruppen heller Zellen und Übergänge von Parenchym in undeutliche Zellinseln. An einer Stelle findet sich von Bindegewebe, welches atrophisches Pankreasparenchym durchsetzt, ausgehend, ins Fettgewebe hineinragend, derbes Bindegewebe, in welchem hier nur noch kleine Parenchymreste und ferner undeutliche Kanälchen sowie zwei größere Gefäße gelegen sind. Hierauf folgt, durch einen feinen Bindegewebsstreifen mit dieser Stelle zusammenhängend, ein anderer, ebenfalls von Fettgewebe umrahmter Bezirk, in dem das Bindegewebe ebenfalls sehr stark vermehrt ist und in dem auch undeutliche Parenchymreste erhalten sind und sonst außer Gefäßen sich wiederum nur jene kleinen Kanälchen finden, zum Teil undeutlich mit nicht scharf begrenztem Lumen, zum Teil mit höherem Epithel und deutlichem Lumen. In anderen Schnitten finden sich hier keine Drüsenparenchymreste mehr, sondern nur Langerhanssche Zellinseln, welche zum Teil groß, zum Teil klein sind, ferner jene Kanälchen und größere und kleinere Gefäße, welche hyaline Wandungen aufweisen und zum Teil fast ganz obliteriert sind. Auch an einer anderen Stelle läßt sich ein Bezirk verfolgen, welcher ziemlich isoliert im Fettgewebe liegt, in dem das stark vermehrte Bindegewebe im Anfang in den ersten Schnitten Parenchymreste und Langerhanssche Zellinseln, in den folgenden nur letztere aufweist. Auch drei andere Stellen, welche die schon so oft besprochenen Bilder durchaus ebenso zeigen, sollen hier nur kurz erwähnt werden. Die eine derselben liegt um einen größeren Ausführungsgang, eine zweite schließt sich ebenfalls an einen kleineren solchen an, die dritte liegt isoliert im Bindegewebe. An der ersten und dritten Stelle finden sich nur Langerhanssche Zellinseln, an der zweiten solche neben zahlreichen kleinen Kanälchen. Die Langerhansschen Zellinseln, welche hier isoliert im Bindegewebe liegen, zeigen auch in ihrem Innern vermehrtes Bindegewebe, sie sind zum Teil recht groß. Auch sonst finden sich im Fettgewebe noch kleine Bindegewebsinseln, welche nur Langerhanssche Zellinseln tragen.

Serie C. Es herrscht im ganzen dasselbe Bild vor. Das Bindegewebe ist stellenweise, besonders um Ausführungsgänge, stark vermehrt. Wiederum finden sich Stellen, wo nur Zellinseln vorhanden sind.

Serie D. Das Bindegewebe ist in dieser Serie an vielen Stellen sehr stark vermehrt, enthält hier zahlreiche Langerhanssche Zellinseln sowie Andeutungen von Kanälchen. An Stellen, wo das Bindegewebe ins Fettgewebe ausstrahlt, liegen zum Teil nur noch die Zellinseln. An einer Stelle im vermehrten Bindegewebe, im Anschluß an einen Ausführungsgang, finden sich wieder zahlreiche Kanälchen mit höherem Epithel, welches deutlich und scharf abgegrenzt ist, mit deutlichem Lumen und daneben Langerhanssche Zellinseln.

Serie E. Auch diese Serie weist viel Fett und Bindegewebe auf. Die Langerhansschen Zellinseln sind wieder sehr zahlreich, zum Teil groß und sklerosiert. In einem Bezirk, welcher die meisten bisher beschriebenen an Größe übertrifft, finden sich nebeneinander gelegen mehrere große, mit deutlichem Lumen versehene Gänge mit höherem Zylinderepithel, viele Kanälchen und im benachbarten vermehrten Bindegewebe zahlreiche Langerhanssche Zellinseln. Auch kleine Stellen, wo sich im derben Bindegewebe nur jene kleinen Gänge und Langerhanssche Zellinseln finden, sind mehrfach vorhanden. Ferner sind im vermehrten Bindegewebe auch Stellen zu erkennen, wo außer dem Parenchym auch die Kanälchen vollständig fehlen, das Bindegewebe also nur Langerhanssche Zellinseln aufweist. Auch im Fettgewebe finden sich, in wenig Bindegewebe eingeschlossen, ganz isoliert, dicht nebeneinander gelegen, eine große Masse von Zellinseln, welche sehr groß, zum Teil von geradezu enormer Größe sind. Ein Teil der isoliert in dem Bindegewebe gelegenen Langerhansschen Zellinseln hat ganz merkwürdige Gestalt. So z. B. eine halbmondförmige, welche sich nach der einen Seite öffnet, wo an Stelle des Restes der Zellinsel ein deutlicher Ausführungsgang vorhanden ist. Auch in diesem Schnitt findet sich wieder eine große Stelle, welche durchaus der früheren als hyperplastisch oder adenomatös bezeichneten entspricht. Das ganze Gebilde enthält wiederum etwas größere, mit größeren Kernen versehene Zellen, deren Protoplasma heller ist, so daß hierdurch wieder das Ganze an eine Langerhanssche Zellinsel erinnert. Die Struktur entspricht aber nicht ganz einer normalen Zellinsel, obwohl das ganze Gebilde durch Septen eingeteilt ist. Der ganze Körper wird zum Teil von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, an einigen Stellen aber gehen die helleren Gruppen desselben direkt in Gruppen dunkler gefärbter Parenchymzellen der Umgebung über. Die Bindegewebsstreifen, welche in das Innere dieser Gebilde ziehen, sind feine Septen mit Spindelkernen. Eben solche trennen auch am Rande stellenweise die Zellgruppen dieses adenomatösen Bezirkes von dem umgebenden Parenchym. Besonders in die Augen fällt ferner eine Stelle, wo um einen größeren Ausführungsgang im Bindegewebe kleine Kanälchen und Langerhanssche Zellinseln gelegen sind. Daneben finden sich nur noch kleine Parenchymreste, im Gegensatz zu welchen die Langerhansschen Zellinseln durch ihre Größe ganz besonders imponieren. An Stelle mehrerer solcher Zellinseln findet sich nun in den folgenden Schnitten eine einzelne, aber ganz kolossale Zellinsel, welche nur mäßig verdicktes Binde-

gewebe in ihrem Innern aufweist, das an einigen Stellen, aber nur in minimaler Ausdehnung, sich durch seine Kernlosigkeit und gelbe Farbe als hyalines charakterisiert. An der Peripherie dieses großen Bezirks finden sich mehrere kleinere Stellen, wo Parenchymreste sich zu Kanälchen umformend verfolgen lassen. In den anderen Schnitten liegt hier im vermehrten Bindegewebe nur noch ganz atrophisches Pankreasparenchym, im übrigen wieder jene Kanälchen und Langerhansschen Zellinseln, welche ganz geringe Massen von Hyalin enthalten. Auch an mehreren andern Stellen läßt sich wiederum im vermehrten Bindegewebe ein Übergang von Pankreasparenchymresten in jene kleinen Kanälchen verfolgen. Doch sind die Bezirke, wo dies am deutlichsten hervortritt, nur recht klein. Besonders zu erwähnen ist noch, daß sich in diesen Schnitten mitten im Parenchym an vielen Stellen in ganz diffuser Weise helle, in ihrer Form an die Struktur von Zellinseln durchaus erinnernde Zellmassen finden, die allseitig mit den Parenchymzellen zusammenhängen. Das Bindegewebe ist hier zwischen diesen hellen Zellzügen oft sehr sklerotisch.

Serie F. Die Schnitte entsprechen den bisher beschriebenen, nur findet sich hier weniger Fettgewebe, dagegen stark vermehrtes Bindegewebe. Das Pankreasparenchym ist besonders atrophisch. An einigen kleinen Stellen sind wiederum Übergänge desselben in einige wenige kleine Kanälchen zu beobachten, und ferner auch, um Ausführungsgänge gelegen, etwas größere Stellen, welche außer deutlicheren Kanälchen Langerhanssche Zellinseln beherbergen.

Serie G. Während diese im großen ganzen keine Besonderheiten aufweist, ist nur zu erwähnen, daß sich mitten in im Pankreasgewebe gelegenen Fettgewebe isoliert und von wenig Bindegewebe umgeben große Langerhanssche Zellinseln vorfinden, und zwar ist dies an mehreren Stellen zu sehen als Beweis, daß da, wo jetzt außer den Zellinseln nur noch Fettgewebe vorhanden ist, einst Parenchym gelegen haben muß.

Serie H. Auch hier finden sich wieder in größeren Bezirken um einen großen Ausführungsgang in vermehrtem Bindegewebe große Langerhanssche Zellinseln mit geringen hyalinen Massen im Bindegewebe; daneben sind kleine hyaline Gefäße zu bemerken. Während an einer dieser Stellen in den ersten Schnitten noch kleine Parenchymreste vorhanden waren, liegen in den folgenden die Zellinseln im Bindegewebe gänzlich isoliert. In der Umgebung eines anderen Ganges findet sich das gleiche, und hier erstrecken sich die isoliert gelegenen Zellinseln nicht nur in das vermehrte Bindegewebe, sondern sie liegen — auch ganz isoliert —, mit einer kleinen Kapsel umgeben in dem angrenzenden Fettgewebe. An einigen Stellen fallen wiederum Andeutungen jener feinen Kanälchen neben den anscheinend vermehrten und zum Teil vergrößerten, meist sklerotisierten Langerhansschen Zellinseln auf. Außer den beschriebenen Zellinseln sind auch zahlreiche, mitten im Parenchym gelegene, durchaus normale solche zu beobachten.

Wiederum liegt ein atrophisches Pankreas vor mit kleinen, aus kleinen Zellen bestehenden Zellmassen. Auch sind wieder zahlreiche centroacinöse Zellen vorhanden. Die Atrophie ist wieder sehr ungleichmäßig verteilt, und ebenso die Bindegewebsvermehrung. Auch das Fettgewebe ist beträchtlich vermehrt. Es finden sich wieder jene an Kanälchen reichen Stellen, und die Kanälchen sind zum großen Teil deutlich aus Drüsenparenchym, zum kleinen Teil auch aus Langerhansschen Zellinseln ableitbar. Die Übergänge aus dem Parenchym in die Zellinseln sind wieder deutlich, und diese Umwandlung geht häufiger in ganz diffuser Weise vor sich. Ein Teil der Zellinseln hat sehr unregelmäßige Gestalt, so z. B. eine halbmondförmige neben einem jener Kanälchen. Durch Konfluenz von Zellinseln entstehen Riesenzellinseln. Ein großer Teil derselben ist wieder sklerosiert, und viele weisen wiederum hyaline Degeneration auf. Vereinzelt liegen Zellinseln im Fettgewebe ganz isoliert als Beweis, daß hier einst Pankreasgewebe gelegen. Außer jenen an Kanälchen und Zellinseln reichen Stellen finden sich — meist auch im Anschluß an größere Ausführungsgänge — auch Stellen, wo eine größere Zahl von Zellinseln dicht nebeneinander im Bindegewebe und Fettgewebe ganz isoliert gelegen sind. Zwischen diesen ersteren und letzteren Stellen finden sich Übergänge, d. h. solche, wo nur vereinzelte Kanälchen, aber viele Zellinseln gelegen sind. Die Zellinseln sind überhaupt sehr zahlreich. Es finden sich auch viele ganz unveränderte, vor allem da, wo das Parenchym relativ gut erhalten ist.

An mehreren Stellen finden sich besonders gewucherte, den Zellinseln sehr gleichende, aber nicht ganz entsprechende, helle Zellmassen, die besonders im Anfang, wo das Gebiet noch wenig scharf abgegrenzt ist, mit dem Acinusgewebe in direktem Zusammenhang stehen. Auch später grenzen beide Teile direkt aneinander; eine bindegewebige Abtrennung besteht nie vollständig. Eine solche Stelle bleibt auf der Anfangsstufe stehen. Es liegt hier offenbar eine Art adenomatöser Bildung vor. Die kleinen Gefäße zeigen hyaline Wandung.

#### Fall 5.

Frau B. B., 67 Jahre alt. Seit einem Schlaganfall im vorigen Jahre läßt Patientin den linken Mundwinkel etwas hängen und spricht leise.

Zucker und Eiweiß ist seit langer Zeit im Urin festgestellt. Bei starker Anstrengung bekommt sie starkes Herzklopfen, in den letzten Tagen häufig Erbrechen und einmal unwillkürliches Abgehen des Urins. Aus dem Status ist hervorzuheben, daß Patientin apathisch im Bette liegt, der untere Ast des linken Facialis ist paretisch, Reflexe normal, Schmerzgefühl erhalten, Pupillen gleich groß, reagieren bei Lichteinfall und Accommodation. Häufiges Erbrechen. Alle  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  Stunden befällt ein Schwindel die Patientin, wobei sie den Kopf nach der linken Seite hängt. Der Urin enthält Eiweiß und 1,6 % Zucker. Aufnahme der Patientin in die Klinik am 26. Mai 1905. Facialislähmung wird noch deutlicher, herausgestreckte Zunge weicht nach links ab. Linkes Augenlid stets halb geschlossen, kann nicht vollkommen erhoben werden. Cornealreflex links herabgesetzt, Sprache undeutlich. Patientin wird somnolenter, Atmung unregelmäßig, Puls klein, stirbt am 4. Juni 1905. Ihr Zuckergehalt war noch zweimal festgestellt worden und betrug 1,7 und 3,7 %, ihr Eiweißgehalt schwankte zwischen  $\frac{1}{4}$  und  $1\frac{1}{4}$  ‰.

Sektion am 4. Juni 1905.

Anatomische Diagnose: Allgemeine starke Arteriosklerose. Starkes Atherom der Gehirnarterien. Blutung in die Medulla oblongata rechts und in die rechte Hemisphäre des Kleinhirns. Alte Erweichungsherde in den Großhirnganglien beiderseits. Bronchitis. Bronchopneumonien. Arteriosklerose der Coronararterien. Myokardschwielen. Arteriosklerotische Schrumpfnieren.

Pankreas. Sehr fettreiches, atrophisches Pankreas.

Serie A. Das Pankreasparenchym ist atrophisch, aber nur in geringem Maße. Immerhin fallen die einzelnen Zellen und Zellgruppen durch ihre geringere Größe im Vergleich zu solchen normaler Bauchspeicheldrüsen deutlich auf. Auch sind wieder an vielen Stellen die zentral gelegenen Parenchymzellen deutlich hell, ihr Protoplasma wie verdünnt. Das Pankreasparenchym ist mit großen Mengen von Fettgewebe durchsetzt. Bindegewebe ist nur in geringem Maße vermehrt, in hervorragender Menge nur an kleinen Stellen zu beobachten, wo auch das Parenchym besondere Zeichen von Degeneration aufweist. An einer Stelle, welche an nur einigen Schnitten zu verfolgen ist, ist das Bindegewebe um ein Gefäß besonders vermehrt, die anfänglich vorhandenen Parenchymreste verschwinden, es liegen sodann im Bindegewebe hier nur noch Kanälchen und Langerhanssche Zellinseln; sichere Übergänge sind nicht zu beobachten. In allen Schnitten finden sich zahlreiche ganz normale, mitten im Pankreasparenchym gelegene Zellinseln ohne vermehrtes Bindegewebe, aber mit deutlicher Kapsel. Auch ihre Größe entspricht der Norm, doch variiert dieselbe sehr.

Serie B. Das Parenchym weist wieder dieselben Zeichen mäßiger Degeneration auf. Es findet sich hier weniger Fettgewebe, dagegen etwas mehr Bindegewebe. Dasselbe ist sowohl zwischen als in den Lobuli vermehrt. Interacinöses Bindegewebe in großer Menge ist besonders an einigen Stellen vorhanden, an denen das Parenchym wiederum sehr atrophisch ist. Hier finden sich dann auch mehrere Gruppen hellerer

Zellen, welche Langerhansschen Zellinseln entsprechen und welche nur noch Reste von Übergängen aus Pankreasparenchym aufweisen. In einem Teile dieser Zellinseln ist ebenso wie um sie das Bindegewebe deutlich vermehrt. Es fallen auch ganz kleine Stellen auf, welche weit kleiner sind wie normale Zellinseln, aber helle, den Langerhansschen Zellinseln entsprechende Zellen aufweisen. Im Bindegewebe finden sich ferner kleine, mit verdickter hyaliner Wand versehene Gefäße. Die hier gelegenen Zellinseln enthalten kein Hyalin. Es fällt wiederum eine große Stelle um den Ausführungsgang ins Auge, an welchem das Bindegewebe besonders vermehrt ist und sich in diesem in den ersten Schnitten ganz atrophische Pankreasparenchymreste, in den folgenden neben jenen Kanälchen gelegene Langerhanssche Zellinseln beobachten lassen. Etwas weiter entfernt hiervon liegen wiederum Langerhanssche Zellinseln ganz isoliert im Bindegewebe und ebenso im Fettgewebe.

Auch sonst finden sich hier wieder, an vielen Schnitten der Serie verfolgbare, in vermehrtem Bindegewebe in der Nähe von Ausführungsgängen zahlreiche, zum Teil große, mit deutlichem Lumen versehene, zum Teil kleine Kanälchen. Diejenigen, vor allem von letzterer Art, welche am Rand der Stelle gelegen sind, gehen unmittelbar ohne scharfe Grenze in das hier gelegene Pankreasparenchym über und sind offenbar von diesem abzuleiten. In das Pankreasparenchym, welches an diese mit vermehrtem Bindegewebe versehenen Stellen angrenzt, strahlt das Bindegewebe auch leicht vermehrt hinein, und auch hier finden sich, im Parenchym gelegen, aber gerade an der Grenze der Stelle, wiederum auffallend viele Langerhanssche Zellinseln. Kleine Gefäße, welche in diesem Bezirk liegen, sind ebenfalls hyalin. An anderen Schnitten verschwindet der Ausführungsgang und an Stelle der beschriebenen Bilder liegt zum Schluß nur atrophisches Pankreasparenchym im Bindegewebe, das nicht mehr so stark vermehrt ist, in der Umgebung aber, nach dem Fettgewebe zu und in diesem, nur noch isolierte Langerhanssche Zellinseln. An solchen Schnitten wäre ohne Serien der Zusammenhang dieser isoliert gelegenen Zellinseln mit Stellen, an welchen dieselben zwar schon vermehrt, aber zudem jene Kanälchen vorhanden sind und sich event. auch noch Reste von Parenchym finden, sowie der Zusammenhang des Ganzen mit einem großen Ausführungsgang nicht mehr zu erkennen. In den übrigen Teilen der Schnitte finden sich wieder zahlreiche Langerhanssche Zellinseln, zum Teil durchaus normal, zum Teil mit leicht verdicktem Bindegewebe von der Norm entsprechender Größe, mitten im Parenchym gelegen, mit welchem die Zellinseln an einigen Stellen durch Übergänge deutlich zusammenhängen. Letztere sind auch an einigen Stellen deutlich zu verfolgen, wo das Parenchym an Fettgewebe grenzt und das Bindegewebe vermehrt ist. Ferner ist noch eine Stelle, der vorhin beschriebenen durchaus ähnelnd, zu verfolgen, wo ebenfalls um einen großen Ausführungsgang Bindegewebe in vermehrten Mengen in das umliegende Gewebe ausstrahlt; es finden sich hier nur noch ganz atrophische Parenchymreste sowie in der Nähe



des Ganges und etwas weiter von ihm entfernt größere deutliche Kanälchen mit deutlichem Lumen und etwas höherem Epithel und ferner kleinere mit weniger scharf abgrenzbaren Zellen. Auch hier finden sich wiederum am Rande Parenchymreste, welche direkt in die kleineren Gänge übergehen. Andeutungen von Bildung solcher Kanälchen finden sich auch in der Umgebung dieses Bezirks, da das in diesem Bezirk vermehrte Bindegewebe auch in das umliegende Pankreasparenchym in etwas vermehrter Weise einstrahlt.

Serie C. Im ganzen herrschen dieselben Bilder. Es findet sich viel Fett, ferner viel Bindegewebe. An einigen Stellen viele ganz unregelmäßig gestaltete Langerhanssche Zellinseln, welche außen nicht gegen das umliegende Pankreasparenchym scharf abgrenzbar sind. An zwei Stellen, von denen die eine um einen Ausführungsgang gelegen ist, finden sich wiederum im vermehrten Bindegewebe außer atrophischen Pankreasparenchymresten nur jene Kanälchen sowie Langerhanssche Zellinseln. Die in der Mitte der Zellhaufen des Pankreasparenchyms gelegenen hellen Zellen sind besonders stark vermehrt. An einer Langerhansschen Zellinsel ist es zu verfolgen, wie sich an ihrem Rande, an dem hier mit Lumen versehene Schlingen auftreten, zwei kleine Kanälchen abzweigen. An zwei Stellen finden sich, von Bindegewebe umrahmt, kleine helle, Langerhansschen Zellinseln entsprechende unregelmäßige Zellhaufen.

Serie D. Auch diese Serie bietet im großen ganzen nichts Neues. Das Bindegewebe ist stark vermehrt, die Langerhansschen Zellinseln sind zahlreich. An drei Stellen liegen im besonders vermehrten Bindegewebe nur ganz atrophische Pankreasparenchymreste sowie Kanälchen, welche deutlich aus jenen hervorgehen, und ferner sehr zahlreich Langerhanssche Zellinseln. An einer anderen Stelle sind fast nur letztere isoliert gelegen. Hier zeigt das leicht verdickte Bindegewebe in den Zellinseln zwar noch Kerne, färbt sich aber zum Unterschied von dem sonst deutlich rotgefärbten Bindegewebe (van Gieson-Färbung) leicht gelblich, so daß man diese Veränderung wohl als den allerersten Anfang und Beginn des Hyalinwerdens auffassen kann, woraus sich mit Sicherheit schließen läßt, daß es das zu den Kapillaren gehörende Bindegewebe und nicht etwa das Epithel der Langerhansschen Zellinseln ist, aus dem sich die hyalinen Massen entwickeln.

Serie E. Auch diese weist ganz genau die gleichen Bilder auf. Auch hier finden sich wieder mit ganz geringen Massen von Hyalin versehene Zellinseln, welche am Rande noch dunkle Zellmassen aufweisen.

Serie F. Die Schnitte dieser Serie lassen besonders deutliche Übergänge von Pankreasparenchym in Langerhanssche Zellinseln oder umgekehrt erkennen und bieten sonst, mit Ausnahme einer Stelle, nichts Besonderes, so daß nur diese beschrieben werden soll. Es findet sich nämlich mitten im Bindegewebe eine Stelle von besonders merkwürdigem Aussehen, und zwar zieht dieselbe durch alle Schnitte der Serie. Doch ist diese so weich und zellreich, daß sie leider in einem großen Teil

der Schnitte zerrissen ist. Trotzdem lassen sich die Besonderheiten derselben deutlich erkennen und verfolgen. In den ersten Schnitten liegen hier mitten im Bindegewebe zahlreiche große Langerhanssche Zellinseln, aus welchen in den folgenden eine besonders enorme Riesenzellinsel entsteht. Daneben nun liegt aber in den ersten Schnitten ein ganz kleines, in den folgenden sich immer mehr vergrößerndes Gebilde, welches zwar auch aus Massen heller Zellen besteht und insofern den Langerhansschen Zellinseln ähnelt, sich aber durch ihre Struktur deutlich von ihnen unterscheidet, die Zellen sind größer, vor allem höher, auch noch heller wie die der Langerhansschen Zellinseln, und liegen in größeren Massen zusammen. Dazwischen liegen Züge und vor allem dicke Knollen roten, derben, kernarmen Bindegewebes. Diese Züge von Bindegewebe sind ebenfalls viel dicker als in sonstigen Langerhansschen Zellinseln und enthalten keine Gefäße. Die einzelnen Zellen der Epithelmasse dieser Gebilde sind nicht stets scharf abgegrenzt, ihre Kerne sind anderthalb bis zweimal so groß wie die derjenigen der umliegenden Zellinseln und des umliegenden Drüsenparenchyms. Dieselben sind auch leicht heller. Das vorhin als kernarm bezeichnete Bindegewebe enthält nur einzelne Spindelzellen. Dieses ganze Gebilde beginnt in den ersten Schnitten neben den kolossal großen Zellinseln, deutlich von diesen abgesetzt, allseitig vom Bindegewebe umgeben, als kleiner runder Körper, wobei in den ersten Schnitten nur einzelne solcher Zellmassen von vielem Bindegewebe untereinander abgegrenzt sind, so daß also letzteres überwiegt. In den späteren Schnitten wird das Gebilde immer größer, bleibt aber rund und liegt, allseitig von derbem Bindegewebe umgeben, deutlich gegen die in der Nähe gelegenen Zellinseln abgegrenzt. Zwar ist in dem Gebilde, wie beschrieben, noch viel derbes Bindegewebe vorhanden, doch überwiegt jetzt die Epithelmasse in der beschriebenen Weise über jenes. In weiteren Schnitten nun aber ist dieses Gebilde nicht scharf allseitig durch Bindegewebe von der danebengelegenen, jetzt kolossalen Zellinsel abgegrenzt, sondern beide Gebilde hängen an einigen Stellen direkt miteinander zusammen, und zwar läßt sich, und vor allem an den folgenden Schnitten, immer mehr ein direkter Übergang jenes auffallenden Gebildes in die Riesenzellinsel bzw. umgekehrt verfolgen. Es besteht nämlich keine deutliche Grenze zwischen ihnen, sondern die Zellmassen des einen Gebildes gehen in diejenigen des andern über, und zwar, wenn wir von der großen Zellinsel ausgehen, indem die Zellen noch etwas heller und größer, ihre Massen breiter werden, die Kerne größer erscheinen und die Septen sich verbreitern, so daß an der Grenze direkte Übergänge bestehen und sich eine scharfe Grenze nicht ziehen läßt, während aber die großen Zellinseln, welche den Bau ziemlich normaler haben, und das davon links gelegene auffallende Gebilde sich in ihrer ausgebildeten Form sehr deutlich unterscheiden. Es wird auf diese Weise ganz offenbar, daß jener Körper aus der Zellinsel hervorgegangen ist und nur dadurch ein auffallendes eigenes Gepräge erhielt, daß die für ihn charakteristischen Epithelmassen und dann

auch das dazwischen gelegene Bindegewebe gewuchert sind, so daß man das Ganze wohl mit Recht als einen adenomatös gewordenen Teil der Riesenzellinsel bezeichnen kann.

Serie G. Hier finden sich wiederum im Bindegewebe, welches in dieser Serie stark vermehrt ist, viele helle kleine Zellmassen, welche kleinen Langerhansschen Zellgruppen ähnlich sind, sowie Andeutungen von Kanälchen in der Umgebung eines großen Ganges. An mehreren Stellen finden sich mitten im Pankreasparenchym Zellmassen, welche ein etwas helleres Protoplasma haben als die Zellen des Parenchyms, so daß diese ganzen Stellen leicht hellbraun erscheinen. Die Zellen liegen hier nun nicht in kleinen Gruppen oder Häufchen wie das Parenchym, sondern, weder von Bindegewebe noch sonst getrennt, ohne besondere Struktur in größeren Massen, welche etwa 3 oder 4 einzelnen Zellhaufen des Parenchyms entsprechen, dicht aneinander. Diese Stellen, welche allseitig direkt in Pankreasparenchym übergehen, fallen durch ihre etwas hellere, wie erwähnt, leichtbraune Färbung auf, haben aber im übrigen mit Langerhansschen Zellinseln keinerlei Ähnlichkeit, indem ihr Protoplasma doch noch weit dunkler und gekörnter ist als das der viel helleren Zellen der Zellinseln und indem diese Stellen keinerlei Anordnung zeigen, also auch in ihrer Struktur keineswegs an Langerhanssche Zellinseln erinnern. Solche Stellen fielen, ohne bisher mehr wie einmal erwähnt worden zu sein, hier und da auch an anderen Schnitten sowohl dieses Falles wie auch der vorhergegangenen Fälle auf. Ein großer Bezirk fällt in die Augen, in welchem, durch die ganze Schnittserie verfolgbar, das Bindegewebe stark vermehrt ist. Das Pankreasparenchym ist hier zu ganz kleinen Häufchen zusammengeschrumpft, welche nur aus wenigen Zellen bestehen. Die mittleren Zellen sind hier in sämtlichen Gruppen entweder ganz verdünnt oder es entstehen hier sehr zahlreiche kleine, von einer einfachen atrophischen Zellschicht umgebene Lumina, welche aber nicht scharf umrandet und undeutlich sind. Hierdurch bietet die ganze Stelle ein eigenartiges Bild, indem überall im vermehrten Bindegewebe teils ganz atrophisches Parenchym, teils alle Übergänge zu ganz kleinen Kanälchen gelegen sind, ohne aber daß irgendwo an einem Schnitte deutliche Kanälchen mit abgrenzbarem höherem Epithel entstehen. Die kleinen Gefäße auch dieser Schnittserie haben wieder verengtes Lumen und hyaline Wandungen.

Serie H. Auch in dieser Schnittserie fällt wieder ein Gebiet auf, welches sehr stark vermehrtes Bindegewebe um einen großen Ausführungsgang aufweist und wo in diesem zahlreiche Kanälchen und größere Gänge gelegen sind, während am Rande atrophisches Pankreasparenchym auffällt, mit welchem jene Gänge offenbar zusammenhängen und aus ihm hervorgehen. Auch finden sich hier zahlreiche Langerhanssche Zellinseln. Die Zahl dieser ist auch sonst in diesen Schnitten eine große. Die Gebilde selbst sind zum Teil sehr groß und deutlich, mit Pankreasparenchym zusammenhängend, nicht scharf von diesem abgrenzbar. Einige

große Langerhanssche Zellinseln zeigen ganz geringe Mengen gelben Hyalins, auch die kleinen Gefäße sind wiederum verdickt und hyalin entartet. Ferner finden sich im Rest der Schnitte kleine Stellen, wo ebenfalls im vermehrten Bindegewebe kleine Parenchymreste, deutliche Kanälchen und vermehrte Langerhanssche Zellinseln gelegen sind. Unter den letzteren fallen wieder solche von durchaus unregelmäßiger Gestalt auf. Auch diese Langerhansschen Zellinseln enthalten wieder etwas Hyalin. An einer Stelle findet sich zwischen und um zwei größere Ausführungsgänge, welche später miteinander sich vereinigen, vermehrtes Bindegewebe und wiederum in diesem nur atrophische Parenchymreste, kleine Kanälchen und Zellinseln an der Peripherie, aber da, wo das Bindegewebe an umliegendes Fettgewebe grenzt, nur noch isolierte Langerhanssche Zellinseln. In späteren Schnitten verschwinden die kleinen Kanälchen und die Pankreasparenchymreste an diesen Stellen ganz, und es bleiben hier im Bindegewebe nur noch, um einen großen Ausführungsgang gelegen, zahlreiche zum Teil länglich geformte und große Langerhanssche Zellinseln übrig. In noch weiteren Schnitten ist nur noch der Gang und um ihn, zwischen sehr atrophischem Pankreasparenchym, Bindegewebe gelegen.

Serie I. Während auch diese Schnitte im ganzen dieselben beschriebenen Bilder bieten, soll eine interessante Stelle des genaueren besprochen werden. In den ersten Schnitten findet sich in lokal vermehrtem Bindegewebe ein wie eine einfache Langerhanssche Zellinsel mit verdickter Kapsel erscheinendes Gebilde. In den nächsten Schnitten treten hier, nebeneinander gelegen, zwei einfache Zellinseln auf; sie werden größer, liegen dicht nebeneinander, nur durch derbes Bindegewebe geschieden. Nun ist aber nach der einen Seite hin noch Bindegewebe gelegen, und hier treten ebensolche Zellinseln auf. Die ganze Stelle ist nun viel größer und es liegen nun hier in der Mitte zwei sehr große Langerhanssche Zellinseln und daneben fünf kleinere, zum Teil von länglicher Gestalt, sowie einige ganz kleine Zellgruppen im Bindegewebe, welche zwar noch dunkel gefärbt sind und somit dem umliegenden Pankreasparenchym ähneln, aber mehr eine den Langerhansschen Zellinseln entsprechende Anordnung zeigen. Jene ersterwähnten größeren Langerhansschen Zellinseln, und besonders die zwei ganz großen, weichen in ihrem Aussehen von den typischen Langerhansschen Zellinseln etwas ab. Das Protoplasma der einzelnen Zelle ist zwar so hell wie das der die Zellinsel zusammensetzenden Zellen und unterscheidet sich so deutlich von dem der Pankreasparenchymzellen. Aber die Zellen sind etwas größer, besonders ihre Kerne, wie die der Zellinseln oder des Parenchyms, und vor allem sind die Zellen höher sogar zum Teil zylindrisch. Auch sind die Zellen anders geordnet, und zwar liegen sie in Häufchen oder besonders in dünnen Zügen zusammen und sind vom Bindegewebe abgetrennt. Die ganze Struktur des letzteren ist eine viel unregelmäßiger verteilte als in der typischen Langerhansschen Zellinsel. An vielen Stellen wird dasselbe auch dick, knollenartig und ist kernarm, dunkelrot. Es enthält wenig Gefäße.

In den folgenden Schnitten konfluieren die mittleren großen, an Langerhanssche Zellinseln erinnernden Gebilde nach und nach bis zu einem Riesenkörper. Am Rande von jenem sind, durch Bindegewebe getrennt, noch einige kleinere, in ihrem Aussehen den typischen Zellinseln mehr gleichende und von feinerem Bindegewebe durchsetzte Gebilde vorhanden. Die Pankreasparenchymreste am Rande verschwinden oder gehen, was nicht sicher verfolgbar ist, in die Langerhansschen Zellinseln über. Auch jene große Riesenzellinsel in der Mitte ist durch dickes, derbes Bindegewebe in zahlreiche Teile geteilt. Nach und nach verschwinden nun die den großen Körper von den kleinen trennenden Bindegewebsbalken, so daß sich eine scharfe Grenze nicht mehr ziehen läßt und nur noch ein allseitig von Bindegewebe umgebenes und in sich sehr viele bindegewebige Septen enthaltendes Riesengebilde entsteht. Dies ist schon makroskopisch durch alle diese Schnitte hindurch als heller Körper, in einer dunkelroten (van Gieson-Färbung) Kapsel gelegen, zu verfolgen und zu messen. Es ist zunächst mehr rund gestaltet und mißt 3 mm im Durchmesser; später ist seine Gestalt eine mehr ovale und seine Maße sind 4:2 mm. Die Zellen des Gebildes sind jetzt noch deutlicher als zu Beginn infolge der starken Bindegewebsentwicklung in Zügen angeordnet, oft nur in ein- bis zweifacher Schicht, wonen sich allerdings auch größere Gruppen von Zellen finden, aber doch weniger als in typischen Zellinseln. Auch die einzelnen Zellen sind groß, oft hoch, von Zylinderform; die Kerne sind ebenfalls groß. Die ehemals getrennt gewesenen Zellinseln behalten ihre den typischen Zellinseln ähnliche Struktur auch jetzt, wo sie mit jenem stärker gewucherten Teil zu einem Gebilde vereint sind, bei. Zwischen beiden Teilen ist keine scharfe Grenze, sie gehen ganz allmählich ineinander über. Nach und nach wird der Teil, welcher die besonders gewucherten Epithelien und Bindegewebe aufweist, kleiner und ist zuletzt nur noch an dem einen Rande erhalten, während der Rest von einer einfach gewucherten Zellinsel weniger abweicht. Die bindegewebige Kapsel, welche das ganze Gebilde allseitig umschloß, ist zwar noch vorhanden, aber sie ist an einigen wenigen Stellen durchbrochen, indem sich hier kleine Gruppen jener hellen Zellen aus dem großen Gebilde gewissermaßen heraus- und in das umliegende dunklere Pankreasparenchym einschieben, während umgekehrt Gruppen von Acinuszellen in das Gebilde selbst hineinragen. Es besteht hier keine scharfe Grenze gegen das Acinusgewebe hin. Es handelt sich also offenbar auch hier wieder um ein aus Langerhansschen Zellinseln hervorgegangenes, durch hyperplastische Wucherungen entstandenes adenomatöses, dem in Serie F desselben Falles entsprechendes Gebilde, welches allerdings vielleicht in letzter Instanz aus dem Pankreasparenchym selbst hervorgegangen ist. Auch in dieser Schnittserie finden sich mehrere hellbraune Stellen im Parenchym, wie sie in der vorangegangenen Schnittserie beschrieben sind.

Auch dies letzte Pankreas ist atrophisch. Die Zellen und Zellgruppen sind klein; viele zentrale Zellen sind be-

sonders hell. Das Bindegewebe ist im allgemeinen nur in geringerem Maße, an kleinen Stellen sehr hochgradig, das Fettgewebe überhaupt bedeutend vermehrt. Im besser erhaltenen Parenchym liegen zahlreiche normale Zellinseln von entsprechender Größe; andere sind leicht sklerosiert. Übergänge des Parenchyms in Zellinseln sind wieder zahlreich zu verfolgen. Ein Teil der Inseln hat zum Teil durch Konfluenz sehr bizarre Formen angenommen. In manchen Serien enthalten einige Langerhanssche Zellinseln etwas Hyalin, im ganzen nicht viel. In einer Insel sieht man Bindegewebe, welches noch Kerne hat, aber schon leicht gelbgefärbt ist, offenbar der allererste Beginn der hyalinen Degeneration, welche hier also sicher von dem zu den Kapillaren gehörenden Bindegewebe ausgeht. Es finden sich wieder im Anschluß an größere Ausführungsgänge zahlreiche Stellen mit den Zellinseln und den Kanälchen, deren Ableitung wieder die gleiche wie in den vorigen Fällen ist. In manchen Serien verschwinden an einigen Stellen die Kanälchen, so daß die Zellinseln, in Nestern isoliert gelegen, übrig bleiben. Sie scheinen manchmal ganz allein zu liegen, während Serien erst ihre Ableitung aus solchen um Ausführungsgänge gelegenen Stellen aufdecken. In einem großen Bezirk einer Serie treten in stark vermehrtem Bindegewebe sehr viele atrophische Acinusreste mit zentralem, undeutlichem Lumen auf. Im Gegensatz zu dem sonst Beobachteten bleibt die Stelle aber durch alle Schnitte hindurch auf dieser Stufe stehen und treten keine eigentlichen Kanälchen auf.

Es fanden sich an zwei Stellen durch Konfluenz Riesenzellinseln von sonst nicht beobachteter Größe. Sie haben den normalen Zellinseln sehr ähnliche, aber nicht ganz entsprechende Struktur. Ein Teil dieser geht nun eine besondere Wucherung ein, indem die Zellbalken wie die einzelnen Zellen wuchern und auch das kernarme Bindegewebe sich sehr bedeutend verdickt. Während zwischen den Riesenzellinseln und diesen Gebilden zunächst ein kontinuierlicher Übergang besteht, wächst letzteres in dem einen Falle zu einem großen, mehr selbständigen Körper aus. Auf manchen Schnitten besteht direkte Berührung zwischen ihm und benachbartem Acinusgewebe. Es

handelt sich offenbar um eine adenomatöse Wucherung von schon an und für sich kolossalen Zellinseln.

Die kleineren Gefäße weisen zum Teil wiederum hyaline Wucherungen auf. Auch jene Gruppen hellerer Zellen ohne besondere Anordnung — wahrscheinlich neu gebildete — finden sich wieder.

Überschauen wir ganz kurz diese 5 Fälle von Pankreasveränderungen bei Diabetes, so wird ihre außerordentlich große Gleichmäßigkeit und das ihnen Gemeinsame sofort in die Augen fallen.

In allen 5 Fällen handelt es sich um eine stärkere Pankreasatrophie, an den einzelnen Acini und den einzelnen Zellen erkennbar, in allen Fällen ist das Bindegewebe gewuchert, aber stets ungleichmäßig; doch entspricht seine stärkste Proliferation stets der stärksten Parenchymatrophie. Außer dem Bindegewebe ist in den 3 letzten Fällen auch das Fettgewebe gewuchert.

In allen Fällen sind die Langerhansschen Zellinseln deutlich als aus dem Acinusgewebe entstanden zu verfolgen. Es finden sich die verschiedensten Übergänge von Acinusgewebe, das gerade anfängt, helle Zellmassen in der für die Zellinseln charakteristischen Anordnung aufzuweisen, bis zu Zellinseln, welche nur noch Reste von Parenchymgewebe und kleine Ausführungsgänge — erstere meist am äußeren Rand — enthalten. Diese Umwandlung geht am stärksten in schon vermehrtem Bindegewebe vor sich. Dadurch, daß kleine, dicht nebeneinander durch derbes Bindegewebe getrennte Acinusreste sich so umwandeln, scheinen von vornherein sklerotische Zellinseln zu entstehen. Auch eine mehr diffuse Umwandlung kommt vor. Alle diese Übergänge sind im Fall 3 besonders häufig und deutlich. Die Zellinseln sind in allen 5 Fällen sehr zahlreich vorhanden und zum großen Teil von einer die Norm überschreitenden Größe; doch ist letztere sehr variabel. Sie können konfluieren — besonders in Fall 5 — und so zu kolossalen Inseln werden. Ein großer Teil der Inseln ist in allen Fällen normal, viele aber sind — besonders die allseitig von Bindegewebe umgebenen — deutlich sklerosiert. In allen 5 Fällen fand sich auch eine hyaline Degeneration der Zell-

inseln, welche aber immer nur einen Teil der Inseln ergriff und ganz ungleichmäßig verteilt war; auch von der Insel selbst war stets nur ein im allgemeinen kleiner Teil ergriffen. Der Prozeß kann auch in ihrer Bildung noch nicht fertige Zellinseln schon ergreifen. Die hyaline Degeneration betrifft in allen Fällen die Kapillaren und das Bindegewebe, nicht die Epithelien. Auch die kleineren Gefäße zeigten in allen 5 Fällen hyalin verdickte Wandung und verengtes, oft exzentrisches Lumen. Die Stellen, wo diese Gefäße und die zum Teil hyalinen Zellinseln lagen, korrespondierten öfters.

An den Stellen, wo das Bindegewebe am stärksten zwischen atrophischem Acinusgewebe gewuchert war, fanden sich große Mengen kleiner Gänge. Diese Stellen schlossen sich fast stets an mittlere Ausführungsgänge an und waren in allen Fällen und auf allen Schnitten vorhanden, fast stets recht zahlreich. Die Kanäle ließen sich zum Teil aus gewucherten Ausführungsgängen, zum Teil aus atrophischem, in die Kanäle umgebildetem Pankreasparenchym, zum Teil aus Langerhansschen Zellinselschleifen ableiten. Die vorletzt erwähnte Entstehung ist in allen Fällen deutlich zu verfolgen, die letzte vor allem in Fall 1, 3 und 4. An diesen Stellen fanden sich ferner im Gegensatz zum atrophischen Parenchym, das meist bald verschwindet, die Zellinseln nicht nur gut erhalten, sondern auch aus Acinusgewebe neugebildet, und gerade hier finden sich sehr zahlreiche und große dicht nebeneinander gelegen. An manchen Stellen verschwinden dann jene Kanälchen und es finden sich in der Umgebung eines Ausführungsganges nur noch Nester jener großen Zellinseln. Dies ist vor allen in Fall 4 und 5 zu verfolgen.

Von Besonderheiten fanden sich eine Reihe von Bildungen, welche man als adenomatöse zusammenfassen kann. Fall 1 wies an zwei Stellen derartige Wucherungen des Epithels, welches die größeren Ausführungsgänge auskleidet, auf, in einem Fall führte der Prozeß zur Obliteration des Ganges. Ferner fand sich im Fall 1 eine adenomartige Wucherung einer Langerhansschen Zellinsel. Etwas ähnliches lag in Fall 4 vor, doch unterschied sich diese adenomatöse Bildung mehr als die letzterwähnte vom Bau einer normalen Zellinsel und



es bestand direkter Zusammenhang mit dem Acinusgewebe. In Fall 5 fanden sich zwei Riesenzellinseln — durch Konfluenz entstanden — und aus diesen gingen zwei ganz veränderte, sicher als Adenome zu deutende Gebilde hervor. In Fall 1 fiel zudem neben atrophischem Acinusgewebe solches auf, welches als hypertrophisches gedeutet wurde. In den Fällen 2 und 5 wurden hellere Zellen geschildert, die auch sonst hier und da gesehen und die als junge, neugebildete Zellen angesehen wurden.

Nachdem soweit der objektive Befund der einzelnen Fälle in Beschreibung und Zusammenfassung sowie das Gemeinsame der Fälle untereinander geschildert wurde, soll nunmehr die Frage erörtert werden, was haben diese Befunde zu bedeuten, inwieweit stimmen sie mit den von anderen Autoren erhobenen überein oder weichen von ihnen ab, inwieweit ergänzen sie schon Bekanntes oder bringen Neues, und lassen Schlußfolgerungen in allgemein-pathologischer Richtung zu?

Beginnen wir mit den Langerhansschen Zellinseln. Nachdem diese 1869 von Langerhans zuerst beschrieben waren, sind sie in sehr verschiedener Weise gedeutet worden. Ich gehe hierauf nur kurz ein, und zwar hauptsächlich auf die Punkte, welche zum Verständnis der vorliegenden Fragen nötig erscheinen. Zwecks genauer historischer Orientierung sei auf die Arbeiten von Sauerbeck verwiesen, und speziell auf seine in den Ergebnissen von Lubarsch-Ostertag 1902, Abteilung II erschienene; die außerordentliche Genauigkeit und außergewöhnlich übersichtliche Statistik derselben erleichtert die Orientierung bedeutend. Die ihm zuerst aufgefallenen Zellinseln hat Langerhans, nicht wie gewöhnlich angegeben wird, für nervöse Apparate gehalten, sondern, worauf Sauerbeck mit vollem Rechte hinweist, nur an die Möglichkeit gewisser Beziehungen derselben zum Nervensystem gedacht. Ihre erste Erklärung als Lymphfollikel fanden sie durch Kühne und Lea zuerst 1876 und an dieser Ansicht wurde von Schlesinger noch 1898 festgehalten. Diese Anschauung ist anatomisch nie genügend begründet worden und hat wohl heute keinen Anhänger mehr. Der erste, welcher die Zellen der Inseln als Epithelien erkannte, war wohl Saviotti schon 1869; da er sie aber für zu Ausführungs-

gängen (zweiter Ordnung) gehörend hielt — mit denen sie außer der größeren Helligkeit des Protoplasmas verglichen mit den Parenchymzellen keinerlei Ähnlichkeit haben — so hat diese Beschreibung höchstens historischen Wert. Der erste sodann, welcher die Zellen der Langerhansschen Inseln für Epithelien hielt, welche den Pankreasepithelien nahe stehen, war, wie aus Sauerbecks Ausführungen unzweifelhaft hervorgeht, Renaut. Es bedeutet dies einen ganz erheblichen Fortschritt, denn diese Ansicht, welche eine Zeitlang gegen die Lymphfollikeltheorie nicht ankommen konnte, ist heute die allgemein herrschende und als bewiesen anzunehmen. v. Hansemann war bis vor kurzem der einzige, welcher die epitheliale Natur jener Gebilde leugnete — er leitete die Inseln vielmehr von einer Zellverdichtung des Stromas ab; neuerdings (s. Diskussion zu den Vorträgen 36 und 37 der Deutschen Path. Gesellsch. Jahrgang 1904, H. 1, S. 229) nimmt aber auch er ihre epitheliale Natur an.

Die Zellinseln bilden runde bis ovale Körper von in der Norm ziemlich regelmäßiger Gestalt und sind gewöhnlich allseitig von Parenchymgewebe umgeben. Bindegewebe kann sie zwar von diesem an vielen Stellen trennen, eine eigentliche, sie allseitig umgebende Kapsel, wie sie z. B. Massari, Jarotzky und Flint annehmen, fehlt aber nach den Untersuchungen der meisten Autoren, denen ich mich hinsichtlich des normalen Pankreas anschließen möchte. Unterschieden werden die Zellinseln vom übrigen Parenchym einmal durch ihre besondere Struktur. Diese kommt dadurch zustande, daß dieselben außerordentlich reich an Kapillaren sind, zwischen denen sich die Zellen in Balken und Gruppen ordnen. Ein zweites zum Auffinden der Inseln wichtigstes Unterscheidungsmerkmal ist, daß die Zellinseln durch ihre hellere Färbung sich vom Parenchym abheben. Bei der van Gieson-Färbung, die auch Sauerbeck, v. Hansemann und Opie empfehlen, ist dies gewöhnlich scharf ausgesprochen. Es beruht dies darauf, daß das Protoplasma der Inselzellen heller ist als das der Parenchymzellen, und zwar weil ersteres keine oder nur eine geringe Zahl von Körnchen enthält. Die Kerne der Inselzellen unterscheiden sich kaum mit Sicherheit von denen der

Parenchymzellen, wenigstens die der meisten Zellen nicht. Daneben kommen allerdings öfters in den Zellinseln besonders große und dunkle Kerne vor, auf die Sauerbeck besonderes Gewicht legt zur Erkennung der Zellinseln, die meinen Erfahrungen nach aber doch nicht konstant genug hierzu sind; ich fand sie wenigstens weit seltener als Sauerbeck, der sie auf jedem Schnitt fast in jeder Insel in der Mehrzahl fand. Die Zellinseln enthalten keine Ausführungsgänge und stehen mit den Ausführungsgängen des Parenchyms auch in keiner Verbindung, worauf zuerst v. Ebner aufmerksam machte. Auf die Feinheiten der Struktur der Inselzellen braucht hier nicht eingegangen zu werden. Es sei auf die Zusammenstellung bei Sauerbeck, ferner auf die Arbeit von Reitmann hingewiesen.

Auch die versprengten Nebenpankreas, wie sie im Magen und Dünndarm hier und da gefunden sind, können Langerhanssche Zellinseln enthalten. Letulle und Sauerbeck haben in ihren accessorischen Bauchspeicheldrüsen keine solchen finden können; im Gegensatz hierzu haben sie aber Schmidt, Reitmann (in zwei Fällen, darunter einmal in einem Meckelschen Divertikel), Albrecht (an derselben Lokalität), Cohen (in einem von einem accessorischen Pankreas abzuleitenden Adenomyom des Magens), Thorel (unter 7 Fällen nur einmal) und Wright (in einem Nebenpankreas in der Gegend des Nabels) in ihnen nachgewiesen.

Ich habe ebenfalls bei einer Sektion einen kleinen Knoten im Duodenum gefunden, der sich mikroskopisch als accessorisches Pankreas erwies. Das Pankreasgewebe lag in der Muscularis, deren Fasern es spaltete, wie es auch Reitmann und andere schildern. Die bindegewebigen Septen waren — wie fast bei allen Autoren erwähnt — in dem Nebenpankreas verbreitert; dasselbe enthielt deutliche, ganz normale Langerhanssche Zellinseln. Ein eigener Ausführungsgang ließ sich an dem Gebilde nicht mehr nachweisen.

Die sichere Erkennung der Zellinseln ist, worauf auch Sauerbeck hinweist, nicht stets eine leichte — auch nicht unter normalen Bedingungen. Wenn dieser Autor erwähnt, daß die Färbungsunterschiede bei Untersuchungen mit starker

Vergrößerung viel von ihrer Schärfe verlieren, so ist dies eine Erscheinung, die mir stets wieder und wieder aufgefallen ist. Klar und deutlich hebt sich mit schwacher Vergrößerung eine Zellinsel ab, bei Anwendung des starken Objektivs aber sind die Unterschiede an ihrer Grenze gegen das Parenchym überraschend geringe.

Aus zahlreichen vergleichend-anatomischen Arbeiten geht hervor, daß sich die Zellinseln bei allen möglichen Tieren finden — wahrscheinlich bei allen Wirbeltieren. — Ihre Zahl, Größe und Bau scheint bei verschiedenen Tierarten und vielleicht auch bei verschiedenen Tieren verschieden zu sein.

Auch beim Menschen schwanken Größe und Zahl der Inseln außerordentlich. Was die Menge derselben angeht, so habe ich schon früher, ebenso wie v. Hansemann, die Angabe Opies bestätigen können, daß der Schwanzteil der Drüse weit mehr Zellinseln enthält als der Kopfteil. Sauerbeck fand diesen Unterschied weniger regelmäßig so ausgesprochen. Auf jeden Fall ist dieser Befund — wenn er auch nicht ganz konstant ist — von Wichtigkeit für die Beurteilung der Zellinseln im pathologischen Pankreas, weil nur solche Untersuchungen wirklich einwandfrei sind, bei denen Stücke aus allen Teilen der Drüse entnommen wurden. Darauf, daß die Zahl der Zellinseln bei verschiedenen Individuen und in verschiedenen Schnitten im normalen Pankreas (Tabellen über diese finden sich bei Opie und Sauerbeck) überhaupt außerordentlich variabel ist, habe ich ebenso wie andere Untersucher schon früher hingewiesen und v. Hansemann hat diesen Punkt letztes Jahr wieder besonders betont. Die vielen widersprechenden Angaben, besonders über Befunde oder nicht Befunde der Inseln bei Tieren, erklären sich wohl auch zum Teil wenigstens durch diese Variabilität. Daß sich dies am leichtesten erklären ließe, wenn ein Übergang von Pankreasparenchymgewebe in Zellinseln oder umgekehrt anzunehmen wäre, liegt auf der Hand. Auch die geringen Unterschiede zwischen beiden, welche eine Unterscheidung im Einzelfalle erschweren können, vertragen sich mit dieser Auffassung am besten. Es sind hier zwei Fragen zu stellen, welche eng miteinander verknüpft sind; einmal, leiten sich die Inselzellen in

letzter Instanz von den Parenchymzellen ab — die Entwicklungsgeschichte muß hier die Antwort geben —, und sodann, sind die Zellinseln im postfoetalen Leben selbständige konstante Bildungen oder nicht? Auf diese zwei Punkte muß ich hier etwas genauer eingehen, weil sie eine Vorbedingung für die Erklärung meiner unter pathologischen Bedingungen gefundenen Bilder sind.

Der erste, der die Entwicklungsgeschichte des Pankreas studierte, war Laguesse. Er nimmt eine Bildung der Inseln aus dem Epithel der Pankreasanlage am Ende des zweiten Monats an. Diese Inseln sollen aber wieder untergehen. Es folgt eine neue Generation, welche sich in derselben Weise aus schon fertig ausgebildetem Pankreasgewebe bildet und schon die spätere Gestalt annimmt. Aber ebensowohl hier im foetalen Leben wie später im postfoetalen sollen diese nun stets rückgebildet und andere aus Pankreasgewebe neu gebildet werden. Ständig werden Haufen von Parenchymzellen, nachdem Gefäße in sie eingedrungen, zu Inseln, und umgekehrt gehen aus letzteren wieder Parenchymzellgruppen hervor. Laguesse spricht hier von einem „Balancement“. Dies erschien nun sehr unwahrscheinlich und ward auch von Diamare abgelehnt. Genaue vergleichende entwicklungsgeschichtliche Nachprüfungen blieben aber lange aus, so daß Sauerbeck hier noch eine Lücke empfindet. Da setzt nun aber die allerletzte Zeit ein, indem wir aus den Jahren 1903 und 1904 zwei ausgezeichnete voneinander unabhängige Arbeiten besitzen, welche an der Hand ausreichenden Materials die Entwicklung der Langerhansschen Inseln im foetalen Leben genau verfolgten und zu fast analogen Resultaten gelangten: Die Arbeiten haben gleichzeitig den Vorzug, menschliches Foetenmaterial — kein tierisches — studiert zu haben. Pearce fand bei Embryonen von etwa 47 und 53 Tagen keine Anlage der Inseln, wohl aber eine solche bei einem 73tägigen. Sie entstehen unzweifelhaft aus dem primitiven Pankreasparenchym und hängen mit diesem, im Anfang noch deutlich zusammen, und zwar finden sich die ersten Bildungen im Schwanz und Körper, während im Kopf des Pankreas noch solche fehlen. Hier treten sie erst später in derselben Bildungsweise auf,

hinken also in etwas späteren Stadien den bevorzugten Inselteilen gewissermaßen nach. Die Vascularisation der Zellmassen fand sich zuerst bei einem etwa 94tägigen Embryo. Nun verbinden Brücken die Zellinseln noch direkt mit dem Acinus. Die Trennung tritt später durch die Zellinseln umwachsendes Bindegewebe ein. Nun wachsen die Acini beträchtlich, das Bindegewebe verschwindet mehr und mehr und es liegen jetzt die Inseln mitten im Parenchym ohne Verbindung mit diesem. Ihre Vascularisation ist stärker geworden, ein feines Reticulum ist aufgetreten und die Insel ist zellreicher. Interessant war die Untersuchung syphilitischer Foeten, bei denen starke Bindegewebsentwicklung eine Atrophie des Parenchyms bewirkt und seine Entwicklung aufhält; hier wiesen die Zellinseln noch in späteren Stadien die in früheren normalen Verbindungsbrücken mit dem Parenchym auf, wie Opie dies schon vorher erwähnt hatte und Karakascheff und Störk später bestätigt haben. Ganz ähnliche Resultate hatte eine Untersuchungsreihe von Küster. Er fand in der 14. Woche die ersten Inselanlagen durch Aussprossen aus den Drüsengängen; bald werden sie von diesen getrennt, bleiben aber oft in der Nähe der Gänge liegen. Aus diesen beiden Arbeiten — und Küster spricht es direkt aus — scheint hervorzugehen, daß die Inseln, nachdem sie sich im embryonalen Leben gebildet haben, selbständige, im postfoetalen Leben an Bau und Größe sich nicht mehr verändernde oder gar neubildende Gebilde sind.

Diese Frage, ob die Inseln selbständige, vom Parenchym scharf zu trennende Dinge sind oder nicht, ist auch sonst viel diskutiert worden. Es kommen hier natürlich nur diejenigen Autoren in Betracht, welche den Bildungen einen epithelialen — nicht lymphoiden — Charakter zusprechen. Levaschew schloß aus vergleichenden Untersuchungen des Pankreas von Hungertieren und solchen, welche besonders reichliche Fütterung und Injektionen von Pilocarpin erhalten, daß die Inseln nur erschöpfte Drüsenparenchymteile seien. Er fand alle Übergänge zwischen beiden. Später sollen aus den Inseln wieder Acini entstehen. Somit ist also Levaschew der Hauptvertreter der Ansicht, daß die Zellinseln anatomisch unselbständige Gebilde darstellen. Eine ähnliche Ansicht vertraten später

Piersol, Pischinger, Orrú, Mankowski und Tschassownikow.

Ferner hält Dogiel die Inseln für degenerierte Drüsengebiete, geht also noch einen Schritt weiter. Auch die Schlußfolgerungen, welche, wie oben erwähnt, Laguesse aus seinen entwicklungsgeschichtlichen Studien zog, gehören hierher; wenn er einen ständigen Übergang von Acinuszellen zu Inseln und Rückbildung der letzteren zu ersteren im postfoetalen Leben annimmt, hält er die Inseln naturgemäß für anatomisch im höchsten Grade unselbständige Gebilde. Eine ähnliche Ansicht vertreten Curtis und Gellé.

Auf der anderen Seite nun stehen die Autoren, welche den Langerhansschen Zellinseln anatomische Selbständigkeit zuschreiben. Es ist naheliegend, daß es meistens dieselben Forscher sind, welche ihnen auch eine physiologische selbständige Bedeutung zuerkennen und daß sich in dieser Gruppe auch ganz besonders daher die Anhänger der „Inseltheorie“ des Diabetes finden, für die die anatomische und physiologische Selbständigkeit der Zellinseln ja eigentlich eine Voraussetzung ist. Renaut deutete etwas dergleichen wohl schon an, nach der kleinen historischen Abhandlung von Truhart aber ist es unzweifelhaft Claudia Ulesko, welche zuerst, und zwar schon 1883, die Zellinseln als „für sich bestehende Teile des Organes, welchen eine spezifische Tätigkeit in der Funktion der Drüse zukommt“ (nach der Übersetzung aus dem Russischen von Truhart), deutete. Andere Autoren, welche eine Selbständigkeit der Langerhansschen Zellinseln annehmen und ihnen zum Teil auch eine innere Sekretion zustehen, sind vor allem: Bizzozero und Vassale, Laguesse, Curtis und Gellé (die 3 letztgenannten Autoren nur in physiologischer Hinsicht), Jarotzky, Diamare, W. Schulze, Opie, Ssobolew, Flint, Weichselbaum und Stangl, Wright und Joslin, Herzog, Halász, Sauerbeck, Pearce, Küster, Vigliani, Gontier de la Roche usw. (vollständiges Verzeichnis s. bei Truhart). Werden von diesen Autoren, wie von Opie und Sauerbeck, auch Übergangsbilder zwischen Parenchym und Zellinseln zugegeben und sogar genau beschrieben, so sollen diese doch nicht gegen die Selbst-

ständigkeit der Inseln sprechen. Bei dem gemeinsamen Ursprunge beider Bestandteile im embryonalen Leben seien gelegentliche Übergangsbilder auch im Organ der Erwachsenen verständlich.

Bis vor einigen Jahren war somit die Auffassung der Langerhansschen Zellinseln als selbständiger Bildungen die fast allgemein angenommene, und indem sie ihrerseits den Grund legte zu der Erklärung des Diabetes als einer durch Inselveränderungen bedingten Erkrankung, schienen andererseits die pathologischen Veränderungen der Inseln, wie sie in einer Reihe von Arbeiten über Diabetes beschrieben wurden, die Selbständigkeit der Inseln erst recht zu erhärten.

In allerletzter Zeit macht sich nun auch hiergegen eine Gegenströmung geltend. Der erste war wohl M. B. Schmidt, welcher „bei schweren pathologischen Zuständen des Organs eine Neubildung von Inseln aus Drüsenacinis annehmen möchte“, wenn er auch „die Inseln der normalen Drüse für permanente Gebilde“ hält, und „namentlich nicht für fähig, sich wieder in secernierende Schläuche umzuwandeln“. Dieser Standpunkt wurde nun in der schon erwähnten Diskussion in der Pathologischen Gesellschaft zu Berlin besonders vertreten. v. Hansemann erklärte, daß er im Gegensatz zu seiner früheren Anschauung, wo er die Inseln vom Mesenchym abgeleitet und sie vom epithelialen Parenchym scharf getrennt hatte, jetzt annimmt, daß die Zellinseln sich jeden Augenblick aus dem Pankreasgewebe wieder entwickeln können. Er verwirft daher jetzt eine scharfe Trennung zwischen den Inseln und dem Parenchym. Den gleichen Standpunkt vertritt in derselben Diskussion Benda. Auch er bestreitet den Inseln direkt „eine vollständige Sonderstellung“. Ein Schüler von ihm, Böhm, hat in seiner Dissertation an der Hand von Schnittserien bei den verschiedensten Tieren stets vereinzelte Stellen gefunden, wo die Inseln mit dem Drüsenparenchym direkt zusammenhingen.

Ganz den gleichen Standpunkt vertritt in ganz klarer Weise Gutmann für das diabetische Pankreas. „Es würde somit eine Umwandlung von Drüsenparenchym in Inseln allerdings von meist pathologischer Größe und von nicht gewöhnlicher Konstitution vorliegen.“ Und einer seiner Schlußsätze



lautet: „Das eine aber scheint mir aus den Beobachtungen M. B. Schmidts und aus den mitgeteilten Befunden hervorzugehen, daß die Langerhansschen Inseln nicht die selbständigen konstanten Gebilde sind, als welche sie zurzeit wohl fast allgemein angenommen werden.“

Zu erwähnen ist noch, daß Ohlmacher in seinen auf einen anderen Punkt gerichteten Untersuchungen auch Umformung von Acinusgewebe in Zellinseln unter pathologischen Bedingungen und Dale ebensolches nach Ganzunterbindungen annimmt, worauf ich noch zurückkommen werde.

Die genaueste Arbeit nun über diesen Gegenstand stammt von Karakascheff. Er untersuchte 11 Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern und vermißte hier häufig eine scharfe Abgrenzung der Inseln von dem umgebenden Parenchym; er nimmt auch eine Umwandlung an, aber in umgekehrter Richtung, nämlich so, daß die Inseln sich in Drüsenacini umbilden. Hierdurch soll das Verschwinden vieler Inseln erklärt werden, indem die Inseln sich in einzelne kleine Bruchstücke durch eine Umbildung in Drüsenacini auflösen. Auch entwicklungsgeschichtlich sollen die Inseln keine definitiv ausgebildeten Organe darstellen, sondern Vorstadien in der Entwicklung der Drüsenacini sein. Man kann sie demnach gewissermaßen als Reservematerial betrachten, welches bei Zerstörung von Drüsenparenchym dieses zu ersetzen bestimmt ist. Also auch Karakascheff hält die Langerhansschen Zellinseln für vergängliche Bildungen ohne physiologische selbständige Bedeutung, und auch er sieht alle Übergänge zwischen Inseln und Parenchym, aber er deutet gewissermaßen die Richtung anders, indem er von Übergängen der Inseln — an deren Rand die den Acini entsprechenden Zellen auftreten sollen — zu Drüsengewebe spricht.

Hier setzen nun die vorliegenden Untersuchungen ein. Sie stimmen zunächst, wie aus vielen beschriebenen Stellen hervorgeht, mit den zuletzt besprochenen Arbeiten und Anschauungen in der Hauptsache vollständig überein. Ich habe mich am diabetischen Pankreas auf unzähligen Schnitten und vor allem an vollständigen Serien überzeugen können, daß ein Übergang zwischen Pankreasgewebe und Langerhansschen

Zellinseln etwas durchaus gewöhnliches, auf jedem Schnitte an vielen Stellen zu beobachtendes ist. Daß Trugbilder hier vorliegen — etwa eine dichte Nebeneinanderlagerung — ist mit aller Sicherheit auszuschließen. Dazu sind die Bilder zu häufig und auf Serien an vielen aufeinanderfolgenden Schnitten zu verfolgen. Es finden sich alle Übergangsbilder zwischen den beiden Hauptbestandteilen der Drüse.

Auch um ein gelegentliches Verbundenbleiben der Inseln und Acini beim Erwachsenen aus dem beiden in embryonaler Zeit gemeinsamen Ursprung, wie Opie meint, kann es sich hier nicht handeln. Auch hierzu sind die Bilder viel zu häufig und, im Sinne eines Überganges des einen Teils in den anderen, zu eindeutig.

Wie ist nun dieser Übergang zu verstehen? Wir haben gesehen, alle Autoren, welche einen solchen — besonders bei Diabetikern — beobachteten, nahmen ihn von Acini zu Inselgewebe an, Karakascheff umgekehrt. Aus meinen Beschreibungen geht nun schon hervor, daß ich ersteren Standpunkt durchaus teile. Es ist in ihnen überall der Weg von Zellinsel zu Drüsenparenchym beschrieben. Nun geht es ja hier wie bei allen Übergangsbildern, worauf besonders Ribbert (wie sein Schüler Heussi) öfters hinwies, daß dieselben mit größter Vorsicht aufzunehmen sind. Vor allem ist der Weg häufig nicht sicher feststellbar, die Übergänge an und für sich meist auch in umgekehrter Folge deutbar. Trotzdem haben mich eine Reihe von Umständen veranlaßt, meine Bilder so zu deuten, daß sich die Inseln aus dem Drüsenparenchym Neubilden. Zunächst erwecken die Bilder den Eindruck eines Übergangs in dieser Richtung. Doch kommen zu diesem mehr subjektiven Grunde auch einige objektive. Die den Acini ähnlichen Zellen in der Zellinsel sind fast stets am Rande dieser gelegen im Zusammenhang mit dem umliegenden Parenchym. Es weist dies auf eine Umwandlung des letzteren zu Inselgewebe hin. Warum sollten sonst nicht auch häufig Bilder gefunden werden, in denen bei einer neu auftretenden Umwandlung des Inselgewebes in Drüsengewebe dies noch nicht den Zusammenhang mit dem umgebenden Acinusgewebe gefunden hat, warum sollte diese Umwandlung also gerade am

Rande und nicht in der Mitte beginnen? Ferner weist in meinen Fällen wenigstens die vergrößerte Zahl von Zellinseln und vor allem ihr oft isoliertes Erhaltenbleiben, ja ihre kolossale Vergrößerung an Stellen, wo das Parenchym ganz zugrunde gegangen und nur noch Bindegewebe gelegen ist (s. weiter unten), auf eine Vergrößerung und Neubildung der Zellinseln hin und da ist bei den Übergangsbildern, die gerade an diesen Stellen besonders häufig gefunden werden, die Umbildung aus Drüsengewebe doch mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Andererseits sprechen aber gerade diese Bilder entschieden gegen den umgekehrten Weg, denn gerade hier, an den am meisten veränderten Stellen, müßten sich sonst die Inseln zuerst in Parenchymgewebe umbilden und dürften nicht gerade als das einzige erhalten bleiben. Außerdem nun befindet sich unsere Auffassung auch in völliger Übereinstimmung mit den entwicklungsgeschichtlich festgestellten Tatsachen. Deswegen bin ich oben auf diese besonders eingegangen. Wir finden in unseren Drüsen dieselben Übergänge von Acinus- in Inselgewebe, wie sie die Arbeiten von Pearce und Küster für die entwicklungsgeschichtliche Entstehung der Inseln festgestellt, dieselben Brücken, wie sie dort beschrieben sind. Aber auch dort handelt es sich um Bildung der Inseln aus Drüsengewebe, nicht umgekehrt Umbildung der ersteren zu letzterem, wie es Karakaschew annimmt. Küster z. B. bestreitet, wie oben erwähnt, diese Möglichkeit vollständig. Im Gegensatz zu Karakaschew und in Übereinstimmung mit den anderen Autoren deute ich also meine Übergangsbilder als eine Umbildung von Drüsengewebe in Langerhanssche Zellinseln. Ob sich eine solche auch physiologisch im Pankreas des Erwachsenen findet, lasse ich dahingestellt. Ich sah die Übergangsbilder zwar auch bei normalen menschlichen Bauchspeicheldrüsen, aber zu vereinzelt, um daraus sichere Schlüsse auf ihre Natur und Bedeutung zu ziehen. Die Untersuchungen Böhm's an Tierpankreasen scheinen für die Umwandlung zu sprechen. Gelegentliche Zusammenhänge werden ja auch von Opie und Sauerbeck zugegeben. Bei vereinzelt solchen Bildern wäre ja in der Tat eine Erklärung als Überbleibsel aus embryonaler Zeit möglich. Auf jeden Fall findet sich jene

Umbildung in normalen Bauchspeicheldrüsen, nie in nur annähernd solcher Zahl oder so eindeutig, wie in der Bauchspeicheldrüse unter pathologischen Bedingungen — speziell bei Diabetes. Kommt eine Neubildung der Inseln beim Erwachsenen also physiologisch überhaupt vor, so würden die Bilder beim Diabetes eine quantitativ außerordentliche Steigerung der Neubildung bedeuten, besteht eine solche physiologisch nicht, so stände ihr Auftreten im veränderten Pankreas vereinzelt da und hätte ihr deutliches Vorbild und Analogon in der entwicklungsgeschichtlichen ersten Bildung der Zellinseln. Im übrigen ist zwischen beiden Annahmen kein sehr wesentlicher Unterschied.

Sprechen also meine Bilder unbedingt für eine Umwandlung in der angenommenen Folge und ist diese auf jeden Fall die vorherrschende, so will ich auch die Möglichkeit einer Rückbildung der Zellinseln in Drüsenparenchym nicht leugnen. Hat dieselbe auch kein sicher bewiesenes Analogon in der Entwicklungsgeschichte oder unter physiologischen Bedingungen, so ist diese bei den so überaus nahen Beziehungen zwischen Drüsenparenchym und Zellinseln, wie sie aus den letzten Arbeiten und vorliegenden Untersuchungen wieder hervorgehen, doch leicht vorstellbar. Gesehen habe ich eine solche nicht, wohl aber würde die beschriebene und unten noch weiter zu besprechende Neubildung von Ausführungsgängen aus Teilen von Zellinseln einen ähnlichen Vorgang bedeuten. Größere Schwierigkeiten bereitet die Vorstellung einer Umbildung dem Verständnis auch nicht in der einen Richtung wie in der anderen. Vorkommen mag also die von Karakascheff angenommene Rückverwandlung, wenn sie mir auch nicht sehr wahrscheinlich ist und sicher wohl nur die Ausnahme bedeuten würde. Es käme dies in gewissem Sinne auf eine ähnliche Vorstellung hinaus, wie das alte, oben erwähnte „Balancement“ Laguesse's. Immerhin beständen große Unterschiede. Während Laguesse gewissermaßen einen stetigen Wechsel zwischen Acinusgewebe und Inselzellen annahm, und letztere sich ganz physiologisch im foetalen und postfoetalen Leben bald in der einen Richtung bilden, bald in der anderen rückbilden sollten, um dann wieder von neuem zu beginnen, läge hier nur eine unter pathologischen

Bedingungen stattfindende Transformation manchmal in der einen Richtung, manchmal in der anderen vor.

Auf jeden Fall wird uns diese Vorstellung am leichtesten erklären, warum in manchen Fällen von Diabetes die Langerhansschen Zellinseln sehr an Zahl und Größe verringert, ja sogar als völlig fehlend beschrieben wurden, während in anderen eine Vergrößerung und Vermehrung der Zellinseln gefunden wurde. Es würde dies also dann lediglich davon abhängen, ob in einem Falle sich die Langerhansschen Zellinseln in Drüsengewebe verwandeln — im anderen umgekehrt neue Zellinseln aus Drüsengewebe entstehen würden. Eine prinzipielle Bedeutung käme dann diesen Befunden wohl nicht zu. Damit ich es aber nochmals scharf betone, eine Umwandlung von Drüsengewebe in Inseln halte ich an der Hand meiner Präparate — der entwicklungsgeschichtlichen Entstehung derselben entsprechend — für bewiesen, eine Rückverwandlung der Inseln in Drüsengewebe halte ich für theoretisch möglich, aber nicht für sicher nachgewiesen, da sich Karakascheffs Befunde umgekehrt noch besser deuten lassen. Aber auch ohne diese Rückbildung anzunehmen, bestände zwischen den Diabetesfällen mit wenigen kleinen Zellinseln und denen mit vermehrten großen kaum ein durchgreifender prinzipieller Unterschied. Im ersten Fall sind eben die Zellinseln ebenso wie das übrige Pankreas — wie meist bei Diabetes — der Atrophie verfallen, ohne daß sie aus dem Drüsengewebe ersetzt wurden, im letzteren Falle bildeten sich bei der Atrophie des Drüsengewebes aus diesem neue Inseln.

Sehr häufig ist auch beides vereinigt, indem an manchen Stellen sich Atrophien der Zellinseln zeigen, an gewissen Stellen dagegen Wucherungen und Vermehrung derselben.

Was nun die Bildung der Zellinseln aus dem Drüsengewebe im einzelnen betrifft, so ist dieselbe in den Präparaten von allen fünf beschriebenen Fällen genau geschildert worden. Zum Teil fanden sich breite Verbindungen zwischen Zellinsel und Drüsenparenchym, zum Teil nur noch brückenartige Verbindungen zwischen ihnen, also ganz der Entwicklung der Zellinsel im embryonalen Leben entsprechend. Wir finden die Umbildung in der Weise, daß eines der beiden Hauptunter-

scheidungsmerkmale zuerst auftritt. Entweder behalten die Zellen noch die Acinusanordnung bei und ihr Protoplasma wird nur allmählich heller, während dann erst eine Strukturumwandlung unter Auftreten der zahlreichen Kapillaren erfolgt, oder umgekehrt die Strukturumbildung ist das Primäre, der dann erst die Änderung des Protoplasmas folgt. Der Zusammenhang zwischen Drüsenparenchym und Zellinsel ist nicht nur auf den einzelnen Schnitten durch ihr ineinander Übergehen deutlich wahrzunehmen, sondern auch in dem Nacheinander von Serienschnitten deutlich zu verfolgen.

Recht häufig kommt auch eine mehr diffuse Umbildung des Acinus in eine Zellinsel vor, wobei in demselben Gebiete nebeneinander zahlreiche kleine helle, den Zellen der Inseln gleichende Bezirke neben den dunklen der Acini auftreten. Doch ist es hierbei oft sehr schwer zu entscheiden, welche Zellen noch dem Parenchymgewebe — etwa einem degenerierten oder in Degeneration begriffenen —, welche einer werdenden Zellinsel angehören. Besonders zu betonen ist nun, daß sich diese Umwandlung des Parenchyms in die Zellinseln — und dies scheinen mir die anderen Autoren, besonders Karakascheff, nicht in derselben Weise beobachtet oder wenigstens nicht genügend hervorgehoben zu haben — gerade an solchen Stellen in hervorragendem Maße findet, wo das Bindegewebe besonders vermehrt ist. Sehr häufig ist dies in der Nachbarschaft von Ausführungsgängen der Fall. Auch dies sind Bilder, wie sie der entwicklungsgeschichtlichen Bildung der Zellinseln entsprechen. Allseitig ist die Insel von Bindegewebe umgeben, nur Brücken zeigen noch ihren Zusammenhang mit dem Pankreasparenchym. Doch kann auch eine Zellinsel zugleich mit dem sich in sie umbildenden Pankreasgewebe von Bindegewebe umrahmt sein. Hierbei fällt nun noch eine besondere Art der Entstehung von Zellinseln auf. Es finden sich nämlich nebeneinander, durch derbe Bindegewebszüge mit Gefäßchen getrennt, kleine Stellen, welche teils noch dunkle Acinuszellen, teils Zellen mit hellem Kern ohne besondere Struktur enthalten, während dies ganze Gebiet zusammen etwa einer mittelgroßen Zellinsel entspricht. Karakascheff beschreibt dieselben Bilder, deutet sie aber seiner

Auffassung entsprechend als eine Auflösung der Insel in einzelne isolierte Teile, wobei diese zu Drüsenacini sich umbilden. Ich nehme auch hier den umgekehrten Entwicklungsgang an und habe den Eindruck, daß hier kleine Acinusteile von Bindegewebe abgetrennt werden, daß nun diese Zellen sich in Inselzellen verwandeln und so das Ganze zu einer Langerhansschen Zellinsel wird, wobei die Struktur durch das wuchernde Bindegewebe gegeben wird. Es wäre dies eine weitere etwas andere Art der Entstehung einer Langerhansschen Zellinsel aus Pankreasgewebe, wobei eine Zellinsel entsteht, deren bindegewebiges Gerüst von vornherein stark vermehrt ist. Daß etwas ähnliches mit der hyalinen Degeneration möglich ist, wird später beschrieben werden. Im übrigen weist auch ein großer Teil der übrigen, besonders der neugebildeten Zellinseln eine Vermehrung ihres bindegewebigen Gerüsts auf; es ist dies leicht verständlich im Hinblick auf die allgemeine Sklerose des Pankreas und die besonders starke an den Stellen, wo sich gerade neue Zellinseln bilden.

Außer den Übergängen zwischen Zellinseln und Drüsenparenchym finden sich nun auch sehr viele fertige Zellinseln, welche — meist am Rand — noch Reste von Drüsenparenchym enthalten. In seltenen Fällen kann solches auch, von den Zellen der Insel umgeben, mehr in ihrem Innern gelegen sein. Auch können sich noch kleine Ausführungsgänge in diesen Parenchymresten mitten in der Insel erhalten finden. Ich deute dieselben nicht wie Karakascheff als eine Neubildung, sondern als Reste des alten Parenchyms, aus dem die Inseln hervorgegangen; Böhm fand sie übrigens vereinzelt auch bei normalen Tieren. Diese kleinen Ausführungsgänge haben alle Charakteristika von alten solchen: ein deutliches Lumen, höheres Epithel, dunkle Kerne. Im Gegensatz hierzu treten am äußeren Rand der Zellinseln auch häufig kleine, zunächst undeutliche Gänge auf, die ich allerdings auch als eine Umwandlung von Inselgewebe in neugebildete Gänge auffasse und über die weiter unten im Zusammenhange die Rede sein wird.

Was die Zahl der Langerhansschen Zellinseln angeht, so ist schon eingangs erwähnt, wie variabel dieselbe unter normalen Bedingungen ist. Das ist nun unter pathologischen

Bedingungen erst recht der Fall, wie bei der Annahme von Umbildung von Drüsen- zu Inselzellen leicht verständlich. Während die Zellinseln in vielen Fällen von Diabetes vermindert — in 8 oder 9 Fällen von Ssobolew, 3 von Herzog, 1 oder 2 von Lépine, etwa 26 von Weichselbaum und Stangl, 1 von Wright und Joslin, 1 von Schmidt, 10 bis 14 von Sauerbeck, 3 oder 4 von mir, 1 von Fischer und mehreren von Karakascheff und Gutmann usw. angegeben — oder gar überhaupt nicht gefunden wurden — so von Ssobolew viermal, Herzog, Dieckhoff, Kasahara und Hoppe-Seyler je einmal —, was von vielen Autoren auf die allgemeine Organveränderung bezogen wird, ist aus der Beschreibung vorliegender 5 Fälle ihre außerordentliche, die Norm überschreitende Zahl zu ersehen.

In einem großen Teil der Fälle war deutlich zu erkennen, daß ihre Vermehrung auf einer Neubildung von Zellinseln aus Drüsengewebe beruhte, und zwar, wie erwähnt, vornehmlich an Stellen, wo das Parenchym besonders atrophisch und das Bindegewebe vermehrt ist. Daneben aber fanden sich in den Drüsenacini von diesen allseitig umgeben ohne Bindegewebsvermehrung durchaus intakte Zellinseln von ganz normalem Bau; hier waren keine oder nur vereinzelte Übergänge in das Drüsengewebe nachzuweisen. Ob nun die Zahl dieser normalen Zellinseln unter der gewöhnlicher Bauchspeicheldrüsen zurückblieb, ist schwer zu beurteilen. Zählungen haben hier wegen der schon normaliter so sehr schwankenden Verhältnisse keinen besonderen Wert. Bei Vergleichen hatte ich den Eindruck, daß auch diese Zahl der normalen Zellinseln nicht auffallend klein war. Mit jenen neugebildeten zusammen also überstieg die Menge der Zellinseln die normale beträchtlich, und zwar an einzelnen noch zu beschreibenden Stellen sogar ganz exzessiv. Ich stimme Sauerbeck ganz bei, daß kein Gewicht auf eine numerische Verminderung gelegt werden kann. Bei der festgestellten Fähigkeit der Umbildung von Acinusgewebe in Inseln ist das erst recht der Fall.

Auffallend ist nun auch die Variabilität der Größe der Zellinseln im diabetischen Pankreas. Die zuletzt erwähnten, als „normal“ bezeichneten Zellinseln schwanken in ihrer Größe in



Grenzen, wie wir sie im normalen Pankreas finden (nach Kölliker zwischen 0,07 und 0,3 mm). Die anderen offenbar neugebildeten aber erreichen Größen und zeigen auf der anderen Seite eine Kleinheit, wie erstere wenigstens im normalen Pankreas kaum zu sehen sind. Bei den ganz kleinen ist es oft schwer zu beurteilen, ob sie überhaupt als Zellinseln anzusehen sind oder nicht. Liegen mehrere Zellinseln nebeneinander, so ist auch oft die Entscheidung schwer, ob es sich hier um eine große oder um mehrere getrennte kleine handelt. Es ist einleuchtend, daß dies besonders schwer zu beurteilen ist, wenn die Zellinseln und ihre Umgebung viel Bindegewebe enthalten. Es erreichen die Zellinseln so abnorme Größen, daß eine einzige fast ein ganzes Gesichtsfeld bei schwacher Vergrößerung einnehmen kann, sonst aber in ihrer Struktur mehr oder weniger der normalen Langerhansschen Zellinsel entspricht.

Gerade an diesen großen Zellinseln nun war die Umbildung aus Pankreasacinusgewebe deutlich, manche enthielten auch noch Reste des Parenchymgewebes in Gestalt einzelner dunkler Zellmassen. In ganz vereinzelter Fällen fand ich auch hier deutlich kleine Ausführungsgänge in die Zellinseln eingebettet. Ein Teil dieser großen Zellinseln entstand auch deutlich durch Konfluenz mehrerer kleinerer. Eine sehr starke Vergrößerung der Langerhansschen Inseln bei Diabetes wurde auch von Gutmann beschrieben und ebenfalls auf eine Umbildung aus Drüsengewebe bezogen. Ferner erwähnt Karascheff unter seinen 11 Fällen von Diabetes 4mal eine Wucherung und Vergrößerung der Zellinseln.

Auch die Form der Zellinseln in meinen Fällen ist vielfach eine veränderte. Finden sich doch neben runden bis ovalen, wie sie der Norm entsprechen, kolossal unregelmäßige, man möchte sagen mißbildete Zellinseln von allen möglichen bizarren Formen. Es ist dies wiederum zum Teil auf die Übergangsbilder bei der Umbildung von Acinusgewebe zur Insel zu beziehen. Zum Teil aber auch darauf, daß mehrere nebeneinander gelegene Zellinseln zu einer einzigen konfluieren, wie sich auf Serienschnitten deutlich verfolgen läßt.

Sehr selten nur waren in den Langerhansschen Zellinseln die Zellen und ihre Kerne klein, atrophisch. Daß das

Bindegewebe in ihnen oft vermehrt war, ist schon erwähnt. Hier soll nun noch von einer anderen Veränderung der Zellinseln die Rede sein, von ihrer sogenannten hyalinen Degeneration. Der erste, welcher auf diese aufmerksam gemacht hat, dürfte Opie gewesen sein. Er fand in einem diabetischen Pankreas keine normalen Langerhansschen Zellinseln, sondern an ihrer Stelle hyaline Massen, welche aber nicht nur aus den Zellinseln hervorgegangen waren. Kurz darauf beschrieb Opie einen zweiten Fall von Diabetes, bei dem die Zellinseln zum größten Teil starke hyaline Degeneration zeigten oder ganz in hyaline Klumpen verwandelt waren; die Veränderung betraf in diesem Fall nur die Zellinseln. Ferner beobachtete M. B. Schmidt einen Fall von Diabetes, bei dem die Inseln — aber nicht alle — die hyaline Degeneration aufwiesen. Wright und Joslin fanden sie unter 9 Fällen 2mal, in einem Falle die meisten Inseln betreffend. M. Herzog sah ebenfalls einen Diabetesfall mit hyaliner Degeneration der Langerhansschen Inseln. v. Hansemann fand unter 34 Fällen die hyaline Degeneration 6mal, aber erstens nicht in allen Inseln und dann nicht auf die Inseln allein beschränkt. Ich habe, wie in meiner ersten diesbezüglichen Arbeit beschrieben, unter 20 Fällen von Diabetes die hyalinen Veränderungen 2mal gefunden. Unter 106 Fällen in der Literatur fand ich sie damals 14mal. Hoppe-Seyler beobachtete unter 9 diabetischen Pankreassen die hyaline Degeneration der Zellinseln 3mal. Ein Fall von Lépine wies sie ebenfalls auf. Ich habe in 11 später untersuchten Diabetesfällen 2mal wieder die hyaline Degeneration der Inseln gefunden und Gutmann unter 14 Fällen ebenfalls 2mal, Reitmann unter 17 Fällen 2mal. Sauerbeck konstatierte eine solche in den Zellinseln in 5 von seinen 17 Fällen, doch waren meist nur ganz vereinzelte Zellinseln ergriffen. — Curtis und Gellé erwähnen in einem ihrer zwei Fälle Hyalin in den Zellinseln. Truhart gibt in seiner vorläufigen kleinen Mitteilung an, daß in der Gesamtliteratur unter 249 Diabetesfällen — bei denen eine sorgfältige histologische Untersuchung der Langerhansschen Zellinseln vorliegt — die hyaline Degeneration in 31 Fällen konstatiert wurde, wozu noch eine Reihe von Fällen von Halász kommt. Karakascheff erwähnt in seiner Arbeit

nichts von Hyalin, das er gefunden. Es geht nun aus meinen Beschreibungen hervor, daß ich in sämtlichen 5 vorliegenden Fällen, die in Serien geschnitten wurden, hyaline Veränderungen konstatieren konnte. Ferner ist aus den Beschreibungen klar ersichtlich, daß dies Hyalin der Inseln ganz unregelmäßig verteilt ist. Es fanden sich oft ganze Strecken, in denen die Inseln absolut kein solches aufweisen, während in anderen, wo etwa zahlreiche Inseln nebeneinander liegen, alle kleine, vereinzelte auch etwas größere Mengen von Hyalin enthalten. Auf einer kleineren Anzahl Schnitten wäre solches vielleicht nicht gefunden worden und es gehören zur sicheren Entscheidung, ob Hyalin überhaupt vorhanden ist oder nicht, also eine große Reihe Schnitte, am besten Serienschnitte. Damit stimmt überein, daß Sauerbeck das Hyalin in mehreren seiner Fälle überhaupt nur in einer Insel fand.

Ganz besonders fand ich die hyaline Degeneration in großen, sicher aus Drüsenparenchym umgebildeten Langerhansschen Zellinseln, welche inmitten von besonders gewuchertem Bindegewebe lagen und selbst starke Bindegewebsvermehrung aufwiesen. Sehr interessant war auch, wie früh an solchen Stellen, wo mitten im Bindegewebe sich Drüsengewebe zu Inselgewebe transformiert, schon die hyaline Degeneration auftreten kann. Wie im Texte beschrieben, grenzen hyaline Balken infolgedessen an solchen Stellen auf der einen Seite an helle Inselzellen, auf der anderen direkt an noch dunkle Parenchymzellenbalken, da sich eine vollständige Abgrenzung der Insel noch nicht vollzogen hat.

Was nun die Herkunft des Hyalins betrifft, so hatte Opie dasselbe vom Epithel der Zellinseln abgeleitet, obwohl er es in einem Falle auch außerhalb derselben fand und auch Beziehungen zu den Wänden des Kapillarsystems konstatierte. Wright und Joslin schlossen sich dieser Erklärung an und leugneten Beziehungen zu den Kapillaren. Die Transformation von Inselzellen zum Hyalin wird von beiden Autoren beschrieben. Wenn Opie zur Stütze dieser Ansicht auch Farbreaktionen anführt, so wissen wir heute, daß diese keine sichere Unterscheidung zwischen aus Epithelien und aus Bindegewebe stammendem hyalinen Material, wie man eine Zeitlang glaubte

(Ernst), zulassen. Im Gegensatz zu Opie und Wright und Joslin nun leiteten Schmidt, v. Hansemann und ich das Hyalin von dem Bindegewebe der Inselgefäße ab und Sauerbeck schließt sich dem an. Auch das Bindegewebe der Kapsel der Insel kann, worauf ich in einem Vortrage voriges Jahr aufmerksam machte, zu dem Hyalin beitragen.

An einzelnen Stellen vorliegender Untersuchungen konnte ich, wie dort beschrieben, den allerersten Anfang einer solchen hyalinen Umwandlung verfolgen. Noch waren in dem zu den Inselkapillaren gehörendem Bindegewebe Kerne vorhanden. Aber dies färbte sich nicht mehr wie das übrige leuchtend rot, sondern ausgesprochen gelb als Zeichen der hyalinen Umwandlung. Denn ebenso wie die anderen Autoren, konnte ich stets feststellen, daß sich das Hyalin bei der hier sehr geeigneten van Gieson-Färbung stets ausgesprochen gelb färbt. Wenn die Kapillarwände hyalin entartet sind, besteht in ihnen doch noch lange Zeit Zirkulation und sicher findet sich in ihnen noch Blut, wie aus den Abbildungen zu meiner ersten diesbezüglichen Abhandlung deutlich hervorgeht und wie auch Gutmann und Opie konstatieren. Auch kann sich Kalk in den Inseln niederschlagen, d. h. in den hyalinen Partien ablagern, ein weiterer Anhaltspunkt, daß es sich um eine Veränderung der kleinen Gefäße handelt, da diese ja auch sonst in höchsten Graden von Veränderungen oft Kalk aufweisen. Solche Kalkablagerungen im Hyalin der Inseln werden beschrieben von Weichselbaum und Stangl, Reitmann und Opie.

Zu betonen ist, daß aber nach v. Hansemanns, Sauerbecks und meinen früheren Untersuchungen wie auch den jetzt vorliegenden nur einzelne Zellinseln hyalin entarten, andere verschont bleiben, und zwar auch dann nur ein Teil der Zellinsel befallen wird, so daß Fälle wie sie Opie und Wright und Joslin beschrieben, wo alle oder fast alle Inseln, und zwar in ihrem gesamten Umfange, dem Hyalin weichen, sicher zu den seltensten Ausnahmen gehören. v. Hansemann, Sauerbeck und ich fanden in den betreffenden Fällen das Hyalin auch außerhalb der Inseln (Opie in einem Falle, wie bemerkt, übrigens auch), was schon erheblich gegen eine spezifische Veränderung spricht. Ich fand dasselbe überhaupt in vielen

Kapillaren und kleinen Gefäßen des Pankreas in den betreffenden Fällen und nahm nur ein besonderes Hervortreten des Hyalins in den Inseln wegen deren besonders reichlicher Vascularisation an. Dieser Ansicht hat sich auch Sauerbeck angeschlossen. Auch bei Hoppe-Seyler lag in den von ihm beschriebenen Fällen, in denen sich auch Hyalin in den Gefäßinseln fand, starke Arteriosklerose vor. Dies Verhältnis geht nun aus meinen jetzt beschriebenen Bildern ganz klar hervor. In allen Fällen fand sich außer dem Hyalin der Gefäßinseln solches auch in der Wandung der Kapillaren und kleineren Gefäße. In einem Falle zeigten diese auch reichlich Kalkablagerung. Auch habe ich beschrieben, wie gerade an Stellen, wo das Bindegewebe beträchtlich vermehrt war, sich die hyalinen Gefäße und Zellinseln nebeneinander finden. Sauerbeck hat in einem Fall hyaline Stellen gefunden, die zwar an Zellinseln etwas erinnerten, die er aber doch nicht von diesen, sondern von dem Gefäßnetz zwischen den Acini ableitete. Im Anschluß daran sei an meine Beschreibung kleiner hyaliner Klumpen erinnert. Auch diese konnte man für völlig hyalin geschrumpfte Langerhanssche Zellinseln halten, allein die Nähe von hyalin degenerierten Gefäßen, die durch ein zwar stark verengtes, aber doch noch vorhandenes Lumen als solche charakterisiert waren, und ferner die Andeutung eines Lumens, das man manchmal bei genauem Zusehen doch noch konstatieren konnte, bewiesen, daß es sich hier nicht um hyaline Inseln, sondern um hyaline, fast oder ganz obliterierte Gefäße handelte. Es ist nicht unmöglich, daß solche Stellen hie und da mit hyalin degenerierten Zellinseln verwechselt worden sind. Etwas ganz ähnliches findet sich auch in der Niere, wo hyalin degenerierte obliterierte Gefäße und Glomeruli, selbst wenn sie nebeneinander vorkommen, sich hier und da auch nur mit großer Schwierigkeit unterscheiden lassen.

Das sind die Haupttatsachen und Veränderungen, welche sich an den Langerhansschen Zellinseln der fünf Diabetesfälle im Vergleich zu der sonstigen einschlägigen Literatur feststellen lassen. Im Vordergrund steht die außerordentlich häufige und in die Augen fallende Umwandlung des Drüsenparenchyms in Zellinseln. Fragen

wir nun danach, was diese zu bedeuten hat, so weist gerade der Gesichtspunkt, daß sie sich hauptsächlich da findet, wo das Pankreasgewebe stark atrophisch, das Bindegewebe stark vermehrt ist, deutlich darauf hin, daß es sich hier um einen Versuch der Regeneration handelt. Das Pankreasgewebe wandelt sich in die Form um, in der es sich offenbar am längsten auch isoliert im Bindegewebe (siehe die sogleich zu beschreibenden Veränderungen und die Verhältnisse bei Karzinomen und Gangverschlüssen sowie bei experimentellen Gangunterbindungen) allen Angriffen zum Trotz erhalten kann. Sollten aber die Zellinseln sich sogar — wie Karakascheff annimmt — wieder in neues Gewebe umwandeln können, so wäre ihre regeneratorsche Bestimmung oder wenigstens der Versuch einer solchen erst recht klar. Daß die Zellinseln nun gerade an solchen Stellen sich auch wieder in eine Art Ausführungsgänge umwandeln können, wie noch beschrieben werden soll, weist auch auf die regenerative Bestimmung dieses Umwandlungsprozesses des Acinus in Zellinselgewebe hin.

Wenden wir uns nun zunächst von den Langerhansschen Zellinseln ab und dem übrigen Pankreasgewebe zu. Dies ist in den meisten neueren einschlägigen Arbeiten zugunsten der Zellinseln etwas zu kurz gekommen. Wir fanden in unsern fünf Fällen ebenso wie in den schon früher von mir beschriebenen die Acinuszellgruppen atrophisch. Einmal waren die einzelnen Acini kleiner, geschrumpft, und sodann waren die einzelnen Zellen oft sehr klein, ihre Kerne vielfach wie geschrumpft. Vor allem fanden sich auch, und ganz besonders im Zentrum der einzelnen Acini, sehr zahlreiche helle Zellen und Gruppen solcher, d. h. Zellen, deren Kerne zwar noch vorhanden waren, deren Protoplasma aber die charakteristischen Körnchen verloren hatte, zahlreiche Vacuolen zeigte und einen Eindruck wie verdünnt, sich auflösend machte. Derartige Stellen erinnern in manchen Punkten mit schwacher Vergrößerung an kleine entstehende Langerhanssche Zellinseln. Außer diesen Veränderungen im Drüsenparenchym fand sich in allen fünf Fällen das Bindegewebe und das Fettgewebe, meist deutlich, vermehrt.

Diese Proliferation beider ist nun eine durchaus ungleichmäßige. In manchen Schnitten zeigt sich viel Fett und wenig Bindegewebe, in anderen umgekehrt, oft auch beides nebeneinander stark vermehrt. Die Bindegewebsentwicklung war an weniger atrophischen Stellen nur interlobulär, an anderen auch interacinös vorhanden und auch durchaus variabel. In demselben Fall und auf denselben Schnitten fand sich das Bindegewebe an den meisten Stellen nur mäßig vermehrt, an einigen aber in außerordentlicher Menge. Letzteren Stellen entsprach nun stets eine besonders starke Atrophie des Pankreasgewebes, so daß hier nur noch kleine Haufen atrophischer kleiner Zellen mit geschrumpftem Kern oder auch ganz helle Zellen mit verdünntem Protoplasma im Bindegewebe gelegen waren. Bei diesem Nebeneinander von Pankreasparenchym-Atrophie und Bindegewebsvermehrung erhebt sich nun die Frage, was von beiden das Primäre ist. Unbedingt ist hier die Atrophie des Pankreasgewebes als die ältere primäre Veränderung anzusehen, wie es auch stets aufgefaßt wird. Es entspricht dies allgemeinen, besonders von Weigert aufgestellten Gesetzen von der primären Degeneration des Epithels und der lediglich durch die hierbei auftretende Entspannung und die so freiwerdende, bisher kinetische bioplastische Energie bedingte Proliferation des Bindegewebes. Eine Anschauung, wie sie auch meiner Auffassung nach so allgemein in den verschiedensten Organen ihre Bestätigung gefunden hat, daß sie auch hier a priori die wahrscheinlichste ist. Aber auch positive Gründe sprechen bei den in Frage stehenden Pankreasveränderungen für dieses Abhängigkeitsverhältnis. Zunächst findet sich die Atrophie des Pankreas ja so sehr häufig, auch ohne daß Bindegewebsvermehrung vorhanden ist, so im Beginn der sogenannten Granulationsatrophie v. Hansemanns und ich habe auch derartige Fälle früher beobachtet und erwähnt. Andererseits kommt die Bindegewebsvermehrung ohne gleichzeitige starke Atrophie des Pankreasgewebes wohl nicht vor. Auch in den vorliegenden Fällen fand sich stets eine allgemeine Atrophie, da aber, wo diese am hochgradigsten, war auch wieder die stärkste Bindegewebsproliferation vorhanden. Auch daß an Stelle des zugrunde gegangenen Parenchyms teils Bindegewebe gelegen ist, teils Fett-

gewebe, spricht dafür, daß diese Platzausfüllung der secundäre Vorgang ist. Daß aber auch das Fettgewebe an Stellen vorhanden ist, wo einst Pankreasgewebe gelegen, geht daraus hervor, daß sich, wie öfters im Texte beschrieben, im Fettgewebe isoliert, von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, noch Inseln als der widerstandsfähigste Teil übrig geblieben vorfinden. Und daß sich gerade Fettgewebe an Stelle des Pankreasparenchyms findet, spricht für ein primäres Zugrundegehen des letzteren. Denn wie sollte Fettgewebe bei seiner Proliferation, etwa durch Druck, wie es bei Bindegewebe immerhin vorstellbar wäre, das Parenchym vernichten? Das Zugrundegehen und Atrophieren des Pankreasparenchyms also ist das Primäre und Charakteristische; eine Folge davon ist erst die Proliferation des Bindegewebes und Fettgewebes, welche hierbei prinzipiell gleichzusetzen sind. Daß hier außer dem Bindegewebe auch das Fettgewebe an dem Ersatz teilnimmt, ist bei den räumlich so nahen Beziehungen desselben zum Pankreas nicht zu verwundern. Diese Auffassung entspricht auch der v. Hansemanns, der die Erscheinung als genuine Granularatrophie bezeichnete. Truhart gibt in seiner Statistik an, daß bei Diabetes unter 574 beschriebenen Fällen die genuine Granularatrophie 226 mal beobachtet worden sei.

Gerade an den Stellen nun, wo das Parenchym besonders atrophisch, das Bindegewebe und event. Fettgewebe besonders stark gewuchert ist, finden sich noch weitere Umbildungen, welche besonders interessant sind und jetzt im Zusammenhang besprochen werden sollen. Hier treten nämlich kleine Kanälchen mit deutlichem Lumen, in großer Zahl nebeneinander im Bindegewebe gelegen, auf. Ich betone hier von vornherein, daß derartige noch des genaueren zu besprechende Stellen in den betreffenden Fällen keineswegs etwas Seltenes sind, sondern daß ich sie in jedem meiner fünf Fälle in großer Zahl fast auf jedem Schnitt sah. Zu ihrem Verständnis sind aber eine große Reihe Schnitte und vor allem Serienschnitte unerlässlich. Hat man sie einmal konstatiert, dann findet man Andeutungen davon, d. h. beginnende derartige Stellen, auch auf Einzelschnitten in sehr großer Zahl. In der Literatur finde ich diese an Tubuli reichen Stellen mehrfach erwähnt, und zwar besonders in den Arbeiten



von Gutmann und Ssobolow in dem gleichen Hefte von Virchows Archiv, sowie in derjenigen von Anschütz. Ssobolow fand in einem Knoten von zellarmem fibrösen Gewebe mit Epithel ausgekleidete Tubuli; das Epithel hatte pyramidale Form, das Bindegewebe umfaßte diese Tubuli ringförmig und zeigte stellenweise kleinzellige Infiltration. Auf Schnittserien zeigte sich, daß die Kanälchen blind endigten. Sie waren von den übrigen, normalen Tubuli pancreatici durch das Bindegewebe überall scharf abgegrenzt. Ssobolow hält diese Kanälchen für Gänge, „die in einem Teil des Läppchens in ihrer Entwicklung stehen geblieben sind und sich nicht gleich den anderen Tubuli im übrigen Teil des Läppchens weiter differenziert haben“. Der Charakter des Bindegewebes und das Fehlen einer Insel in dem betreffenden Läppchen sollen hierfür sprechen. Ssobolow bezeichnet selbst diese Deutung nur als die wahrscheinlichste.

Gutmann fand in einem seiner Diabetesfälle in dem die Hauptausführungsgänge umgebenden Bindegewebe außerordentlich viele kleine, vielgestaltete Lumina von einer einfachen Lage zylindrischen oder kubischen Epithels umkleidet. Manchmal konnte er eine Kommunikation mit dem Hauptgang konstatieren. Derartige Bildungen fand Gutmann in großen Gruppen zusammen. Er konstatierte in den Inseln fibrillären Gewebes, welche jene Lumina enthalten, nur äußerst selten noch spärliche Reste von Drüsenparenchym oder auch vereinzelte hyalin-degenerierte Langerhanssche Zellinseln, ferner ebenfalls kleinzellige Infiltration. Auch Proliferationen der größeren Ausführungsgänge werden erwähnt. Gutmann nimmt „eine außergewöhnliche Vermehrung der kleineren und kleinsten Ausführungsgänge des Pankreas“ an. Dieselbe kann er nur zum Teil als eine scheinbare, infolge der Atrophie des Parenchyms, auffassen, zum großen Teil sind die Kanälchen sicher neugebildet, als adenomatöse Wucherung der Ausführungsgänge des Pankreas. Er setzt diese wohl in Beziehung zu der Atrophie des Organs, fügt aber hinzu: „welche Bedeutung aber diesem Prozesse innewohnt, vermag ich nicht zu sagen“. Anschütz führt dieselbe Erscheinung bei einem Fall von Bronzediabetes mit Lebereirrhose und Pankreatitis an und betont auch die Vermehrung der kleinen Kanälchen.

Andeutungen dieser Gänge werden auch sonst noch erwähnt. Reitmann sah in einem seiner Diabetesfälle einmal „eine Gruppe weiter, von einem dem der Ausführungsbahnen ähnlichen Epithel ausgekleideter Schläuche, die voneinander durch keine oder höchst unbedeutende Bindegewebssepten geschieden werden, alle gemeinsam aber eine dickere fibröse Hülle besitzen“. Ein andermal fand er ausführungsgangähnliche Gebilde stellenweise in abnorm großer Anzahl. Auch hier lag ein diabetisches Pankreas vor. Zu einem anderen derartigen Pankreas bemerkt Reitmann: „Auffällig ist ferner, daß außerordentlich zahlreiche kleinere Ausführungsgänge und Knospen von solchen sich an die größeren anschließen.“ Doch waren hier die Ausführungsgänge überhaupt in ihrem Epithel verändert. Ich habe diese vermehrten kleinen Gänge früher ebenfalls gesehen, und zwar in Verbindung mit besonders zahlreichen Langerhansschen Zellinseln, aber ohne Gewicht darauf zu legen, nur als „viele ebenfalls erweiterte kleine Ausführungsgänge“ nebenbei erwähnt. Lazarus führt ähnliche Wucherungen der Pankreasgänge bei fibröser Induration nach Steinbildung an, und Steinhaus erwähnt sie kurz in zwei Fällen von Lebercirrhose mit Pankreasinduration.

Auf den Serien nun der vorliegenden Fälle habe ich diese Bildungen des genauesten verfolgt und glaube eine durchaus hinreichende Erklärung jetzt geben zu können.

Zunächst ist als sicher hinzustellen, daß es sich hier um neugebildete Tubuli handelt, wie Gutmann auch annahm. Es wäre durch eine einfache Atrophie des Drüsenparenchyms und konsekutive Bindegewebsentwicklung und noch so hochgradige Schrumpfung des letzteren nicht einzusehen, wie solche Gruppen derartiger Tubuli dicht nebeneinander, wie ich sie beschrieben habe, vorkommen könnten; schon dies spricht gegen Ssobolews Erklärung als in der Entwicklung stehengebliebener Tubuli Pancreatici. Auch das massenweise Vorkommen derselben im selben Falle sowie das bisherige fast alleinige Beobachten derselben bei Sklerosefällen nach Gangobliteration (Lazarus) und vor allem in diabetischen Pankreassen (Gutmann, Ssobolew und meine Fälle) spricht gegen eine entwicklungsgeschichtliche Anomalie. Wenn Ssobolew dafür anführt, daß die Langer-

hansschen Zellinseln in seinem Fall an diesen Stellen fehlen, so spricht auch dies keineswegs für eine solche, denn sie können sich gerade an solchen Stellen sogar vermehrt vorfinden. Die direkte Ableitung der Kanälchen vom Parenchym usw. aber, wie sie noch gezeigt werden soll, widerlegt Ssobolews Annahme direkt.

Um einen Entwicklungsfehler kann es sich also hier nicht handeln, sondern die massenweisen Kanälchen, wie sie sich hier finden, sind unbedingt in Übereinstimmung mit Gutmann als zum größten Teil neugebildet anzunehmen. Auch darin stimme ich vollständig mit Gutmann überein, daß ein großer Teil von den Ausführungsgängen aus entsteht und daß es sich um eine Art adenomatöser Wucherung dieser handelt. Es liegen hier neben einem großen Ausführungsgang zahlreiche kleinere in Bindegewebe eingebettet. Auf Serien läßt sich verfolgen, wie sie später konfluieren und zum Teil wenigstens in den großen Ausführungsgang münden. Diese Ausführungsgänge haben, auch die kleineren, ein deutliches Lumen, einen Saum höherer bis hoher, ausgesprochener Zylinderepithelien mit deutlich basaler, d. h. dem Lumen entgegengesetzter, Stellung der Kerne. Diese Kanälchen liegen an solchen Stellen zu großen Haufen dicht nebeneinander. Daß auch die großen Gänge adenomatöse Bildungen aufweisen können, soll im nächsten Teil besprochen werden. Aber, und das ist besonders interessant, nur ein Teil dieser Tubuli, wie sie an den betreffenden Stellen massenweise nebeneinander liegen, sind von den präexistierenden Ausführungsgängen des Pankreas abzuleiten. Ein großer Teil derselben — wenn wir alle Gänge, welche ein Lumen haben, hierherrechnen, sogar der weitaus größte — entsteht durch eine Umbildung des Pankreasparenchyms selbst. Ich habe hier in meinen Serien alle Übergänge auf das genaueste verfolgen können. An Stellen, wo das Pankreasparenchym besonders atrophisch, das Bindegewebe besonders stark gewuchert ist, ordnen sich die atrophischen Pankreasparenchymzellen ringförmig, die mittleren Zellen fallen im allgemeinen direkt aus, nachdem gerade sie besonders atrophisch — was sich durch ihre Helligkeit und Verdünnung des Protoplasmas wie geschildert äußert — und dann nekrotisch geworden sind,

bzw. es tritt eine Erweiterung des hier gelegenen Beginnes der Ausführungsgänge ein. In manchen Fällen sieht man auch die zentralen Zellen in eine hyaline Masse übergehen, welche dann ausfällt. In beiden Fällen erweitert sich das Lumen der Mitte, während die Zellen am Rand erhalten bleiben und es entsteht so ein undeutliches Kanälchen mit undeutlichem Lumen und niedrigen, unscharf begrenzten und schwer voneinander scheidbaren polymorphen Epithelien. So weit entspräche der Vorgang wohl zum Teil auch dem, was nach Bindegewebsvermehrung im Pankreas bei Steinen usw. vielfach als Sekretionsstauung in den Acini bis zu Cystenbildung beschrieben ist. Nun erhalten sich aber solche Stellen durch lange Strecken hindurch (Serienschnitte). Das Lumen wird scharf begrenzt, die umliegenden Zellen werden zu einer einschichtigen Lage höherer Zellen, kurzum es entstehenden Kanäle, welche den kleinen Ausführungsgängen durchaus entsprechen. Diese Umwandlung ist mit Sicherheit an vielen Stellen zu verfolgen; einmal, indem sich an demselben Schnitt nebeneinander alle Stadien und Übergänge von atrophischem Epithel durch Zellmassen mit einer Art von zentralem Lumen, von denen man nicht recht weiß, wo man sie hinrechnen soll, ob zum Parenchym oder zu kleinsten Tubuli, bis zu ausgesprochenen kleinen Gängen mit kleinem zentralem Lumen finden. Zudem kann man aber diese Umbildung an dem Nacheinander von Serienschnitten verfolgen; hier sieht man direkt an denselben Stellen, wo in früheren Schnitten atrophisches Parenchym gelegen, feine Kanälchen in allen Übergangsstadien entstehen.

Begleiten wir diese nun auf den Serienschnitten weiter, so sehen wir, wie das Lumen immer deutlicher und weiter wird; die dasselbe umgebenden Zellen werden schärfer voneinander geschieden und vor allem höher. Der Kern ist an der Basis der so entstandenen kubischen bis ausgesprochen zylindrischen Zellen gelegen. Auf diese Weise entstehen Gebilde, welche sich in nichts von Ausführungsgängen unterscheiden und, da sie auch massenweise nebeneinanderliegen, von den gleichen Bildungen, welche aus einer Proliferation der Ausführungsgänge entstanden sind, in keiner Weise trennen lassen. Und dies um so weniger, als in einigen Fällen auch hier ein

Konfluieren derartiger Gänge zu größeren stark ausgebuchteten und hier und da wohl auch ein Übergehen in große präexistierende Ausführungsgänge zu verfolgen ist. Und in der Tat wird es sich, da jene Stellen sich ja besonders häufig an größere Ausführungsgänge anschließen, in deren Umgebung das Bindegewebe besonders wuchert, das Parenchym besonders stark atrophiert (siehe weiter unten), gewöhnlich um eine Kombination der aus der Proliferation der Ausführungsgänge und der aus den Pankreasacini entstammenden Tubuli handeln. Es ist daher sehr schwer zu entscheiden, welche der mit höherem Epithel versehenen Kanälchen auf die eine, welche auf die andere Art entstanden sind. Ohne Serienschnitte ist dies überhaupt nicht möglich. Allerdings liegen gewöhnlich daneben in jenen bindegewebigen Nestern noch zahlreiche andere Kanälchen, welche kein solches Epithel mit basalen Kernen erreichen, sondern die als einfache kleine Gänge mit kleinem Lumen und niedrigem Epithel auf einer mittleren Entwicklungsstufe von den Drüsencacini zu den typischen Ausführungsgängen stehen bleiben.

Es lohnt sich nun, diese auf beide Weisen entstehenden Kanälchen auf Serienschnitten weiter zu verfolgen. Sie erreichen gewissermaßen nur zum kleinen Teil den Anschluß an Ausführungsgänge der Drüse. Ein größerer Teil von ihnen endigt in der Tat, wie es Ssobolew angibt, im Bindegewebe später blind. Ein anderer Teil scheint aber später wieder direkten Anschluß an atrophisches Pankreasparenchym zu finden. Ich vermeide hier absichtlich den Ausdruck: in solches überzugehen. Trugbilder sind hier, wie überall bei diesen auf Serien zu verfolgenden Übergängen, so sehr schwer zu vermeiden, indem man verschiedenen an derselben Stelle auftretenden Bildungen einen Übergang ineinander zu vindizieren sehr leicht geneigt ist. Trotzdem glaube ich auch hier mit Bestimmtheit beobachtet zu haben, daß aus Pankreasparenchym entstandene kleine Kanälchen wieder zu solchem werden. Es könnte dies zwar neugebildetes sein, doch spricht die atrophische Natur desselben hiergegen. Es ist wohl eher vorstellbar, daß auch dies Parenchym altes atrophisches ist und jene Kanälchen eine Art Brücke zwischen verschiedenen Gebieten atrophischen Pankreasparenchyms darstellen; doch ist diese Art der Endigung der

Kanälchen immerhin sehr selten. Zu erwähnen wäre noch eine Stelle aus Fall 5, bei der, und zwar in einem Gebiete von fast einem Zentimeter Länge und einem halben Zentimeter Breite, das in derbem Bindegewebe eingebettete besonders atrophische Parenchym überall kleine Lumina aufwies; doch entstanden hier nirgends eigentliche deutliche Kanälchen. Dies Parenchym kam gewissermaßen über den ersten Grad der Umbildung nicht hinaus. Es lag also hier nur ein der vielfach geschilderten Sekretionsstauung entsprechendes Bild vor. Dieser selbe Zustand erhielt sich über alle Schnitte der ganzen Serie hin. Etwas dergleichen habe ich in solcher Ausdehnung nicht wieder beobachtet.

Haben wir bisher die Entstehung der Kanälchen aus proliferierten präexistierenden Ausführungsgängen und ihre Bildung aus atrophischem Pankreasparenchym verfolgt, so kommt nun noch eine dritte Genese denselben hinzu, und zwar bilden sich hier jene kleinen Gänge aus Langerhansschen Zellinseln. In vielen Fällen konnte ich deutlich verfolgen, wie sich in sklerosierten Langerhansschen Zellinseln, welche inmitten derben Bindegewebes gelegen sind, am Rande einige allseitig von bindegewebigen Septen umgebene Schlingen der Zellinseln in der Weise loslösen, daß sie durch Verlust der zentralen Zellen ein deutliches Lumen erhalten; nun entfernen sich diese Kanälchen allmählich von der Zellinsel, allseitig von Bindegewebe umschlossen, und der tubuläre Charakter wird immer deutlicher. Da nun diese Umbildung der Zellinseln gerade an solchen Stellen vorkommt, wo in bindegewebigen Nestern im Anschluß an größere Ausführungsgänge kaum mehr Parenchym, vielmehr fast nur noch die aus ihm entstandenen Kanälchen sowie ferner eben Zellinseln gelegen sind, so lassen sich die aus den Langerhansschen Zellinseln entstandenen Gänge gar nicht mehr von den anderen trennen und ihr Schicksal nicht besonders verfolgen.

Ich glaube nun, daß sich diese aus den Zellinseln neu-entstandenen Tubuli wohl unterscheiden lassen von den Resten alter kleiner Ausführungsgänge, wie sie auch in diesen vorkommen und schon besprochen sind. Und zwar bestehen hier folgende Unterscheidungsmerkmale: Die Epithelien der alten

kleinen Ausführungsgänge tragen den Charakter von solchen, sind also höhere Zellen mit basalem Kern; im Gegensatz hierzu haben jene aus einer Langerhansschen Zellinselschleife umgewandelten Kanälchen, wenigstens zunächst solange sie noch mit der Zellinsel in Verbindung stehen, Epithelien, welche den Kern etwa in der Mitte aufweisen, mehr polymorph sind und keine scharfen Grenzen zeigen. Ferner bilden sich die letzt-erwähnten Kanälchen naturgemäß am Rande der Zellinseln, d. h. aus Randschlingen derselben, die Reste alter Ausführungsgänge finden sich in irgend einem Teile der Insel, so öfters, wie in der Zeichnung wiedergegeben, ganz zentral. Letzteres scheint sogar die Regel zu sein und leitet sich wohl davon ab, daß ein oder mehrere Acini mit zentral gelegenem Gang sich in die Zellinsel umgewandelt haben. Denn als auf einer solchen Umwandlung beruhend sind ja diese Reste der Ausführungsgänge in den Zellinseln aufzufassen (siehe 1. Abschnitt). Und hierauf beruht ein drittes Unterscheidungsmerkmal dieser Reste von präexistierenden Ausführungsgängen in der Zellinsel von aus diesen neugebildeten Kanälchen. Jene finden sich in Zellinseln, welche außer den kleinen Gängen daneben auch noch sonstige Reste von Drüsenparenchym in Gestalt dunkler Zellhaufen aufweisen, jene Gänge aber bilden sich aus fertigentwickelten Zellinseln ohne solche Reste. Doch weiß ich nicht, ob dies immer zutrifft.

Gänge, welche in den Zellinseln auftreten, hat auch Karakascheff erwähnt, doch scheinen mir diese, zum größten Teil wenigstens, nicht den neugebildeten — wie er seiner ganzen Auffassung gemäß natürlich annimmt —, sondern den Resten der alten Kanälchen zu entsprechen. Ebenso scheint es bei einer gleichen Beobachtung Gutmanns gelegen zu haben. Im 14. der Diabetesfälle von Sauerbeck mag vielleicht eine meiner Auffassung entsprechende Umbildung vorgelegen haben. Doch handelte es sich hier nicht um sichere Zellinseln.

Fassen wir das bisher Beschriebene kurz zusammen, so finden wir in bindegewebigen Bezirken große Haufen kleiner Gänge mit teils undeutlichem Lumen und niedrigen Zellen, teils mit größerem Lumen und höheren Gangepithelien; diese

konfluieren dann öfters. Das Ganze macht einen durchaus adenomatösen Eindruck. Diese Gänge entstehen

1. aus wuchernden Ausführungsgängen,
2. aus umgebildetem, atrophischem Pankreasparenchym,
3. aus Randschleifen von Langerhansschen Zellinseln.

Die Gänge treten entweder in Verbindung mit Ausführungsgängen oder enden blind im Bindegewebe oder legen sich wieder an Pankreasacinuszellen an. Daß sich in diesen Bezirken manchmal kleine Haufen von Rundzellen finden, ist bei den Beschreibungen erwähnt.

Was nun den Sitz dieser Stellen angeht, so finden sie sich gerade da, wo das Bindegewebe am meisten gewuchert, das Parenchym am atrophischsten ist, und dies ist fast stets in der Umgebung größerer Ausführungsgänge der Fall. Man kann hierbei eine Art *circulus vitiosus* annehmen. Das Parenchym atrophiert zuerst, dann wuchert das Bindegewebe, und zwar da am stärksten, wo es von altem aus proliferieren kann, und diese Bedingungen sind zunächst in der starken bindegewebigen Wand der größeren Ausführungsgänge gegeben. Nun wuchert das Bindegewebe stärker, als genügen würde, um nur den freigewordenen Raum zu füllen, einem bekannten allgemeinen, von Weigert aufgestellten Gesetz entsprechend, und bringt nun wieder seinerseits das schon atrophische Parenchym zu besonders hochgradigem Schwund und Atrophie. So läßt sich einfach erklären, warum gerade in der Umgebung größerer Ausführungsgänge sich die stärkste Bindegewebsproliferation und Atrophie des Pankreasgewebes findet. Hier sind dann aber gerade die Bedingungen zum Entstehen der geschilderten Kanälchen besonders günstige und so finden wir diese Stellen denn auch besonders häufig in der Umgebung der größeren Gänge, und zwar hängt dann das Bindegewebe jener Stellen direkt mit der Wand der Gänge zusammen. In einzelnen Schnitten fehlt dieser Konnex häufig und es scheinen die Stellen dann ganz isoliert gelegen. Serienschnitte zeigen dann aber den Zusammenhang. Einmal fand ich ein solches bindegewebiges Areal auch in der Umgebung eines größeren Gefäßes;



wenn dies auch selten ist, so ist es doch mit obiger Vorstellung gut vereinbar, denn von dem Bindegewebe größerer Gefäße aus kann Bindegewebe natürlich auch leicht proliferieren.

In diesen bindegewebigen Gebieten nun findet sich außer dem größeren Ausführungsgang, den kleineren, den kleinen undeutlichen Kanälchen, dem atrophischem Pankreasparenchym, welches sich meist in jene Kanälchen umwandelt und so allmählich mehr oder weniger ganz verschwindet, noch ein bisher hier nicht weiter in Betracht gezogener Bestandteil — Langerhanssche Zellinseln. Erwähnt wurden die an diesen Stellen gelegenen nur oben kurz, als angegeben wurde, daß sich hier auch aus ihnen Kanälchen entwickeln. Aber diese Zellinseln finden sich gerade hier in ganz besonderer Menge und Größe. Es nimmt nicht wunder, daß dies der Fall ist, denn wir sahen oben, daß sich Pankreasparenchym gerade an solchen Stellen in Zellinseln umformt, wo das Bindegewebe vermehrt ist, und das ist ja hier in hervorragendem Maße der Fall. Es macht hier übrigens den Eindruck, als ob das Parenchym, welches zu den Zellinseln wird, weniger hohe Stadien der Atrophie erreicht haben darf als bei seiner Umwandlung zu den Kanälchen. An den beschriebenen Stellen finden sich also massenhaft Zellinseln, weit mehr als der Norm entspricht, auch wenn man eine noch so hochgradige Bindegewebs-schrumpfung annimmt. Sie sind sicher aus Drüsenparenchym hervorgegangen. Öfters fanden sich in ihnen auch hier noch Reste von solchem. Dem entspricht auch ihre Größe, denn wir haben ja oben gesehen, wie gerade die besonders großen Zellinseln als auf Transformation beruhend anzusehen sind, und in der Tat finden sich hier außergewöhnlich große Zellinseln, daneben allerdings auch weit kleinere. Die großen Zellinseln liegen hier oft direkt nebeneinander, und indem die bindegewebigen Septen zwischen ihnen schmaler werden oder schwinden, kommt es zu kolossalen Zellinseln durch Konfluenz, wodurch dieselben auch alle möglichen Formen erhalten. Diese Konfluenz ist auch sonst vielfach zu beobachten, besonders aber an diesen Stellen; hier entstehen dadurch geradezu Riesenzellinseln. Daß sich nun gerade in diesen großen Zellhaufen Hyalin ablagert, ist schon erwähnt. Das Erhaltenbleiben der

Zellinseln an diesen Stellen beweist wieder den allgemeinen Satz, daß diese besonders widerstandsfähige Gebilde sind und daß die Umwandlung der Acini in Zellinseln gerade zum Zwecke besserer Widerstandsleistung geschieht. Ja die Zellinseln beweisen nun gerade hier diese ihre Überlegenheit über alle Elemente, selbst jene Kanälchen. Während die bisher beschriebenen besonders bindegewebsreichen Bezirke sowohl die Kanälchen wie Zellinseln aufweisen, finden sich am Rand im Bindegewebe manchmal nur letztere und so alle Übergänge zu Stellen, wo im vermehrten Bindegewebe im Anschluß an größere Ausführungsgänge keine Kanälchen mehr, sondern nur noch Langerhanssche Zellinseln gelegen sind. Diese finden sich dann aber oft in großer Zahl zu Nestern nebeneinander gelegen und von das normale Maß um ein mehrfaches übersteigender Größe. Solche Stellen liegen dann oft in einer feinen bindegewebigen Kapsel mitten im Fettgewebe ganz isoliert. Serien zeigen ihre lokalen Beziehungen zu größeren Ausführungsgängen; öfters ist dies auch auf Einzelschnitten schon sehr deutlich zu erkennen. Es sind dies nun aber dieselben Stellen, wie ich sie voriges Jahr unter dem Titel „Eine eigentümliche Veränderung des Pankreas“ zuerst beschrieb. Damals konnte ich sie nicht vollständig erklären. Ich nahm schon ihre Beziehungen zu den Ausführungsgängen und zu vielen kleinen erweiterten Gängen an und stellte diese Stellen den Gesamtpankreasen gleich, wie sie Schmidt bei Diabetes, Schulze, Ssobolew, Tiberti nach Gangunterbindungen beobachteten. Als Erklärung der betreffenden Stellen stellte ich damals dementsprechend die Theorie einer Kompression kleinerer Ausführungsgänge auf. Eine solche mag vorkommen, aber an der Hand meiner Serienschnitte in weniger weit vorgeschrittenen Fällen glaube ich jetzt die ganze Entwicklung jener Stellen genau verfolgt zu haben. Meine damaligen Fälle waren ungeeignet, denn die Veränderung war in fast allen Präparaten, besonders in dem einen vornehmlich untersuchten Fall, schon zu weit fortgeschritten. Es fanden sich hier solche zahlreichen isolierten Nester von großen Langerhansschen Zellinseln, wie ich sie in meinen jetzigen Fällen nicht gesehen habe (Fig. 13, Taf. VIII). Damals habe ich auch schon die Größe der

Zellinseln an diesen Stellen besonders betont und sie als Hypertrophie bezeichnet. Ssobolew leugnet nun, daß diese von mir als hypertrophisch bezeichneten Zellinseln die normale durchschnittliche Größe überschritten und meint, „diese Inseln wären vielleicht besser konserviert als die andern, die etwas gelitten hatten“. Ssobolew stützt sich dabei darauf, daß ich ihm meine Präparate gezeigt habe. Ich weiß nun nicht, ob er diejenigen gesehen, welche gerade von jenem Falle, wo die Zellinseln am meisten vergrößert waren, stammten, auch weiß ich nicht, ob er sie sich gründlich genug ansehen konnte, um ein sicheres Urteil zu fällen, aber das eine weiß ich, daß die in meinem Vortrag beschriebenen Inseln das durchschnittliche Maß einer normalen Langerhansschen Zellinsel weit überschritten. Ich habe weder bei meinen früheren Studien noch bei meinen jetzigen an normalen Bauchspeicheldrüsen je eine auch nur annähernd so große Zellinsel gesehen. Und dasselbe ist der Fall, wenn ich sie mit den an anderen Stellen gelegenen Zellinseln des gleichen Falls vergleiche, denn daß diese „etwas gelitten hätten“, wie Ssobolew meint, ist nicht der Fall und nur dadurch erklärlich, daß dieser in der Pankreaspathologie besonders beschlagene Forscher durch seine Anhängerschaft an die sogenannte „Inseltheorie“ zu einer solchen Annahme besonders geneigt ist.

Ssobolew selbst schildert nun einen Fall, wo eine Zellinsel so enorm vergrößert war, daß sie einen Durchmesser von 1,5 mm erreichte. Er gibt trotz allem zu, daß es sich bei mir um einen „etwas ähnlichen Fall“ gehandelt habe. Darin stimme ich aber Ssobolew durchaus bei, daß beide Fälle nicht identisch sind, denn meine Zellinseln waren nur stark vergrößert und ich sprach daher nur von Hypertrophie; die eine Zellinsel des Ssobolewschen Falles aber wies auch sonstige Veränderungen auf, so daß er auch von einer adenomatösen Wucherung spricht, und entspricht mehr anderen Bildungen, welche ich in meinen jetzigen Präparaten ebenfalls gefunden und im dritten Teil beschreiben werde.

Die im Bindegewebe dicht nebeneinander zu Haufen gelegenen und allein oder fast allein erhaltenen Zellinselnester hat Schmidt zuerst in zwei Fällen von Diabetes beobachtet,

nächst dem Sauerbeck in einem Fall von Lipomatose ohne Diabetes und weniger ausgesprochen in einem ebensolchen Falle und besonders bei einer Lipomatose des Pankreas bei einem Diabetiker, eventuell auch bei mehreren Diabetikern. Auch Gutmann hat entsprechendes in zwei, besonders aber in einem Falle gesehen. Sauerbeck nimmt übrigens keine Vermehrung, sondern nur ein Näherrücken der Inseln infolge Bindegewebsschrumpfung an. Die entsprechenden Befunde bei Karzinom des Pankreas und nach Unterbindungen des Ausführungsganges werden an anderer Stelle erwähnt.

Nochmals betonen möchte ich, daß sich die bindegewebigen Stellen mit den Kanälchen und Zellinseln in meinen Präparaten in sehr großer Zahl fanden, also offenbar gar keine Seltenheit darstellen. Besonders auch, wenn ich solche ganz kleinen Stellen hinzurechne, wo sich im vermehrten Bindegewebe einzelne kleine atrophische Pankreasparenchymhaufen in vereinzelt gelegene Kanälchen umgewandelt. An einigen solchen Stellen lagen keine Zellinseln, meist und besonders an den größeren, wie beschrieben, solche in großer Zahl bis zu solchen Gebieten, wo sie nur noch allein vorhanden waren. Ssobolew hat in der von ihm beschriebenen hierhergehörenden, aber offenbar noch kleinen Stelle keine Zellinseln gefunden. Im übrigen möchte ich erwähnen, daß es sich bei den eingangs erwähnten tubulireichen Stellen, wie sie Gutmann und Ssobolew geschildert, um durchaus hierhergehörende Bilder handelt, wie aus den beiden Arbeiten beigegebenen Abbildungen mit Sicherheit zu entnehmen ist.

Ssobolew faßte seine eine beobachtete Stelle als eventuelle entwicklungsgeschichtliche Anomalie auf, was, wie wir gesehen haben, nicht den Tatsachen entspricht; eine sichere Deutung kann er nicht geben. Auch Gutmann enthält sich einer solchen. Ich glaube nun, nachdem ich das Entstehen und die weiteren Schicksale dieser Tubuli genau verfolgt, darf ich, ohne allzusehr dem Vorwurf teleologischer Deutung zu verfallen, die Vorstellung wiedergeben, welche ich mir von dem Auftreten dieser Bildungen gemacht. Die Ausführungsgänge sind offenbar widerstandsfähiger als die Drüsenacini, und so bedeutet die Umwandlung derselben in erstere dasselbe wie ihre Um-

bildung zu Langerhansschen Zellinseln, d. h. ihre bessere Erhaltung. Was aber dort nur als möglich festgestellt war, ist hier wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß sie gleichzeitig den Versuch einer Regeneration bedeutet, denn aus dem Ausführungsgangepithel bilden sich die Acini, und so wäre hier derselbe Entwicklungsgang möglich. Ob es den neugebildeten Ausführungsgängen allerdings gelingt, Acinusepithelien zu bilden, kann ich, wenn ja auch das Auffinden letzterer in Verbindung mit solchen zunächst dafür zu sprechen scheint, aus meinen Bildern nicht mit Sicherheit schließen. Auch bei der Bildung der Kanälchen aus Langerhansschen Zellinseln und besonders bei der Proliferation der Ausführungsgänge selbst ist der Versuch einer Regeneration in derselben Richtung anzunehmen.

In der dritten Gruppe fasse ich nun eine Anzahl Veränderungen zusammen, welche unter sich nicht ganz gleichartig sind, aber alle adenomartigen Bildungen entsprechen oder diesen nahestehen. Es kommen hier sowohl die Ausführungsgänge als das Parenchym und die Inseln in Betracht. Wenden wir uns zunächst zu den Ausführungsgängen. In Fall 1 sind Veränderungen an diesen angegeben, welche hierher gehören. Es ist beschrieben, wie eine zunächst ganz papillomatöse lumenlose Masse vorliegt, welche aus Epithelmassen, teils solider Natur, teils in Schleifen angeordnet, besteht. In der Mitte entsteht ein mit Epithelmassen gefüllter Hohlraum, welcher außen durch eine ganz feine Bindegewebslage vom äußeren Teile des Gebietes, welches noch den papillomatösen Bau aufweist, abgetrennt ist. Die Zellgruppen sind durch feinste Bindegewebsstreifen mit Spindelzellen getrennt. Die Bindegewebsfibrillen sind manchmal als feinste rote Streifen zu erkennen, oft aber auch so fein, daß sie nicht wahrzunehmen sind und nur die feinen Spindelzellkerne auf sie hinweisen. Später geht diese ganze Masse in einen größeren Ausführungsgang über, dessen Wandung zunächst noch zahlreiche Ausbuchtungen, d. h. von Epithel ausgekleidete Papillen und Buchten, zeigt, bis in weiteren Schnitten ein gewöhnlicher Ausführungsgang vorliegt. Wir müssen somit das Ganze als eine Wucherung eines größeren Ausführungsganges auffassen, und zwar als eine papillomatöse,

wobei sowohl Bindegewebe wie Epithel wuchert. Es liegt hier also ein adenomatöser Vorgang vor. Dies war an diesem großen Ausführungsgang am deutlichsten und ging mit völliger Obliteration desselben einher. Es fand sich aber mehrfach in Fall 1. So noch an einer Stelle, wo mehrere kleinere Ausführungsgänge in einem bindegewebigen tubulösen Bezirk in einen größeren Gang mündeten. Auch diese zeigten hier adenomatöse Wucherung, aber ohne Obliteration des Lumens. Zu betonen ist, daß diese an beiden Stellen solche Gänge betraf, welche in beträchtlich vermehrtem Bindegewebe gelegen waren.

Ähnliche Erscheinungen fand ich in der Literatur bei Gutmann in einem Falle von Diabetes erwähnt. Er spricht von plumpen, zum Teil wieder verzweigten Papillen, die in das Lumen größerer Ausführungsgänge hineinragen, oder auch von frei im Lumen liegenden Gebilden, die aus einem bindegewebigen Grundstock bestehen und mit einer einfachen Lage hoher Zylinderzellen bekleidet sind. Diese Gebilde fand Gutmann auch an einer jener aus Tubuli bestehenden Stellen. Ssobolew erwähnt in seinem Fall, den er als Struma der Langerhansschen Insel bezeichnet, „Proliferationserscheinungen der Ausführungsgänge mittleren Kalibers“, ohne diese genauer zu beschreiben. Erwähnenswert ist ferner, daß Reitmann in einem Fall von Diabetes am Gangepithel andere anaplastische Bildungen fand. Hier war an Stelle des einschichtigen Zylinderepithets ein platteres, mehrschichtiges getreten. Von einer ähnlichen Wucherung der Gangepithelien berichtet derselbe Autor auch in drei nicht von Diabetikern stammenden Bauchspeicheldrüsen.

Wir gehen nun über zu eigenartigen Bildungen, wie sie im Drüsenparenchym selbst zu sehen waren. Zunächst wäre hier Fall 4 zu erwähnen. Es fanden sich hier, mitten im Drüsengewebe und von diesem keineswegs scharf getrennt, Gebilde, welche aus Zügen und Haufen heller Zellen bestehen, zwischen denen nur feine Bindegewebssepten (mit Spindelzellkernen, an welchen das feine Bindegewebe hier und da allein erkennbar ist), ohne daß deutliche Kapillaren in ihnen zu erkennen wären, verlaufen. Durch die Helligkeit der Zellen und deren Anordnung bestand solche Ähnlichkeit mit Inseln, daß

die Gebilde wohl diesen zugerechnet werden dürfen. Andererseits entspricht die Struktur keineswegs vollständig der der Inseln, weder in der Anordnung der Zellen, noch im Gerüst. Einzelne Zellgruppen entsprechen in ihrer bandartigen Form wenigstens der Anordnung derselben in den Zellinseln, andere aber sind ganz wie in den Acini angeordnet und entsprechen denen der Zellinseln nur durch die Protoplasmafarbung. Wie schon kurz erwähnt, besteht keinerlei scharfe Grenze zwischen diesen Bildungen und dem umgebenden Acinusgewebe, in dessen ungefährer Mitte das Gebilde liegt. Irgendeine bindegewebige Kapsel oder Abtrennung besteht an gar keiner Stelle des Randes, so daß auch hierin sich der Körper wenigstens von der Mehrzahl der Langerhansschen Zellinseln unterscheidet. Ganz allmählich gehen die Acini, indem sie heller werden, wuchern und sich anders ordnen, in das besprochene Gebilde über. Dies ist vor allem auf Serien zu bemerken, wo anfänglich alle Übergänge vorhanden sind, bis nach und nach der größer gewordene hellere Körper als einigermaßen selbständiges, rundes, großes Gebilde im Pankreasparenchym gelegen ist. Eine scharfe Abgrenzung herrscht auch hier nicht, Übergangsbilder sind aber hier selten und vor allem bestehen nicht mehr direkte Einschiebungen des einen Gewebes in das andere wie im Anfang der Schnittserie, so daß dort die Umrandung eine ganz unregelmäßige war, während sie jetzt gleichmäßiger rund ist. Einzelne dunklere, also den Acinuszellen entsprechende Zellhaufen können sich aber auch jetzt noch inmitten des merkwürdigen Gebildes finden. Dieser Körper überragt die Größe einer normalen Zellinsel beträchtlich. In demselben Falle finden sich an anderen Stellen ähnliche Umbildungen, welche aber nicht zu schärfer abgesetzten, größeren, runden Bildungen führten, sondern unregelmäßig mehr diffus ins Parenchym an mehreren benachbarten Stellen eingeschoben, also gewissermaßen auf einer niedereren Stufe stehen geblieben sind.

Ganz ähnliche Gebilde fanden sich nun noch besonders in Fall 1. Hier handelt es sich gewissermaßen um kolossale Langerhanssche Zellinseln, welche aber die anderen, selbst die als hypertrophisch bezeichneten, aus Pankreasparenchym neugebildeten, um ein beträchtliches an Größe übertreffen.

Die Zellen dieser Gebiete sind zu Häufchen und besonders Zügen geordnet und unterscheiden sich auch von denen der Acini durch ihr weit helleres Protoplasma. Doch machen diese Zellgruppen gegenüber anderen, normalen Langerhansschen Zellinseln zugehörnden einen leicht proliferierten Eindruck. Die Körper zeigen nun aber auch sonst nicht ganz die Struktur einer typischen Langerhansschen Zellinsel, sondern die einzelnen Zellgruppen sind auch hier — und darin ähneln diese Riesengebilde den an letzter Stelle beschriebenen Körpern — nur durch feinste bindegewebige Septen und Spindelzellen geschieden. Kapillaren sind auch in diesen nicht nachzuweisen. Alle diese Gebilde zeigen nirgends auch nur die geringste Andeutung einer hyalinen Masse.

Wiederum ein zunächst ganz anderes Aussehen hatten Gebilde, welche ich im Fall 5 an zwei Stellen fand. Diese machten einen fast tumorartigen Eindruck und fielen durch ihr von der ganzen übrigen Drüse und allem, was ich bis dahin gesehen hatte, durchaus verschiedenes Aussehen ungemein ins Auge. Hier lagen wiederum Zellen, welche denen der Zellinseln glichen, in Haufen zusammen. Die Zellen waren nicht scharf abgrenzbar, ihr Protoplasma war hell, dem der Zellinseln entsprechend; aber die ganzen Häufchen waren größer und meist waren keine Gruppen, sondern Züge von Zellen vorhanden. Das Protoplasma war massiger, die einzelnen Zellen noch höher und meist besser abgrenzbar, die Kerne größer als in einer normalen Zellinsel. Diese Zellhaufen waren nun geschieden durch derbe, sehr breite Massen von Bindegewebe, welches teils in breiten Zügen, teils in vielleicht blind endigenden (auf dem Durchschnitt runden und länglichen) Knollen angeordnet war. Das Bindegewebe war außerordentlich kernarm, fast hyalin, färbte sich aber nirgends gelb bei van Gieson-Färbung, sondern stets leuchtend rot. Gefäße waren in diesen bindegewebigen Septen nur ganz vereinzelt nachzuweisen. Diese Körper lagen neben mehr normalen Zellinseln. Nach und nach wurden diese ganzen Gebilde durch Konfluenz zu einer Riesenzellinsel, welche eine ganz absonderliche Größe, im Längsdurchmesser bis 4 mm, erreichte und somit auch makroskopisch deutlich auffiel. Ein Teil dieses Körpers ähnelte einer stark



hypertrophischen, aber mehr typischen Zellinsel und entsprach den unter Typus 2 geschilderten adenomatösen Bildungen; dieser ging unmittelbar in jenen besonders stark gewucherten Teil über. Später verkleinerte sich letzterer nach und nach wieder und der Rest des Gebietes hatte wieder mehr Inselcharakter. Zwischen diesen beiden Teilen waren in Epithelverhalten und -anordnung wie im Bindegewebe alle Übergänge vorhanden und es war offenbar, daß es sich um eine starke, gewissermaßen atypische Proliferation eines Teiles einer schon an und für sich enormen, adenomatösen, nicht ganz typischen Langerhansschen Zellinsel handelte. Das ganze Gebilde war zwar allseitig von einer bindegewebigen Kapsel umschlossen, an einigen Stellen bestand aber auch ein Zusammenhang mit dem umgebenden Acinusgewebe.

Übersehen wir diese ganzen fremdartigen Bildungen, so finden wir, daß sie drei verschiedene Typen repräsentieren, welche aber unter sich vielfache Übergänge zeigen und ebensolche zum Drüsenparenchym einerseits, zu Langerhansschen Zellinseln andererseits erkennen lassen. Die zuerst genannten zeigen am deutlichsten an jenen beginnenden Stellen ihre direkten Übergänge zu oder vielmehr aus Drüsenparenchymgewebe. Andererseits ähneln sie doch den Zellinseln sehr, ohne allerdings solchen ganz zu entsprechen. Die an zweiter Stelle beschriebenen Bildungen gleichen mehr den Zellinseln, und zwar gewissermaßen ins Riesenhafte gewachsenen; aber auch ihre Struktur entspricht der der Zellinseln nicht ganz. Am auffälligsten ist der dritte Typus. Hier handelt es sich um solche Zellmassen, daß dieselben einen tumorartigen Eindruck erwecken, und doch besteht auch hier wieder weitgehende Ähnlichkeit mit Zellinseln. Während die zwei erstgenannten Gebilde nur ein ganz feines Reticulum aufweisen, ist das Bindegewebe im dritten Falle zu einer sonst in den Zellinseln nie von uns beobachteten Mächtigkeit entwickelt. Auch ist seine Struktur etwas anders, sehr kernarm, doch nicht hyalin. Zwischen dem Typus 2 und 3 sind nun alle Übergänge vorhanden, auf Serienschnitten geht 3 direkt aus 2 hervor durch allmähliches Wuchern der Epithelien und des Bindegewebes.

Was nun die Frage angeht, ob diese Bildungen von Zell-

inseln oder vom Parenchym ausgehen, so läßt sich dieselbe nicht sicher beantworten, da sie in den meisten Punkten ersteren entsprechen, in manchen aber auch den letzteren. Beim ersten Typus läßt sich die Ableitung aus dem Parenchym direkt verfolgen; denken wir an die Entstehung der Zellinseln aus Drüsenacini, wie sie im ersten Teil beschrieben ist, so dürfen wir hier vielleicht von einer atypischen Umbildung sprechen. Die zweite und dritte Sorte von Gebilden ließ eine direkte Ableitung aus den Acini nicht zu, entsprach dagegen den Langerhansschen Zellinseln und gingen auseinander hervor. In letzter Instanz mögen aber auch sie sich bei der Bildung der Zellinseln aus Parenchym aus letzterem ableiten; gerade bei diesen atypischen Formen ist dies als wahrscheinlich anzunehmen. Aber bei den nahen Beziehungen und Übergängen zwischen Acini und Zellinseln, wie wir sie geschildert haben, ist die Frage nach der Ableitung jener Gebilde von dem einen oder andern dieser Gewebsbestandteile ja auch ziemlich belanglos. Auf der anderen Seite sprächen auch diese Bilder wieder ihrerseits für die nahen genetischen Beziehungen beider.

Insofern als diese beschriebenen Gebilde eine bedeutende Größe erreichen, welche die Norm weit übersteigt, die Zellen, besonders beim dritten Typus, deutlich wuchern und die Struktur sich etwas ändert, dürften wir sie, glaube ich, am besten als Adenome, oder event. auch die beiden ersten als knotige Hyperplasien, das letzte als Adenom bezeichnen, einerlei, ob des Drüsenparenchyms oder der Langerhansschen Zellinseln.

Ähnliche Bildungen sind nun auch in der Literatur — meist als Raritäten — mehrfach beschrieben worden. Zuerst ist hier der schon erwähnte Fall Ssobolews zu erwähnen. Ich rechne denselben weniger zu den einfach vergrößerten Zellinseln, obwohl ich ihn bei Besprechung dieser erwähnen mußte; als hierher. Auch Ssobolews Zellinsel war exzessiv — bis zu 1,5 mm — vergrößert. Sie fiel auch schon makroskopisch auf den Schnitten als schwächer tingierter Knoten ins Auge. Die Vergrößerung bezieht Ssobolew außer auf numerisches Wachsen der Zellen auch auf Größenzunahme der einzelnen Zellen. Ihre Höhenzunahme und die Größenzunahme der Kerne (verglichen mit den Tubuli pancreatici) wird erwähnt.

Ssobolew spricht ebenfalls von einer adenomatösen Wucherung in den Inseln und faßt sie als vicariierende Hypertrophie der Inseln für andere atrophische auf. Er bezeichnet den Fall als „Struma“ der Langerhansschen Inseln, ein Name, der mir nicht besonders glücklich gewählt erscheint. In dem Falle bestand auch Diabetes. Der beigegebenen Abbildung nach entspricht das von Ssobolew beschriebene Adenom der Zellinsel meinem zweiten Typus.

Ferner beschreibt Reitmann das Auftreten von „eigentlichen adenomartigen, ihrem Aufbau nach Langerhansschen Inseln entsprechenden Gebilden“. Ähnliche Befunde fand Reitmann bis dahin in der Literatur nicht (seine Arbeit wurde im März 1904 geschrieben und erschien erst im Januar 1905, die Ssobolewsche Arbeit über das „Struma“ inzwischen). In seinem Falle, und zwar nur in den mittleren Partien des Caput pancreatis lagen zahlreiche Gebilde vor, welche in ihrem „prinzipiellen Aufbau“ Langerhansschen Inseln entsprachen, sich aber von diesen durch Mangel einer entsprechenden Vascularisation und durch das Vorhandensein hoher, heller Epithelien, welche denen der größeren Ausführungsgänge ähneln, unterschieden. Das Kapillarsystem war nur wie normaliter im secernierenden System entwickelt, gegenüber dem Balkenwerk im Vergleich zu normalen Inseln also hypoplastisch. Diese Gebilde scheinen mir auch der beigegebenen Abbildung nach meinem an erster Stelle erwähnten Typus derartiger Bildungen am nächsten zu stehen.

Ferner ist hier noch der Diabetesfall 14 von Sauerbeck zu nennen, in dem dieser Forscher Stellen unsicherer Natur fand, die zum Teil bedeutend größer als Zellinseln waren. Die Zellen selbst zeigten hellere Färbung, ihr Protoplasma ist reichlich, die Kerne teils kleiner, teils größer als die der Acini. Die Zellmassen sind durch feine Bindegewebszüge, von denen oft nur die länglichen dunklen Kerne sichtbar sind, teils in Alveolen (acinusähnlich), teils in Balken (zellinselartig) geteilt. Offenbar handelt es sich auch hier um Bildungen, die den von mir an erster Stelle beschriebenen nahestehen. Sonstige analoge Beschreibungen und besonders solche, welche meinen zuletzt beschriebenen adenomatösen Bildungen ganz entsprechen, habe ich in der Literatur nicht finden können.

Fassen wir diese letzte Gruppe von Veränderungen zusammen, so handelt es sich hier um deutliche Proliferationserscheinungen zum Teil ausgesprochen adenomatöser Natur, teils der Ausführungsgänge, teils des Parenchyms bzw. der Zellinseln. Die Proliferationsbilder an den Ausführungsgängen lassen sich wie von selbst den zuvor beschriebenen Wucherungen der kleineren Gänge, neben denen sie sich ja auch finden, an die Seite stellen und sind wohl auch als eine Folge der Regenerationsbestrebungen aufzufassen. Diese Erklärung liegt nun bei den Adenomen des Parenchyms bzw. der Zellinseln, welche wir ja von ersterem gerade in diesen Fällen ableiten, klar zutage. Wandelt sich das Parenchym zum Zwecke der Selbsterhaltung in Zellinseln um, so bedeuten diese Adenome erst recht einen — gewissermaßen ins atypische geratenen — Regenerationsversuch.

Hier kurz anreihen möchte ich noch öfters beobachtete und kurz erwähnte Stellen von zweierlei verschiedener Art. Einmal fielen mitten im vermehrten Bindegewebe neben ganz atrophischen Pankreasparenchymresten große, wie hyperplastisch aussehende, besonders dunkel gefärbte, mit Zellen mit großem Kern und vollsaftigem Protoplasma versehene Acinuszellmassen auf. Andererseits sah ich hellere Zellgruppen, die keine rechte Anordnung zeigten, sondern in großen Bezirken zusammenlagen; sie erinnerten durchaus an Acinuszellen, waren aber etwas heller (mehr braun) gefärbt. Um Zellinseln auch im Beginn ihrer Bildung handelt es sich sicher nicht. Es fehlte jede entsprechende Anordnung, auch war die Protoplasmafärbung nicht der der Zellinselzellen analog. Die ersterwähnten Zellmassen fasse ich als hypertrophisch gewucherte Acinuszellen auf, und, zumal sich diese direkt neben besonders atrophischen finden, weist sich dieser Prozeß wohl von selbst als ein regeneratorscher aus. Ssobolew erwähnt bei seinen Gangunterbindungen in den ersten Tagen neben den atrophischen Zuständen des Parenchyms auch Vermehrung durch indirekte Teilung in den Acinuszellen und proliferative Erscheinungen an den Epithelien der Ausführungsgänge. Die zweite Gruppe von Zellen kann ich nicht mit Sicherheit erklären, doch nehme ich an, daß es sich hier um ganz junge, neugebildete Acinuszell-

gruppen handelt (s. darüber weiter unten mehr). Auch dieser Vorgang wäre dann naturgemäß ein regenerativer.

Überblicken wir so den ganzen Konnex der Veränderungen in unseren fünf von Diabetikern stammenden Bauchspeicheldrüsen und ihre Erklärung, so handelt es sich um einen degenerativen Prozeß mit starker Bindegewebsentwicklung und zahlreichen Zeichen von Regeneration. Wir finden so hier das gleiche, wie es an anderen Drüsen bei deren spezifischer Entzündung in die Erscheinung tritt. Ganz besonders aber erinnern die beschriebenen Bilder bis in viele Details an die Entzündung eines bestimmten Organs — die Lebercirrhose. In Betracht ziehen müssen wir natürlich, daß die Langerhansschen Zellinseln und alles, was damit zusammenhängt, in der Leber kein Analogon besitzen. Hier wie dort ist in Übereinstimmung mit der Weigertschen allgemeinen Theorie die Degeneration als das Primäre aufzufassen. Bei der Lebercirrhose ist dieser Standpunkt insbesondere von Ackermann begründet worden. Hier wie dort ist dann die eigentliche „Cirrhose“ die Folge. Diese besteht nun einmal in stärkerer Bindegewebsentwicklung. Hier zeigt sich nun allerdings eine mehr in die Augen fallende als prinzipielle Verschiedenheit, indem die Bindegewebsproliferation in dem Pankreas lange nicht die Grade erreicht wie in der Leber; es ist hier aber daran zu erinnern, daß das Pankreas wohl auch normaliter weniger Bindegewebe und weniger Gefäße enthält als die Leber. Bei der Lebercirrhose also ist die Bindegewebswucherung eine mehr allgemeine, bei der Pankreascirrhose eine im allgemeinen geringere und nur in bestimmten Bezirken stärkere; doch müssen wir hier im Pankreas auch die Fettgewebsproliferation, welche der des Bindegewebes gleichzusetzen ist, mit in Betracht ziehen. Im übrigen gibt es auch Fälle von Lebercirrhose, wo die Bindegewebsentwicklung eine mehr ungleichmäßige ist. Wie in der Leber die erste Bindegewebsvermehrung hauptsächlich vom vorhandenen Bindegewebe um die Gallengänge und Gefäße ihren Ausgangspunkt nimmt, so auch in dem Pankreas, wo wir die Stellen stärkster Bindegewebsvermehrung fast stets im Anschluß an die bindegewebige Wand größerer Ausführungsgänge finden. Wie dort, so kann hier kleinzellige Infiltration

in den bindegewebigen Bezirken zur Beobachtung gelangen. Die weitestgehende Ähnlichkeit zwischen beiden Prozessen herrscht aber in dem Auftreten der massenhaften kleinen Ausführungsgänge. Auch die Entstehungsweise derselben ist die gleiche. Sie stammen einmal im Pankreas wie in der Leber von den alten proliferierenden Ausführungsgängen ab. Hier wie dort kommt aber eine zweite Entstehungsweise dazu. In der Leber wird die Ableitung eines großen Teiles der kleinen, neugebildeten Gallengänge von atrophischen Leberzellen angenommen, und diese Ansicht findet sich z. B. in den diesbezüglichen Arbeiten bzw. in den Lehrbüchern von Charcot et Gombault, Kiener et Kelch, Perls und Orth vertreten. Eine dementsprechende Ableitung vieler kleiner Gänge aus den atrophischen Zellen (und Zellinseln) habe ich für das Pankreas nachweisen können. Hier wie dort liegen diese Bildungen im proliferierten Bindegewebe und fallen darum im Pankreas, wo solche Bindegewebswucherungen mehr auf einzelne Bezirke beschränkt sind, weniger in die Augen als in der Leber. Aber auch in der Leber können diese Gallengangswucherungen im neugebildeten Bindegewebe so überhandnehmen, daß man von einem Adenom derselben reden kann; ich entsinne mich eines derartigen Falles bei einem wahrscheinlich syphilitischen Kinde. Übrigens kommen auch in der Leber solche mehr knötchenförmigen Bindegewebsvermehrungen mit Gallengangsadenomen vor. Hierher gehört ein von Moschkowitz beschriebener Fall, in dem die Leber von solchen Knötchen übersät war. Er rechnet diese auch nicht zu den Tumoren, sondern zu den entzündlichen Hyperplasien. In der Leber wird nun auch eine Neubildung von Leberzellen aus Gallengangsepithelien, so nach parenchymatösen Erkrankungen von Marchand, Meder, Stroebe, nach experimenteller Entfernung eines Teils der Leber von Ponfick und Podwyssotzky angenommen. Sehr hochgradig scheint diese in Fällen gewöhnlicher Lebercirrhose zum wenigsten nicht zu sein. Ähnlich habe ich auch im Pankreas Bilder beschrieben, welche auf eine ähnliche Neubildung von Pankreaszellen hindeuten, eine solche aber nicht als sehr wahrscheinlich angenommen. Auf jeden Fall ist der ganze Vorgang im Pankreas wie in der Leber der entwicklungs-

geschichtlichen Anlage beider Organe entsprechend als ein regenerativer oder wenigstens als der Versuch zu einem solchen aufzufassen, ob nun das Ziel erreicht wird oder nicht. Aber auch die in meinem dritten Abschnitt beschriebenen adenomatösen Bildungen lassen sich den entsprechenden bei Lebercirrhose direkt an die Seite stellen. Ich meine natürlich die Veränderungen, wie sie von der sogenannten knotigen Hyperplasie bis zu echten Adenomen dort vorkommen. Wie sie in der Leber wohl allgemein als ein Regenerationsprozeß für bei der Cirrhose (event. auch der akuten gelben Leberatrophie) verloren gegangenes Lebergewebe aufzufassen sind, wobei die Regeneration, der bekannten Weigertschen Anschauungsweise gemäß, über das Ziel hinausschießt, so kommt den entsprechenden Bildungen im Pankreas offenbar dieselbe Erklärung zu. Kurz möchte ich auch noch auf die als neugebildet aufgefaßten strukturlosen Pankreasacini hinweisen, welche ein Analogon der bei Lebercirrhose besonders von Kretz so genau erforschten Verhältnisse darstellen.

Weil nun der Vergleichspunkte beider Erkrankungen so überaus zahlreiche sind und vor allem im Wesen derselben so völlige Übereinstimmung herrscht, möchte ich den Vorschlag machen, wie schon die Überschrift vorliegender Abhandlung besagt, die im vorhergehenden beschriebene Pankreasveränderung als „Pankreascirrhose“ zu bezeichnen. Ich bin mir dabei der Punkte, welche dagegen sprechen, voll bewußt. Viele wollen Bezeichnungen nicht dem Sinne nach, den sie heute erlangt haben, sondern der seinerzeit bei der ersten Namengebung maßgebend war, auch auf andere Erkrankungen übertragen. Und da leitet sich Cirrhose eben vom griechischen Worte für goldblond ab. Aus dem Grunde lehnt auch schon v. Hansemann den Namen Pankreascirrhose, der ja schon vielfach angewandt ward, ab. Für das bindegewebsreiche Pankreas, welches mehr graubraun ist, würde die Bezeichnung ja nun allerdings nicht passen. Sehr häufig ist nun aber gleichzeitig mit dem Bindegewebe im diabetischen Pankreas auch das Fettgewebe vermehrt und so ist seine Farbe teilweise wenigstens auch gelblich. Ziehen wir dies in Betracht und ferner den Gesichtspunkt, daß auch nicht alle Leber-

cirrrosen sich durch die im Namen liegende Farbe auszeichnen, so dürfte die Kombination des Wortes „Cirrhose“ mit „Pankreas“ doch erlaubt erscheinen. Das Wort „Sklerose“ etwa würde auch nur einem Teile der Erscheinungen gerecht werden, denn ist außer dem Bindegewebe auch das Fettgewebe vermehrt, so fühlt sich ein derartiges Pankreas oft gar nicht verhärtet an. Vor allem aber scheint mir der Name „Pankreascirrhose“, welcher gleich in richtiger Analogie ein richtiges Bild auch der mikroskopischen Verhältnisse vor Augen treten läßt, entschieden vorzuziehen zu sein. Denn unter Cirrhose stellen wir uns heute doch ein bestimmtes makroskopisches und mikroskopisches Bild der Leber vor und denken kaum mehr an die ursprüngliche Bedeutung des Wortes.

Bin ich somit dazu gelangt, die von mir bei Diabetes beschriebene Pankreasveränderung als Pankreascirrhose aufzufassen und zu bezeichnen, so komme ich hier zum selben Resultat, zu dem schon Reitmann gelangt ist. Auch er schlägt den Namen Cirrhose vor, und zwar weil auch er anatomische Veränderungen bei Pankreassklerosen (bei Diabetikern) gefunden, die ein Analogon zu entsprechenden bei der Lebercirrhose bilden. Aber diese der Pankreas- und Lebercirrhose gemeinsamen Befunde Reitmanns und die von mir beschriebenen sind anatomisch verschieden, wenn ihre physiologische Erklärung auch die gleiche ist — Degeneration und vor allem Regeneration. Ich betone dies und gleichzeitig, daß ich den Gedankengang, wie ich ihn eben entwickelt habe, auf Grund meiner Präparate vollständig in der oben skizzierten Weise durchgeführt und auch das Wort Pankreascirrhose schon in Anwendung gebracht hatte, als ich erst ganz neuerdings die Reitmannsche Arbeit zuerst in einem Referate und dann im Original kennen lernte. Ich habe den Grundgedanken derselben aus diesem Grunde bisher in keiner Weise in Betracht gezogen — und nur ganz vereinzelt tatsächliche Befunde, soweit sie in das von mir beschriebene Gebiet gehören, oben erwähnt — um mich so bei meinen Schlußfolgerungen lediglich auf eigene Bilder und Überlegungen zu stützen. Um so willkommener ist mir jetzt die völlige Übereinstimmung mit Reitmann im Wesen der Pankreascirrhose und dies um so



mehr, als wir auf verschiedenen Wegen zum gleichen Ziele gelangt sind. Ich muß hier auf Reitmanns Befunde noch kurz eingehen. Er studierte die De- und Regenerationen, wie sie sich schon physiologisch in jedem Pankreas an den einzelnen Zellen und Zellgruppen abspielen, und als er nun 15 diabetische Bauchspeicheldrüsen untersuchte, sah er beide Arten von Prozessen den physiologischen entsprechend, aber in bedeutend erhöhtem Maße wieder. Er fand die Struktur im Gegensatz zu der Hansemannschen Granularatrophie nicht in allen Teilen des Pankreas erhalten, vielmehr ist das ganze System des Aufbaues der Drüse stark verändert, vereinfacht, und es handelt sich somit in Analogie zu den Vorgängen bei Neubildung und Regeneration von Drüsenschläuchen wohl um ein weitgehend umgebildetes Parenchym. Es finden sich die Destruktionsprozesse ebenso wie der physiologischen Regeneration entsprechende Bilder. Bei dieser Regeneration treten aber neben den typischen, nur gesteigerten Formen auch atypische „anaplastische“ auf. Es kann durch Kombinationen ein sehr buntes Bild nebeneinander entstehen. Ferner finden sich die das Bindegewebe betreffenden Alterationen. Reitmann faßt daher folgendermaßen zusammen: „Es erscheint demgemäß der ganze Vorgang als ein chronischer Degenerations- oder richtiger Destruktionsprozeß, mit teilweiser Regeneration des Parenchyms, der bei entsprechend langer Dauer zu einem vollständigen Umbau der Drüse führen kann.“ In Analogie zu den bekannten entsprechenden Bildern bei der Lebercirrhose, deren Kenntnis wir ja vor allem Reitmanns Lehrer Kretz verdanken, schlägt er den Namen „Cirrhosis pancreatis diabetica“ vor.

So sehen wir, wie die Schlußfolgerungen aus Reitmanns Bildern und meinen auf etwas andere Punkte gerichteten Untersuchungen zum gleichen Resultate und zur selben Auffassung des Prozesses führten, denn Reitmanns oben citierten Satz könnte ich auch als Schlußfolgerung meiner Untersuchungen hinstellen. Wahrscheinlich werden sich denn auch seine und meine Fälle z. gr. T. entsprechen und es war sein Augenmerk nur mehr auf diese Punkte, meines auf andere gerichtet. Ob allerdings die von mir beschriebenen Bilder stets so deutlich

hervortreten wie in meinen Fällen — die adenomatösen Bildungen haben ja so wie so etwas mehr zufälliges und waren in meinen Fällen in besonders großer Zahl vorhanden — ist schwer zu beurteilen. In einigen Fällen macht aber Reitmann auch, wie oben citiert, kurze Bemerkungen, welche andeuten, daß er auch die Tubuli und manches dergleichen hier und da gesehen. Andererseits habe ich ebenfalls Pankreaszellgruppen beschrieben, die ich auch als neugebildete auffasse und die gewissen von Reitmann genauestens studierten und beschriebenen und ebenso aufgefaßten Bildern offenbar entsprechen. Auch darin stimme ich Reitmann ganz bei, daß die von uns beschriebene „Pankreascirrhose“ ein der Hansemannschen Granularatrophie nahezu entsprechendes Bild geben kann, aber daß genauere Untersuchung sie als etwas anderes, über jene gewissermaßen Hinausgehendes charakterisiert.

Zum Vergleich mit diesen Pankreascirrhosen habe ich nun außer einer größeren Zahl normaler Bauchspeicheldrüsen (von meist nur 5 bis 6 Stunden post mortem ausgeführten Sektionen) auch solche unter einigen anderen pathologischen Bedingungen herangezogen und habe auch hier vornehmlich auf dieselben Dinge — die Langerhansschen Zellinseln und jene Tubuli — geachtet, ohne, wie ich gleich hier bemerken will, jemals völlig entsprechende Bilder zu finden. Es handelte sich um Fälle von Pankreatitis und Karzinom. Zunächst kommen hier zwei Fälle von entzündlicher interstitieller Pankreatitis ohne Diabetes in Betracht. Im ersten Fall führte dieselbe zum Verschuß des Ductus choledochus, somit zur Gallenstauung und als Folge derselben zum Tode. Im zweiten Falle handelte es sich um ein Duodenalulcus mit karzinomatöser Entartung. Der Grund des Ulcus, in dessen Rand die Papilla Vateri lag, war mit dem Pankreas verwachsen, das ganze Pankreas war stark sklerotisch. Zudem fanden sich in ihm ganz kleine Karzinometastasen. In beiden Fällen lag mikroskopisch eine hochgradige Atrophie des Pankreasparenchyms und sehr starke Bindegewebsproliferation vor. Im ersterwähnten Fall war beides und vor allem letztere außerordentlich stark ausgesprochen. Trotzdem wurde eine Bildung jener im Bindegewebe gelegenen Gänge durchaus vermißt. Die atrophischen

Pankreaszellgruppen bestanden aus einigen ganz kleinen protoplasmaarmen, mit geschrumpftem Kern versehenen Zellen. Nur ganz vereinzelt fanden sich Andeutungen von Hohlräumen — und zwar auch dies nur im zweiten Fall und ganz vereinzelt zu beobachten —, eigentliche Gänge oder Kanäle wurden nie konstatiert. Die Langerhansschen Zellinseln zeigten nirgends besondere Proliferationserscheinungen, waren zwar besonders im zweiten Fall zum Teil groß, überschritten aber nicht den größten normalen Umfang. Im Bindegewebe, wo sie sich besser als das Parenchym erhalten, lagen sie in beiden Fällen oft isoliert, aber nie zu Nestern; auch waren sie hier häufig sklerosiert. Im zweiten Fall war ihre Zahl eine sehr große, im ersten eine durchschnittliche. Übergänge aus Drüsenparenchym zu Zellinseln waren nicht mit Bestimmtheit zu beobachten. Sonstige Besonderheiten fanden sich in keinem von beiden Fällen. Es sei hier erwähnt, daß Reitmann seine Cirrhosebilder bei derartigen Pankreatitiden (ohne Diabetes) wohl auch vermißt hat, denn er sagt kurz (und nicht ganz klar), daß der von ihm beschriebene Prozeß sich scharf von den verschiedenen entzündlichen Formen der Pankreaserkrankungen unterscheidet.

Auch bei einigen Fällen von sekundär das Pankreas ergreifendem Karzinom konnte ich nur Pankreasgewebsatrophien und Bindegewebsvermehrung feststellen. Jene die Tubuli enthaltenden Stellen und die sicher aus Acinusgewebe hervorgegangenen vergrößerten und eventuell veränderten Langerhansschen Zellinseln fehlten vollständig. Zunächst wäre hier der oben an zweiter Stelle genannte Fall zu erwähnen, welcher ja auch Metastasen im Pankreas aufwies.

Hierher gehört ferner ein Fall von Gallenblasenkarzinom, das kolossal ausgedehnt war und auch fast das ganze Pankreas befallen hatte, so daß von diesem nur ein Teil des Kopfes intakt erhalten war. Das Parenchym war hier sehr stark atrophisch, das Bindegewebe ziemlich stark auch interacinös vermehrt, jene an Kanälchen reichen Zellen fanden sich aber nicht. Die Langerhansschen Zellinseln sind groß und zahlreich, aber nicht über die Norm. Sichere Übergänge aus Acinusgewebe in sie sind nicht feststellbar. Eine besondere

Wucherung oder Nesterbildung am Rande des Karzinoms findet sich nicht. In einem dritten Falle von sekundärem Krebs ist das Pankreasgewebe sehr atrophisch, das Bindegewebe sehr stark vermehrt. Die Zellinseln sind sehr gut erhalten und treten deutlich hervor, aber sie überschreiten nicht die normale Größe und Zahl. Im Tumorgewebe sind sie ebensowenig wie Pankreasparenchym erhalten. Jene an Tubuli reichen Stellen sind nicht vorhanden. In allen diesen Fällen von sekundärem Karzinom bestand kein Diabetes. Entsprechendes fand Sauerbeck in 4 Fällen von sekundärem Pankreaskarzinom ohne Diabetes: starke Sklerose und auffallend gutes Erhaltenbleiben der Zellinseln, die in allen Fällen ziemlich zahlreich bis zahlreich waren und keine Besonderheiten boten, mit Ausnahme eines Falles, in dem auch sie karzinomatös infiltriert waren.

Ferner hatte ich Gelegenheit, einige Fälle von primärem Karzinom des Pankreas zu beobachten. Auch hier fand sich stets das gleiche. Es handelt sich um 3 Fälle. In einem dieser lag jener Zylinderzellenkrebs mit typischen Schläuchen vor, welcher den Gedanken sehr nahe legt, ihn von den Pankreasausführungsgängen abzuleiten. In der Tat geschieht dies ja auch gewöhnlich; ein solcher Fall ist bei Gutmann beschrieben und er citiert Orth, Ribbert, Kaufmann, Dieckhoff (Lubarsch), v. Hansemann, die dieselbe Ableitung annehmen. Neue hierher gehörige Tumoren beschreibt Hulst. Die beiden von Sauerbeck besprochenen primären Pankreaskarzinome gehören auch in diese Gattung. Ein zweiter meiner Fälle bot ebenfalls Besonderheiten, welche noch genauer untersucht und eventuell noch besonders beschrieben werden sollen. Der dritte Fall entsprach im Aufbau des Karzinoms der gewöhnlichen von den Pankreaszellen abzuleitenden Form. Ich gehe auf alles dies hier nicht weiter ein, sondern erwähne nur das auf die vorliegende Frage Bezügliche.

In dem einen Fall war nur noch ein Teil des Kopfes vorhanden, sonst war das ganze Pankreas in eine weiche, teils graue, teils rote (Blutungen) Tumormasse verwandelt. Mikroskopisch fand sich im Kopf des Organs ein ziemlich gut erhaltenes Acinusgewebe mit in geringem Maße vermehrtem Bindegewebe; die Zellinseln waren mäßig zahlreich und ohne

alle Besonderheiten. Tubuli enthaltende Stellen bestanden nicht. Im übrigen lag nur Tumorgewebe ohne jeden Rest von Acinusgewebe oder Zellinseln vor.

In dem zweiten Fall (Zylinderzellenkarzinom) war der Pankreaskopf erhalten, der übrige Teil des Pankreas war in eine mehr gleichmäßige, ziemlich derbe, gelblich-graue Masse verwandelt, welche aber ziemlich unverändert die Form, Größe, Breite usw. des Pankreas beibehalten hatte. Der Ductus choledochus war 1 bis 2 cm oberhalb der Papille durch Druck sehr stark verengt, so daß alle rückwärts gelegenen Gallenwege stark erweitert waren (Icterus). Mikroskopisch ist das Pankreasgewebe im Kopf nur leicht atrophisch, das Bindegewebe leicht vermehrt, die Zellinseln in der durchschnittlichen Größe und Zahl ohne alle Besonderheiten vorhanden. Der Rest des Pankreas ist sehr atrophisch, stark sklerosiert, weicht zum größten Teil ganz dem aus Schläuchen bestehenden Tumorgewebe. Jene Kanälchen finden sich nicht, wären in diesem Falle wohl auch schwer mit Sicherheit von dem Karzinom zu unterscheiden. Die Langerhansschen Zellinseln sind groß, im erhaltenen Parenchym in normaler Zahl. Wo in der Umgebung des Karzinoms das Pankreasparenchym gänzlich zugrunde gegangen ist und nur derbes Bindegewebe liegt, sind die Zellinseln noch gut isoliert im letzteren — einmal auch in Nestern — gelegen erhalten. Im Karzinomgebiete selbst sind auch sie zugrundegegangen.

Im dritten Fall ist der Kopf wiederum am besten erhalten, vom übrigen Pankreas nur noch eine oberflächliche dünne Lage relativ gut, welche direkt in eine ziemlich runde, weiche, fast kleinkinderkopfgroße, zum großen Teil graue, von Blutungen reichlich durchsetzte Tumormasse übergeht. Der Pankreasschwanz ist in diese gänzlich aufgegangen. Mikroskopisch ist das Pankreasgewebe, soweit überhaupt noch vorhanden, wiederum sehr atrophisch, das Bindegewebe gewuchert. Jene Kanälchen finden sich nirgends. Die Langerhansschen Zellinseln sind in mäßiger Zahl und Größe vorhanden. Sie sind nur an ganz wenigen Stellen auch am Rande vom Karzinom, im Bindegewebe — einmal mehrere nebeneinander — gelegen, erhalten. Mitten im Karzinomgewebe sind noch vereinzelte größere Pan-

kreasausführungsgänge zu finden. Betont sei noch, daß auch bei diesen drei primären Pankreaskarzinomen kein Diabetes bestand.

Bei allen sechs Pankreaskarzinomen, die mit starker Bindegewebsentwicklung einhergingen, fanden sich jene an tubuli-reichen Stellen also nie, auch keine Andeutungen derselben, wenn auch einzelne kleine Acinuszellmassen als Zeichen der Stauung ein zentrales weiteres Lumen aufwiesen. Die Zellinseln zeigten keine Besonderheiten, außer eventuell leichter Sklerosierung. Sie waren in diesen Fällen ja sicher besser als das Parenchym erhalten, ein sehr großer Teil von ersteren war aber auch mit letzterem zugrunde gegangen, besonders im ersten und dritten primären Karzinom, wo nur wenig Pankreasgewebe erhalten war. Eine vikariierende Hypertrophie der Zellinseln (oder Übergänge des Parenchyms in sie) ließ sich nicht sicher feststellen. Und doch bestand kein Diabetes.

Die wenigsten Arbeiten über Pankreaskarzinome erwähnen die Langerhansschen Zellinseln. Weichselbaum und Stangl beschrieben zwei Fälle (einen primären und einen sekundären Pankreaskrebs), bei denen die Acini zum großen Teil zugrundegegangen, die Zellinseln aber — und selbst vereinzelt inmitten des Tumors — erhalten und sogar anscheinend vermehrt waren. Gutmann fand bei einem Zylinderzellenkrebs mit Diabetes im Tumor keine Zellinseln mehr, im übrigen — sklerotischen — Parenchym die meisten übrigens ziemlich spärlich vorhandenen intakt. Die sekundären Karzinome im Pankreas, welche Sauerbeck beschreibt, sind schon erwähnt. Außerdem führt er zwei primäre Pankreaskarzinome von Zylinderzellentypus (ohne Diabetes) an, in denen bei mäßiger Sklerose des restierenden Pankreasgewebes die Inseln ziemlich bezw. mäßig zahlreich waren und keine Besonderheiten boten.

Die genaueste Arbeit auf diesem Gebiete, die auch das größte Material bearbeitet, stammt von Pearce. Er untersuchte 30 Karzinome des Pankreas, von denen 13 primäre (9 davon des Pankreaskopfes) waren. Im sklerotisierten Pankreasgewebe (bei Druck auf den Hauptausführungsgang) bezw. im relativ normal erhaltenen fanden sich die Langerhansschen Zellinseln wohl konserviert, bei großer Ausdehnung des Tumors

auch hypertrophisch. Am Rande des Karzinoms event. schon von Karzinomzellen umgeben, waren im Bindegewebe die Zellinseln noch gut erhalten und sogar stark hypertrophisch. Bei zwei ganz diffusen Karzinomen fanden sich hier und da noch Pankreasreste mit stark vergrößerten Zellinseln. In allen diesen Fällen bestand kein Diabetes. Solcher war dagegen in drei andern Fällen vorhanden. Zwei dieser sind nicht recht beweiskräftig — in einem waren Details nicht mehr zu eruieren, in dem andern lag nur intermittierende Glykosurie vor — im dritten Diabetesfall fand sich ein Karzinom des Pankreaskopfes mit starker interstitieller Pankreatitis. Auch die Zellinseln waren zum Teil sklerosiert. Über das Verhalten derselben am Rand des Tumors bzw. in diesem wird nichts angegeben.

Endlich sei erwähnt, daß Fabozzi an der Hand von fünf Fällen den Versuch gemacht hat, das Pankreaskarzinom von den Langerhansschen Zellinseln abzuleiten. Die Autoren scheinen darin übereinzustimmen, die Beweiskraft der Argumente Fabozzis nicht für genügend zu erachten und diesen Ausgangspunkt des Karzinoms abzulehnen, so z. B. Pearce, Sauerbeck, Reitmann und Hulst; ich habe dies auch schon früher hervorgehoben. Fabozzi hat wahrscheinlich die Inseln nicht vom Karzinomgewebe trennen können — diese können sich, wie ich auch fand und Ssobolew ebenfalls erwähnt, in der Tat sehr ähnlich werden. Diese Schwierigkeit bestand besonders, da seine Zellinseln vergrößert und vermehrt waren, was auf die gleichzeitig vorhandene Sklerose zu beziehen sein dürfte; hierauf weist auch Sauerbeck hin. Reitmann ist überhaupt nicht überzeugt, ob in Fabozzis Fällen Karzinome oder etwa nur fibröse Pankreatitiden vorgelegen haben.

Wir haben ebenso wie Reitmann einen wohlcharakterisierten Typus der diabetischen Pankreascirrhose gefunden, welcher nicht identisch ist mit den einfachen interstitiellen Pankreatitiden und den bei Karzinomen des Pankreas — primären und sekundären — auftretenden Sklerosen, sondern seine besonderen Charakteristica hat, welche in derselben Linie liegen wie diejenigen der Lebercirrhose. Ich möchte nun keineswegs etwa behaupten, daß diese Pankreascirrhose das Substrat des Pankreasdiabetes bildet. Auf der einen Seite gibt es sicher

Diabetesfälle ohne diese Pankreascirrhose. So ist die Hansemannsche einfache Granularatrophie schon eine der bei Diabetes häufigsten Pankreasveränderungen, und die Cirrhose vielleicht erst ein späteres Stadium derselben. Mir scheinen überhaupt zwischen der Hansemannschen Granularatrophie und meiner Cirrhose keine ganz scharfen Grenzen ziehbar. Andererseits ist es noch nicht sicher, ob die typische Pankreascirrhose nicht auch ohne Diabetes vorkommt.

Auf jeden Fall ist es aber doch kein Zufall, daß in meinen fünf Fällen von Pankreascirrhose wie in denen Reitmanns Diabetes vorlag und ebenso, daß die einzelnen regenerativen Veränderungen — die massenweise Bildung neuer Inseln aus Parenchym — die neugebildeten Tubuli — die adenomatösen Bildungen —, wo sie sonst in der Literatur, wenn auch ohne Zusammenhang untereinander, erwähnt werden, sich fast ausnahmslos bei Diabetes fanden. Einen gewissen Zusammenhang können wir da wohl postulieren und die Pankreascirrhose somit als ein Substrat des Diabetes bezeichnen. Und dies um so mehr, als sie ja der Granularatrophie nahe steht. Deshalb müssen wir hier noch ganz kurz auf diesen bisher nur gestreiften Zusammenhang mit dem Diabetes eingehen.

Nachdem schon lange ein Konnex des Pankreas und des Diabetes besonders von französischen Forschern angenommen war, wurde dieser bekanntlich durch die ersten Totalexstirpationen des Pankreas durch von Mering und Minkowski 1889 zur Gewißheit. Darauf, daß dieser Zusammenhang in einer inneren Sekretion besteht, ist vor allem von Lépine hingewiesen worden. Das Zustandekommen des Diabetes wird nun entweder auf Veränderungen des Parenchyms bezogen (von Hansemann) oder auf solche der Langerhansschen Zellinseln. Diese Auffassung der Abhängigkeit des Pankreasdiabetes von den Zellinseln ist erst möglich gewesen, nachdem den Zellinseln vor allem nach den Arbeiten von Laguesse, Schäfer, Diamare eine anatomische oder physiologische Selbständigkeit zuerkannt und ihre Tätigkeit mit dem Kohlehydratstoffwechsel in Beziehung gesetzt worden war. Hier setzte die pathologische Anatomie ein, und indem eine Reihe von Befunden an pathologischen Präparaten gerade die sog.



„Inseltheorie“ zu stützen schien, ist sie mit besonderem Eifer verkündet worden.

Ohne auf die einzelnen Arbeiten hier einzugehen, nenne ich nur kurz Namen wie: Opie, Ssobolew, Weichselbaum und Stangl, Wright-Joslin, Herzog, Pearce und bis zu einem gewissen Grade Sauerbeck. Andere stehen dieser Annahme skeptisch oder ablehnend gegenüber wie: Schmidt, v. Hansemann, Verfasser, Gutmann, Karakascheff, Reitmann. Auf der Pathologenversammlung zu Berlin 1904 stellten sich auch Benda und Westenhoeffer auf diesen Standpunkt.

Die Gründe, welche für die „Inseltherapie“ zu sprechen scheinen, können wir kurz in vier Gruppen teilen:

1. die Veränderungen, wie sie an den Langerhansschen Inseln im Pankreas bei Diabetes gefunden wurden;
2. die Befunde bei Karzinom;
3. die Ergebnisse experimenteller Gangunterbindungen;
4. das Fehlen entsprechender Veränderungen in den Inseln in Fällen, wo kein Diabetes bestand.

Wir werden nun sehen, daß Punkt 1—3 durchaus auf die Annahme einer anatomischen Selbständigkeit der Inseln begründet sind und ohne diese kaum mehr als beweisend gelten können. Eine solche kann aber nach den Untersuchungen einer Reihe von Autoren und speziell denen Karakascheffs und den vorliegenden gerade unter pathologischen Verhältnissen — d. h. bei Diabetes — als widerlegt gelten. Punkt 4 aber ist insofern hinfällig, als das Fehlen solcher Fälle nur ein scheinbares ist.

Gehen wir ganz kurz noch auf die einzelnen Punkte ein.

Zu den Veränderungen wie sie im diabetischen Pankreas an den Zellinseln gefunden wurden, gehört einmal eine Verminderung der Zahl der Zellinseln. Ich verweise auf frühere Abschnitte, wo erwähnt wurde, wie verschieden die Zahl derselben schon unter ganz normalen Bedingungen ist, wie oft schwer zu erkennen ist, ob eine Langerhanssche Zellinsel vorliegt oder nicht, und ferner auf den Abschnitt, wo gezeigt wurde, wie überaus wechselnd in dem diabetischen Pankreas die verschiedenen Autoren die Zahl der Zellinseln fanden. In einigen

wenigen Fällen wurden sie ganz vermißt, oft verändert gefunden, in anderen waren sie in durchaus der Norm entsprechender Menge vertreten, in wieder anderen, und zu ihnen gehören die im vorliegenden Aufsätze beschriebenen fünf Fälle, war die Zahl der Zellinseln eine im ganzen durchaus normale, an vielen Stellen aber sogar ganz erheblich vergrößerte. Und doch bestand in allen diesen Fällen Diabetes. Ebenso steht es mit der Größe der Zellinseln. Ein Schrumpfen derselben ist oft beobachtet worden, kann aber mit der allgemeinen Atrophie und Sklerose des Organs erklärt werden. Andererseits aber ist gerade die stärkste die Norm weit überschreitende Vergrößerung der Zellinseln gerade im diabetischen Pankreas gefunden worden und ließ sich auch in den fünf vorliegenden konstatieren. Auf alles das gehe ich hier nicht näher ein und verweise auf die ebenso genaue wie objektive Zusammenstellung bei Sauerbeck. Nicht nur, daß diese Inkonstanz die eindeutige Beziehung auf den Diabetes erschwert, vor allem steht und fällt die ganze Bedeutung, die man diesen Zahl- und Größenverhältnissen der Inseln überhaupt zumessen kann, mit der Annahme, daß die Langerhansschen Zellinseln konstante Gebilde sind. Nun haben wir aber oben den Schluß aus unseren Untersuchungen in Übereinstimmung mit anderen Forschern gezogen, daß sich im diabetischen Pankreas die Zellinseln aus Drüsenparenchym in großer Menge Neubilden und gerade die besonders großen Zellinseln auf diese Weise entstehen. Somit hätte die Zahl und Gestalt der Zellinseln etwas mehr Zufälliges und könnte nicht als Unterlage für das Auftreten einer gesonderten Erkrankung verantwortlich gemacht werden. Es fällt dann überhaupt schwer, so inkonstanten Dingen eine ganz spezifische Funktion zuzutrauen.

Und was nun die eigentlichen Veränderungen der Zellinseln angeht, wie sie bei Diabetes gefunden werden, so dürfte ihre Sklerosierung meist der allgemeinen Sklerose des Organs entsprechen und vielleicht hier deswegen stärker, vielleicht sogar isoliert — in einigen Fällen sollen die Zellinseln isoliert ergriffen gewesen sein (siehe die Zusammenstellung bei Sauerbeck) — auftreten, weil meinen Bildern zufolge gerade an besonders bindegewebsreichen Stellen sich Acinusnester in Zellinseln transformieren. Die hyaline Degeneration der

Zellinseln dürfte auch keine spezifische Bedeutung haben. Einmal findet sie sich bei Diabetes auch relativ zu selten dazu — sie wurde unter 249 Fällen nur etwas mehr wie 31 mal gefunden (Tonhart) —, sodann entbehrt sie aber nach meiner obigen Erklärung auch jeden spezifischen Charakters und ist nur eine Teilerscheinung der hyalinen Veränderung der kleinen Gefäße überhaupt (siehe den betreffenden Abschnitt). Kurz erwähnen möchte ich noch, daß Ohlmacher bei allen möglichen Lebererkrankungen Inselvermehrung und vor allem Vergrößerung fand und diese als vikariierende Hypertrophie für eine Schädigung der Leber auffaßt. Ebenso Warthin in einem Fall von Gallenblasen-Leberkarzinom. Genugsam begründet ist diese Ansicht noch keineswegs.

Genau nun wie mit diesen Zellveränderungen bei Diabetes steht es auch mit Punkt 2 und 3. Daß in der Nähe von Karzinomen die Zellinseln besonders gut erhalten sind, kann bei ihnen als den widerstandsfähigsten Gebilden des Pankreas kaum wundernehmen, außerdem mag auch hier ein Teil der Zellinseln aus Pankreasparenchym neugebildet sein, wenn ich auch dergl. nicht feststellen konnte. Eine Kongruenz zwischen den Karzinomen mit gut ausgebildeten Zellinseln und Fehlen von Diabetes auf der einen Seite, Mangel der Zellinseln und Diabetes auf der anderen Seite ist keineswegs bewiesen, wie aus der obigen Zusammenstellung hergeht.

Daß ein großer Teil der Zellinseln bei Karzinom ausfallen kann, ohne daß Diabetes auftritt, beweisen u. a. die Fälle von Sauerbeck und meine hier beschriebenen; besondere Hypertrophie der übrigen fand sich nicht. Pearce glaubt in seinen Fällen das Fehlen des Diabetes auf letztere beziehen zu können. Nehmen wir aber eine vikariierende Hypertrophie auch funktioneller Natur hier an, so müssen wir diese auch in meinen Diabetesfällen, wo die Zellinseln ja besonders zahlreich und ein Teil hypertrophisch (neben veränderten) war, gelten lassen und so befände sich die Beweisführung in einem Circulus vitiosus. Daß aber aus dem einzigen Diabetesfall Pearces, der zu verwerten war — und in dem wohl eine besonders starke Atrophie auch des Parenchyms und Sklerose vorlag und manche zum Vergleich mit den andern nicht dia-

betischen Fällen wichtige Angabe fehlt — sich keine weitgehenden Schlüsse ziehen lassen, betont er selbst.

Auch die Unterbindungsversuche und dergleichen des Ductus pancreaticus — vor allem von Hédon, W. Schulze, Ssobolew, Tiberti, Sauerbeck, Dale, Gontier de la Roche ausgeführt — sind keineswegs für die „Inseltheorie“ beweisend, obwohl sie wohl noch deren beste Stütze sind. Nach diesen Experimenten geht das Pankreasparenchym zum großen Teil oder ganz zugrunde, die Zellinseln aber bleiben im Bindegewebe weit besser erhalten. Diabetes tritt — infolgedessen, wie die Anhänger der Inseltheorie sagen — nicht ein. Hier läßt sich wohl derselbe Einwand wie bisher erheben; wir wissen nicht mit Bestimmtheit, ob nicht auch hier die Inseln zum Teil wenigstens aus dem Parenchym neugebildet sind. Mancher der Befunde bei Pankreascirrhose könnte dies theoretisch nahelegen. Nur ein Verfolgen der Drüsenveränderungen nach Unterbindung des Ganges in allen Stadien unter besonderer Berücksichtigung dieses Punktes kann hier entscheiden. Wir besitzen nun in der Tat eine ganz kürzlich erschienene Arbeit von Dale, welche zu diesem Resultat kommt. Nach ihm leiden zunächst Inseln wie Parenchym. Aus letzterem bilden sich dann aber neue Zellinseln von ganz charakteristischem Aussehen. Sie waren sehr zahlreich und auffallend groß. Es handelt sich hier also um Vorgänge, die der „Pankreascirrhose“ sehr entsprechen. Auch Gontier de la Roche nimmt bei den Unterbindungen des Ausführungsganges eine Neubildung von Inseln und Pseudoacini allerdings aus zu einem embryonalen Zustand rückgebildeten Ausführungsgängen an. Der von M. B. Schmidt beobachtete Fall, in dem der Gang durch einen Stein verschlossen war und — ganz den Experimenten entsprechend — im Gegensatz zu dem sehr atrophischen, zum großen Teil geschwundenen Parenchym ganz besonders große Zellinseln (zum Teil in Nestern gelegen) gefunden wurden, Diabetes aber trotzdem bestand, widerspricht der Deutung der Experimente im Sinne der „Inseltheorie“. Solche Fälle am Menschen dürften aber für die menschliche Pathologie — wie auch Orth neuerdings wieder scharf betonte — im allgemeinen doch schwerer wiegen als das Tierexperiment.

Sauerbeck hat nun auf einen besonderen Punkt dieser Experimente die Aufmerksamkeit gelenkt und deren Beweiskraft im Sinne der Inseltheorie dadurch zunächst erheblich gestärkt. Er fand nämlich den Urin nach den Gangunterbindungen nur im Anfang zuckerfrei; nach einem Monat etwa war er zuckerhaltig und seine anatomischen Untersuchungen sollen nunmehr einen durchgängigen Parallelismus zwischen den Inselveränderungen und der Glykosurie ergeben haben. Unterstützt wird diese Erklärung durch Äußerungen in den Arbeiten von Hédon und Ssobolew. Hédon hatte, wie er in einer vorläufigen Mitteilung mitteilte, auch Zucker im Urin bei seinen Experimenten gefunden, aber nur vom ersten Monate ab und bis zum Schluß des dritten. Ssobolew datiert die Veränderungen, die er in seinen Drüsen an einem Teil der Langerhansschen Zellinseln fand, nun auch vom 30. bis zum 120. Tag. Aus allen diesen Versuchen soll eine Abhängigkeit des Diabetes vom Verhalten der Langerhansschen Zellinseln hervorgehen.

Aber auch diese Versuche und ihre Erklärung sind nicht eindeutig. Ssobolew schreibt zwar, wie auch Sauerbeck anführt: „In einem früheren Stadium zwischen dem 30. und 120. Tag nach der Operation waren die Ernährungsbedingungen und die Druckbedingungen von seiten des Bindegewebes nicht so günstige und ein Teil der Inseln, übrigens nur ein sehr geringer, ging völlig zugrunde, während vereinzelte Inseln sich nur im Volumen verringerten.“ Im Satz vorher sagt er aber, daß diese Inseln bis zum 400. Tage, wo man für das weitere Bestehen der Inseln keinerlei Befürchtungen zu hegen braucht, erhalten bleiben. Ob sie sich aber nach 120 Tagen wieder erholen oder gar als Ersatz für die zugrunde gegangenen neu bilden, wie es doch den Voraussetzungen Sauerbecks entsprechen würde, sagt er nirgends. Er konstatiert nur eben, daß später keine weiteren Veränderungen an ihnen eintreten, weil nun auch das Bindegewebe teils atrophisch sei, teils Fettgewebscharakter habe. Unbedingt sprechen also die Ssobolewschen Versuche nicht für die Sauerbecksche Annahme. Auch seine eigenen Experimente sind noch nicht zahlreich genug und nicht im einzelnen der mikroskopische und Zucker-

befund genügend durchgeführt, um unbedingt beweisend zu sein. Es sei hier noch kurz erwähnt, daß ganz neuerdings auch Zunz Gangunterbindungen am Pankreas zu Verdauungsstudien vorgenommen hat und noch 38 Tage nach der Operation keinen Zucker im Urin fand. Auch bei der Deutung Sauerbecks läßt sich wieder das Tierexperiment nicht ohne weiteres in die menschliche Pathologie übertragen, und hier sprechen Befunde von sehr zahlreichen und sogar vergrößerten Zellinseln bei Diabetes wie in unseren Fällen direkt gegen die Sauerbeck'sche Erklärung, denn dieser entsprechend müßte, da sich die Zellinseln anscheinend zum mindesten wieder erholt haben, auch der Zucker wieder verschwunden sein, was aber eben nicht der Fall ist.

Und was nun endlich den letzten Punkt angeht, daß sich die gleichen Veränderungen an den Zellinseln ohne Diabetes nicht fänden, so beruht dies auf einem Irrtum, da die Literatur derartige Fälle doch anführt. Ich sehe hier ab von der Angabe Kasaharas, der die Inseln in einem großen Teil seiner nicht von Diabetikern stammenden Drüsen nicht finden konnte; dies kann auf ungenügender Fixation oder auf Beobachtungsfehlern beruhen. Wohl aber wären hier folgende Fälle anzuführen: Reitmann hat Fälle beschrieben, die wohl die wichtigsten sind. Er fand bei je einem Manne und einer Frau, welche nicht an Diabetes (auch die Leber war unverändert) gelitten und beide an Lungentuberkulose gestorben waren, in den Inseln um die Kapillaren opake, homogene Massen, die dazwischen gelegenen Zellbalken geschwunden oder stark reduziert; das Parenchym war intakt. Also schwerste solitäre Veränderung der Inseln — auch in das Gebiet der hyalinen Degeneration gehörig — und doch kein Diabetes! Ich führte in einer früheren Arbeit auch einen hierhergehörigen Fall von Sklerose mit starker Verminderung und Veränderung der Zellinseln ohne Diabetes an. Auch Ssobolew erwähnt ein Pankreas, in dem nur „verhältnismäßig wenige“ Zellinseln erhalten waren, ohne Diabetes. Sauerbeck beschreibt einen Fall von hyaliner Degeneration der Zellinseln (das Hyalin war auch außerhalb dieser gelegen, abhängig vom Gefäßapparat) bei einem Nichtdiabetiker. Allerdings bestand Lebercirrhose. Karakascheff beobachtete auch

eine bedeutende Bindegewebswucherung um die Inseln bei einem an chronischer Nephritis verstorbenen Manne, der nicht an Diabetes gelitten hatte, und ebensolches konstatierte Gutmann bei einem Nichtdiabetiker. Ferner erwähnt Karakascheff die Bauchspeicheldrüse von einem Nichtdiabetiker, in der er hyaline Degeneration eines Teiles der Zellinseln fand. Pirone sah in einem Fall, der ohne Diabetes verlaufen war, viele Zellinseln in Narbengewebe verwandelt, die meisten durch Sklerose deformiert, aber noch als solche zu erkennen und nur wenige intakt. Steinhaus vermißte die Zellinseln überhaupt bei einer Lebercirrhose ohne Diabetes. Von Interesse und hierher gehörig ist noch ein jüngst von Ohlmacher beschriebener Fall, bei dem eine der von Opie, Wright und Joslin, Herzog usw. bekannt gegebenen durchaus entsprechende hyaline Degeneration der Zellinseln bestand — und zwar in vier Fünfteln der zahlreichen Inseln — ohne daß ein Diabetes vorgelegen hatte. Wenn andere Zellinseln groß gefunden wurden und an eine vikariierende Hypertrophie derselben als Diabetes verhinderndes Moment gedacht wird, so verliert dieser Gesichtspunkt natürlich an Beweiskraft, da sich dasselbe auch in meinen Diabetesfällen, wo im übrigen unvergleichlich weit weniger Zellinseln zugrunde gegangen waren, vorfindet.

Fassen wir dies zusammen, so können jene oben aufgestellten 4 Punkte, welche angeblich für eine Abhängigkeit des Diabetes von Veränderungen der Zellinseln sprechen, nicht den Anspruch auf irgendwelche Beweiskraft erheben, und ich kann somit von anatomischen Gesichtspunkten aus die „Inseltheorie“ nicht für genügend gestützt erachten. Meine eigenen Fälle von Diabetes, in denen ich das Pankreas untersuchte und die sich jetzt insgesamt auf 36 belaufen, liefern auf jeden Fall keinerlei Anhaltspunkte für jene Theorie. Aber darin stimme ich mit Sauerbeck durchaus überein, absolut beweisend ist die pathologische Anatomie hier keineswegs. Es bleibt immer noch die Annahme der Funktionsstörung. Ansehen läßt sich ja in der Tat einer Langerhansschen Zellinsel ebensowenig wie anderen Zellen, ob ihre Funktion eine normale ist oder ob solche überhaupt

stattfindet. Und gerade auch den besonders großen Zellinseln, wie ich sie gefunden, könnte man eine abnorme Funktion vorwerfen, ein Punkt, der, da anatomische Untersuchungen über diese eben keinen Aufschluß geben, nicht widerlegbar ist. Deuten einzelne Forscher aber hypertrophische und vermehrte Zellinseln in Fällen ohne Diabetes als diesen fernhaltendes Moment, so könnte ich ihnen in meinen Diabetesfällen auch eine normale Tätigkeit zutrauen. Entscheide ich mich also ebenso wie Sauerbeck nicht mit Bestimmtheit nach der einen oder anderen Richtung, so gehen insofern doch unsere Anschauungen auseinander, als er sich ganz offenbar nach der Seite der Inseltheorie neigt, während ich der anderen Seite entschieden zuneige. Und abgesehen von den anatomischen Befunden — meinen eigenen und denen der Gesamtliteratur —, welche meines Erachtens keineswegs die Inseltheorie zu stützen geeignet sind, hat dieselbe auch eine ihrer Hauptstützen verloren, indem die anatomische und damit wohl auch physiologische Unabhängigkeit der Langerhansschen Zellinseln überhaupt als nicht stets zu Recht bestehend bewiesen ist.

Eine Entscheidung in der Richtung, wie sie Sauerbeck und ich unabhängig voneinander anstrebten, nämlich mit Hilfe der Cytolysine, scheint mir auch nicht mehr sehr wahrscheinlich, da diese überhaupt nicht für das Experiment gehalten, was sie zuerst versprochen.

Bringen meine Fälle also keine Stützen für die sog. Inseltheorie — und sprechen sogar anatomisch entschieden gegen sie —, so stehen sie in gutem Einklang mit der vor allem von v. Hansemann und früher schon mehrfach von mir vertretenen Anschauung, daß der Diabetes auf Veränderungen des Pankreasparenchyms zu beziehen ist. Karakascheffs und Reitmanns genaue Untersuchungen führten diese Autoren zu demselben Schluß. Nicht nur fand ich in den beschriebenen 5 Fällen stets starke Parenchymveränderungen, sondern vor allem die von Reitmann und mir gefundenen, die Pankreascirrhose charakterisierenden regenerativen Bestrebungen weisen wohl nicht nur anatomisch, sondern auch physiologisch darauf hin, daß die wesentliche Schädigung in einer Veränderung des Gesamtparenchyms des Pankreas zu suchen ist.



Zu diesem Gesamtparenchym der Bauchspeicheldrüse gehören natürlich auch die Langerhansschen Zellinseln, deren Veränderungen wir nie isoliert, sondern stets den Alterationen der ganzen Drüse entsprechend fanden. Vielleicht kann nun allerdings der Verlust der normalen Tätigkeit der Langerhansschen Zellinseln besonders schwer wiegen, ohne daß man deswegen Anhänger der extremen „Inseltheorie“ zu sein braucht. Folgende Vorstellung, die ich mir gebildet habe, möchte ich unter aller Reserve als Theorie aufstellen.

Den Pankreasacinuszellen wohnt von Haus aus außer den auf die äußere Sekretion zu beziehenden Eigenschaften auch die den Kohlehydratstoffwechsel regulierende innere Sekretion inne. Indem sich nun aus dem Pankreasparenchym die Langerhansschen Zellinseln differenzieren, und ebenso, wenn sich solche später aus ihm neubilden, müssen die den Zellinseln angehörenden Epithelien infolge des Zusammenhangsverlustes mit Ausführungsgängen gewissermaßen den Anschluß an die äußere Sekretion verpassen. Es kann sich infolgedessen gleichsam eine den Verlust deckende vikariierende physiologische Hypertrophie der anderen Tätigkeit, nämlich der inneren Sekretion, in ihnen entwickeln, zu welcher diese Zellgruppen um so befähigter sind, als sie mit reichlichen Gefäßen in nächstem Zusammenhang stehen. Etwas Ähnliches stellt sich vielleicht auch Reitmann vor, wenn er einen funktionellen Konnex zwischen Drüsen- und Zellinselsubstanz annimmt.

Nach dieser Auffassung käme also die Kohlehydratstoffwechselkontrolle beiden, dem Parenchym und den Zellinseln, vornehmlich aber letzteren, zu. Diabetes wäre dann die Folge, wenn ein Funktionsausfall einträte, der sowohl den einen wie den anderen Bestandteil oder beide betreffen könnte, bei dem aber die Zellinseln eine relativ größere Rolle spielten. Die Umbildung der Acini in Inseln wäre dann auch physiologisch als ein exquisit regenerativer Versuch aufzufassen. Diabetes könnte somit von einem Verlust des Acinusgewebes wie der Zellinseln abhängen, und es wäre im einzelnen schwer zu sagen, wie weit das eine das andere kompensieren kann. Nur soviel wäre dann bekannt, daß die Zellinseln, wenn sie allein erhalten sind, Diabetes nicht aufhalten könnten — siehe

die Fälle von M. B. Schmidt. Beim Menschen wenigstens nicht. Beim Tiere scheinen die Gangunterbindungsexperimente z. T. allerdings dafür zu sprechen. Letztere vertragen sich übrigens auch in der Deutung Sauerbecks mit meiner Theorie gut. Da hier doch, wie auch Ssobolew schreibt, ein nur sehr geringer Teil der Inseln zugrunde geht und nur vereinzelte sich an Volumen verringern, könnte die strikte „Inseltheorie“ überhaupt nicht erklären, warum plötzlich, wie Sauerbeck annimmt, Diabetes auftreten soll, denn daß ein Teil der Zellinseln ausfallen kann, ohne Diabetes zu erzeugen, geben auch die Anhänger der strikten „Inseltheorie“ zu. Man bedenke nur, ein wie geringer Teil des Pankreas genügt, um nach Exstirpation des Restes den Diabetes hintanzuhalten. Nach meiner Theorie haben nun aber die Zellinseln nach Zugrundegehen des Parenchyms dessen ganze innersekretorische Tätigkeit mit übernommen. Jetzt genügt ein kleiner Ausfall, Diabetes zu erzeugen. So stützt die Sauerbecksche Annahme meine Theorie weit besser als die strikte „Inseltheorie“. Es ist dies eine Anschauungsweise, welche beiden Strömungen in der Pankreasdiabetes-Auffassung gerecht wird, gewissermaßen zwischen ihnen vermittelt und auch die funktionelle Seite in Betracht zieht, sowie ferner den Befunden in diabetischen Pankreassen und den Schlüssen aus den Tierexperimenten jeden prinzipiellen Gegensatz nimmt, indem es sich hierbei nur um quantitative Verschiedenheiten zu handeln braucht; aber natürlich handelt es sich nur um eine Theorie. Die in diesem Aufsatz beschriebene Pankreascirrhose aber, bei der es sich um direkt wahrnehmbare anatomische Veränderungen handelt, dürfte sich einer weiteren Untersuchung und Erforschung lohnen.

Auch auf die in meinen Fällen stets gefundene Veränderung der Gefäße, wie sie auch sonst oft — besonders von Hoppe-Seyler — bei Diabetes gesehen wurde, möchte ich als ein möglicherweise für die Pankreascirrhose und den Diabetes ätiologisches Moment noch hinweisen. Auch könnten die hyalinen Veränderungen der kleinen Gefäße außerhalb und besonders in den Langerhansschen Zellinseln die Nutzbarmachung der inneren Sekretion erschweren und somit zum Zustandekommen des Diabetes beitragen.

## Literatur.

Dieselbe ist keineswegs vollständig, vielmehr sei auf die Zusammenstellungen von Sauerbeck (in den Ergebnissen der allgemeinen Pathologie usw. von Lubarsch-Ostertag, 1902, II. Abt.) und Boehm (Inaug.-Diss., Berlin 1903) hingewiesen. Die seit der ersten erschienenen Arbeiten sind mit \* bezeichnet.

- Albrecht, Ges. für Morphol. u. Physiol. München 1901, Bd. 17, S. 52. —  
Münchener med. Wochenschr. 1901, II., S. 2061.
- Anschütz, Deutsch. Archiv f. klin. Medizin. 1899, Bd. 62, S. 411.
- Bizzozero und Vassale, dieses Archiv 1887, Bd. 110, S. 155.
- \*Boehm, Inaug.-Diss., Berlin 1903.
- Cohen, dieses Archiv 1889, Bd. 158, S. 524.
- \*Curtis et Gellé, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905. S. 942.
- \*Dale, Philosoph. Trans. London 1904.
- Diamare, Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. 1899, Bd. 16, S. 155.
- Dieckhoff, Inaug.-Diss., Rostock 1894.
- Dogiel, Arch. f. Anat. u. Physiol., anat. Abt. 1893, S. 117.
- v. Ebner, Arch. f. mikrosk. Anatomie. 1869, Bd. 5, S. 481.
- Fabozzi, Zieglers Beitr. 1903, Bd. 34, S. 199.
- Fischer, B., dieses Archiv 1903, Bd. 172, S. 30.
- Flint, M., Arch. f. Anatom. und Physiol. Anatom. Abt. 1903, S. 61.
- Gibbes, Quaterly journal of med. scienc. 1884, Bd. 24, S. 183.
- \*Gontier de la Roche, cit. nach Schwalbes Jahresber. der Phys. u. Anat., VIII, 3. N. F. 1902.
- Gutmann, dieses Archiv 1903, Bd. 172, S. 493 und \* 1904, Bd. 177, Suppl. S. 128.
- Halász, Orwosi Hetelap. 1903, ref. in Ctrbl. f. norm. u. path. Anatom. 1904, Bd. 1, S. 28.
- v. Hansemann, Deutsche Zeitschr. f. klin. Med. 1894, Bd. 26, S. 191 und Verhdlgn. d. Deutsch. Pathol. Ges. 1901, S. 187.
- Hédon, C. rend. Ac. scienc. 1893, Bd. 116, S. 649 und Bd. 117, S. 238.
- Herxheimer, Festschr. f. Orth. Berlin 1903, S. 38 und \* Verhdlgn. d. Deutsch. Pathol. Ges. Berlin 1904, S. 215.
- Herzog, Transact. of the Chicago pathol. Soc. 1901, Nov. 11 und dieses Archiv 1902, Bd. 168, S. 83.
- \*Hoppe-Seyler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 81, S. 119.
- \*Hulst, dieses Archiv 1905, Bd. 80, S. 288.
- Jarotzky, dieses Archiv 1899, Bd. 156, S. 409.
- \*Karakascheff, Verhdlgn. d. Deutsch. Patholog. Ges. 1904, Breslau, S. 166 und \* Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 82, S. 60.
- Kasahara, dieses Archiv 1896, Bd. 143, S. 111.
- Kolossow, Arch. f. mikr. Anat. 1898, Bd. 52.
- Kühne und Lea, Untersuchungen a. d. Physiol. Institut. Heidelberg. Bd. II, 1882, S. 448.

- \*Küster, Arch. f. mikr. Anat. 1904, Bd. 64, S. 158.
- Laguesse, Journ. Anat. et Physiol. 1893, Bd. 30, 1895, Bd. 31 und 1896, Bd. 32. — C. rend. de la Soc. de Biol. 1893, Bd. 45, S. 819. — \*Ctrbl. f. Allg. Pathol. usw. 1904, Bd. 15, S. 865. — \*Soc. de Biol. 1905, S. 543.
- Langerhans, Inaug.-Diss., Berlin 1869.
- Lazarus, D. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51/52.
- Lépine, Lyon médic. 1889, Bd. 62, S. 308 und 619.
- Letulle, C. r. de la Soc. de Biol. Paris. Bd. 52, S. 203.
- Lewaschew, Arch. f. mikr. Anatom. 1886, Bd. 26, S. 453.
- Mankowski, Arch. f. mikr. Anatom. 1902, Bd. 59, S. 286.
- Massari, Accad. Lincei Roma VII. 1898, S. 134.
- v. Mering und Minkowski, Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak. 1890, Bd. 26, S. 371.
- Moschkowitz, Proceed. of the New-York. Pathol. Soc. Nov. 1904.
- Mouret, C. rend. de la Soc. de Biol. 1894, Bd. 46, S. 731 und 1895.
- \*Ohlmacher, Americ. Journ. of med. scienc. 1904, Bd. 128, S. 287.
- Opie, Journ. of exper. med. 1901, Vol. V, p. 397 u. p. 527 und John Hopkins Hospit. Bullet. 1900, p. 205.
- Orrú, Bull. R. Accad. med. Roma. 1899, p. 303.
- \*Pearce, Americ. Journ. of Anat. 1903, Vol. II, p. 445 und Americ. Journ. of the med. scienc. 1904, Sept.
- Pirone, Wiener med. Wochenschr. 1903, S. 1053.
- Pischinger, Inaug.-Diss., München 1895.
- Podwysotszki, Arch. f. mikr. Anat. 1882, Bd. 21, S. 765 und Inaug.-Diss., Petersburg 1883.
- Pugnat, Arch. Anat. et Physiol. 1897, Bd. 33, S. 267.
- Reitmann, Anatom. Anzeiger. 1903, Bd. 23, S. 155. — \*Zeitschr. f. Heilkunde. 1905, Bd. 26, S. 1.
- Renaut, C. r. hebdom. de l'Accad. des scienc. de Paris. 1899, Bd. 89, S. 247.
- Sauerbeck, Ctrbl. f. Bakt., I. 1903, Bd. 34, S. 573, Verhandlungen d. Deutsch. Pathol. Ges. 1904, Berlin, S. 217, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse usw. 1902, II. Abt. und dieses Archiv 1904, Bd. 177, Suppl. S. 1.
- Saviotti, Arch. f. mikr. Anat. 1869, Bd. V, S. 404.
- Schaefer, Lancet. 1895, II, p. 321 und Brit. med. Journ. 1895, p. 341.
- Schlesinger, dieses Archiv 1898, Bd. 154, S. 501.
- Schmidt, M. B., Münchn. med. Wochenschr. 1902, S. 51.
- Schulze, Arch. f. mikr. Anat. 1900, Bd. 56, S. 491.
- Sokoloff, s. Jahresber. f. Anat. und Physiol. 1884, S. 240.
- Ssobolew, Ctrbl. f. allg. Path. usw. 1900, Bd. 11, S. 202. — Dieses Archiv 1902, Bd. 168, S. 91 und \*1904, Bd. 177, Suppl. S. 123.
- Steinhaus, D. Arch. f. klin. Med. 1902, Bd. 74, S. 537.
- \*Störk, Ctrbl. f. allg. Path. usw. 1905, S. 721.

- Thorel, dieses Archiv 1903, Bd. 173, S. 281.  
 Tiberti, Lo Sperimentale. 1902, fasc. 3.  
 Truhart, St. Petersburger med. Wochenschr. 1904, Nr. 52.  
 \*Tschassownikow, Nachr. d. Universität Warschau, 1900, und Inaug.-Dissertat. Warschau, 1900.  
 Ulesko, Wratsch. 1883, Nr. 21, S. 323.  
 \*Vigliani, Sperimentale. 1904, No. 4.  
 Warthin, Philadelphia med. Journ. 1900, Vol. VI, p. 124.  
 Weichselbaum und Stangl, Wiener klin. Wochenschr. 1901, S. 969 u. 1902.  
 Wright, Journ. of Boston Soc. of med. science. 1901, Vol. V, p. 497.  
 Wright und Yoslin, Journ. of medic. research. 1901, Vol. VI, p. 360.  
 \*Zunz, Bull. de la Soc. roy. des scienc. méd. et nat. de Bruxelles. Juni 1904.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI, VII, VIII.

- Fig. 1. Atrophisches Pankreasparenchym (a), vermehrtes Bindegewebe (b), Langerhanssche Zellinseln, direkt mit dem Acinusgewebe zusammenhängend (c), Ausführungsgang (d). Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 2. Aus verschiedenen Stellen desselben Schnittes kombinierte Zeichnung zeigt Übergänge vom Acinusgewebe zu den Zellinseln. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 3. Ebenso; bei a entstehen Inseln, welche schon sklerosiert sind, bei b eine mehr diffuse Umwandlung, bei c fertiggebildete Insel mit Resten von Acinusgewebe. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 4. Isoliert im Bindegewebe liegen größere und kleinere Inseln (a) und kleine Kanälchen (b). In der größten Insel in der Mitte bei c ein erhaltener alter kleiner Ausführungsgang und darunter bei d etwas Acinusgewebe erhalten. Außerdem finden sich ganz atrophische Parenchymreste (e). Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 5. Hyaline Degeneration einer Zellinsel, welche noch direkt mit dem Parenchym zusammenhängt. Die hyalinen Massen (a) grenzen an ihrem oberen Rande (b) noch direkt an Acinusgewebe. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 6. Durch Konfluenz sehr groß gewordene, unregelmäßig geformte, von Hyalin durchsetzte Zellinsel (a) an einer stark sklerotischen Stelle. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 7. Ganz bindegewebige Stelle, welche nur noch ganz vereinzelte atrophische Parenchymreste (a) und sonst nur noch eine Langerhanssche Zellinsel (b) und zahlreiche Gänge (c) enthält. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 8, 9, 10. Drei verschiedene Schnitte aus einer Serie, zeigen bei a die Entwicklung der neugebildeten Gänge aus atrophischem

- Acinusgewebe in der Nähe eines größeren Ausführungsganges (b). Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 11. Langerhanssche Zellinsel in einem sklerotischen Bezirk. Von ihrem Rande spalten sich bei a einige Kanälchen, aus Randschleifen der Zellinsel entstanden, ab. Starke Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 12. Im sklerotischen Bezirk liegen nur zahlreiche Gänge (a) und Langerhanssche Zellinseln (b). Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 13. Im sklerotischen Bezirke liegen nur, aber zum Teil vergrößert, Langerhanssche Zellinseln. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 14. Adenomartige Wucherung eines großen Ausführungsganges. In der Mitte abgestoßene Zylinderepithelien. Fall 1. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 15. Partie aus einer adenomartigen Wucherung (a) vom Typus 1. Das Gebilde geht direkt in das Acinusgewebe (b) über. Fall 4. Starke Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 16. Adenomartig gewucherte Langerhanssche Zellinsel (a) vom Typus 2. Fall 1. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 17. Partie aus einer adenomatösen Wucherung vom Typus 3. Der obere Teil (a) gleicht mehr einer typischen Zellinsel; dieser geht ganz allmählich über in den unteren Teil (b), welcher größere, höhere, mehr zugförmig angeordnete Zellen und massigeres Bindegewebe aufweist. Der Schnitt ist aus dem Anfang der Serie; es liegen isoliert daneben noch mehrere kleine Zellinseln (c). Fall 5. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
- Fig. 18. In einem bindegewebsreichen Bezirke finden sich neben atrophischem Acinusgewebe (a) größere, dunklere, offenbar hyperplastische Acinuszellmassen (b). c = Langerhanssche Zellinseln. Fall 1. Schwache Vergrößerung. Van Gieson-Färbung.
-

Fig. 1.

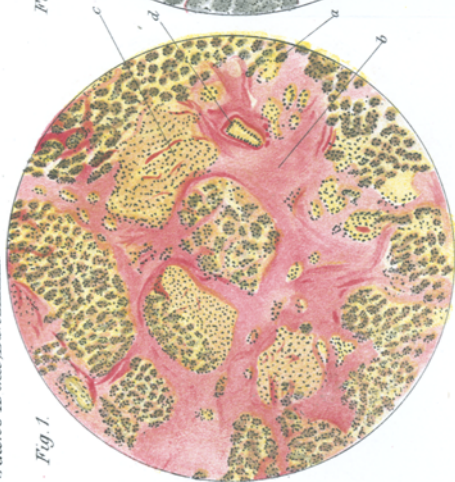


Fig. 3.

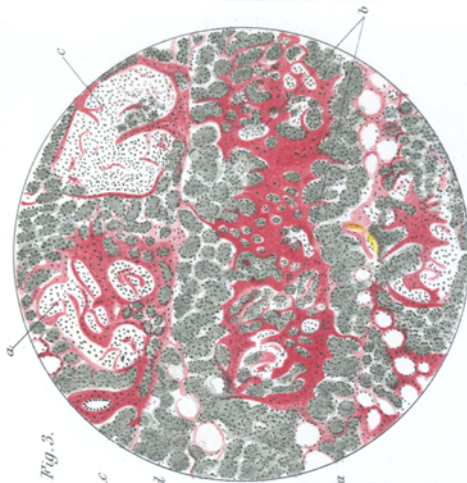


Fig. 5.

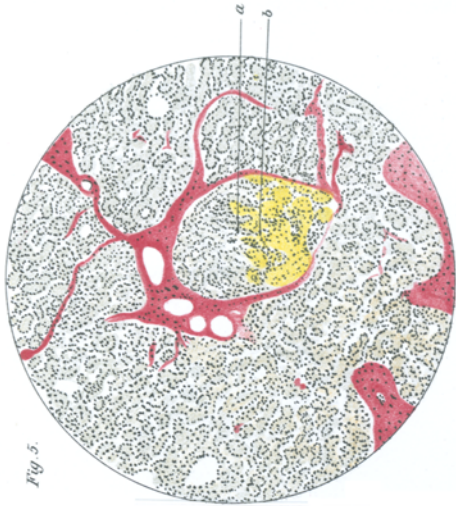


Fig. 2.

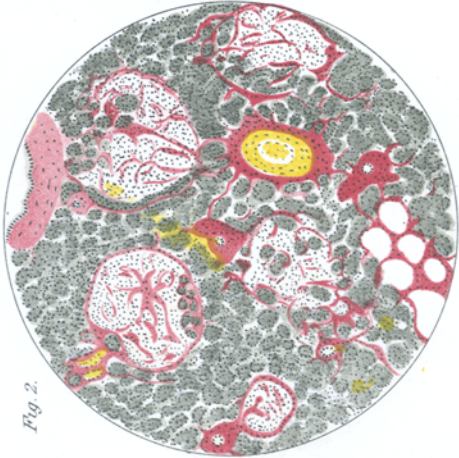


Fig. 4.

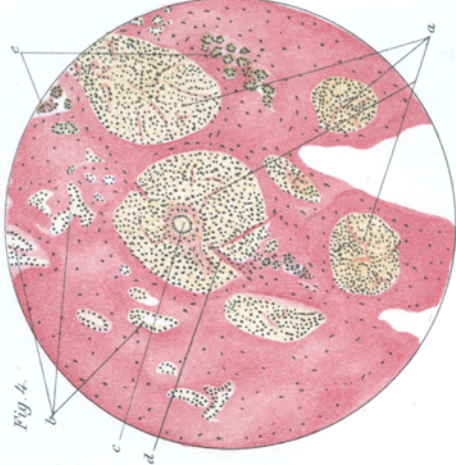
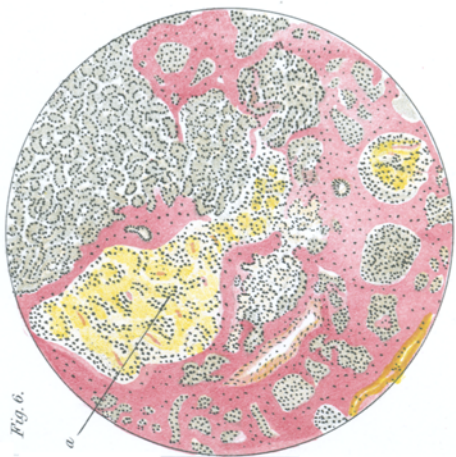


Fig. 6.





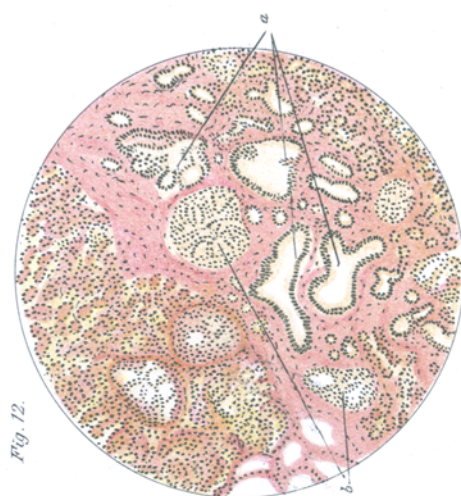
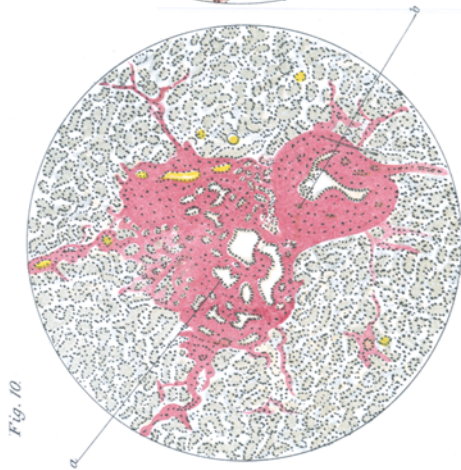
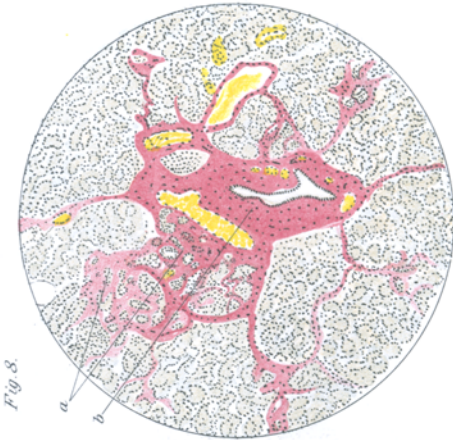
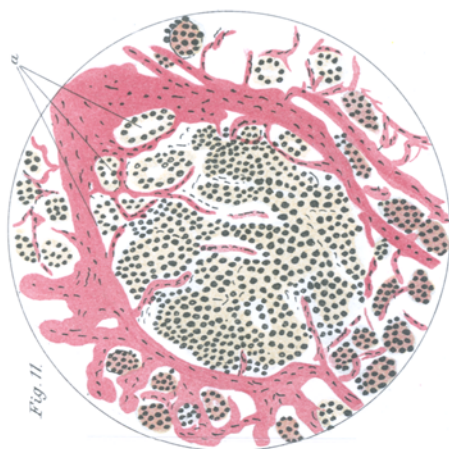
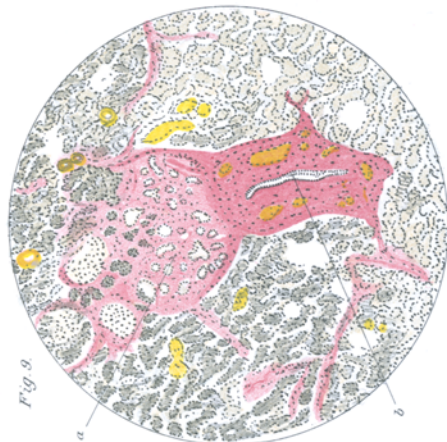
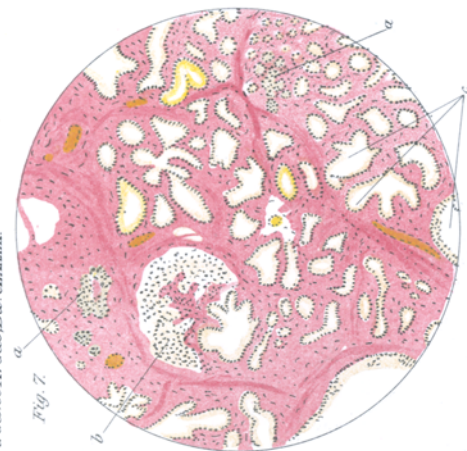




Fig. 13.

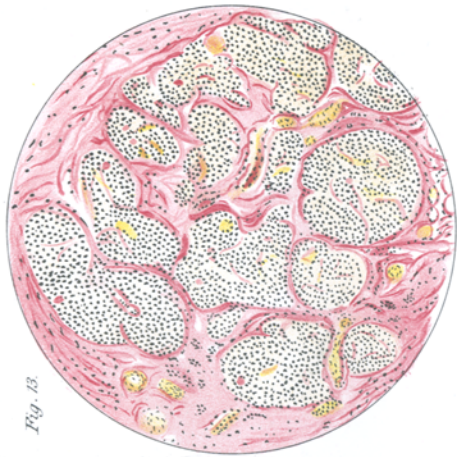


Fig. 15.

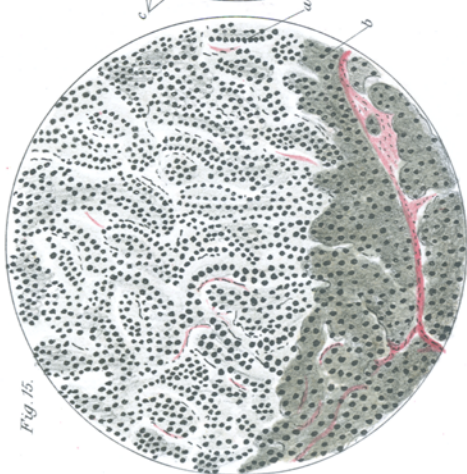


Fig. 17.

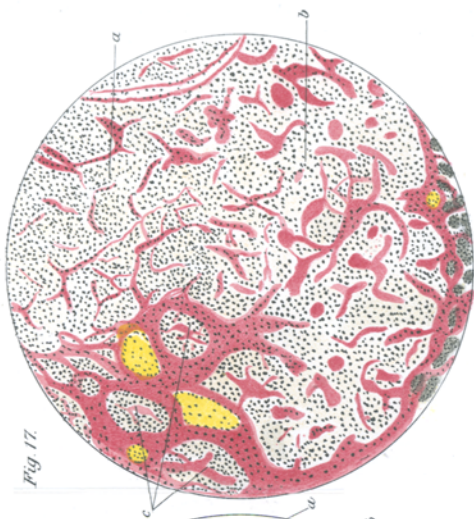


Fig. 14.

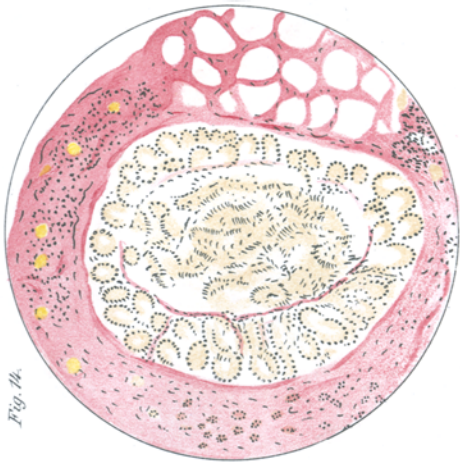


Fig. 16.

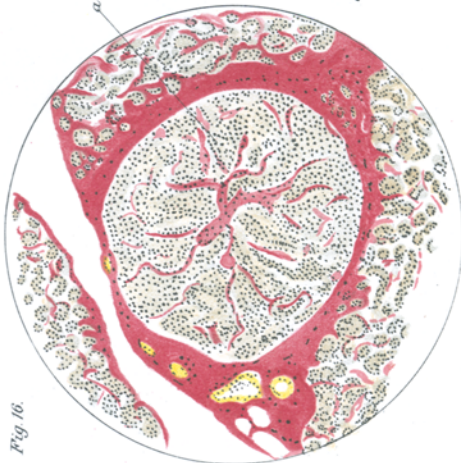


Fig. 18.

