

und Experimente zahlreicher Forscher bezüglich des Knochenwachstums unter normalen und pathologischen Bedingungen bewiesen worden sind, wie ich vor einigen Jahren genauer ausführte ¹⁾. Widersprüche aber kann ich bei dieser Auffassung des Problems nicht finden. R o u x 's Einwurf fußt wohl auf der Meinung, daß die verwickelten Vorgänge des Gewebswachstums nur durch einfache Proportionen zwischen Ursache und Wirkung zum Ausdruck gebracht werden könnten.

Ich schließe meine Erwiderung in der Überzeugung, daß alle Theorien durch den weiteren Gang der Untersuchung ihre Klärung finden werden. Die Untersuchung aber wird sich meines Erachtens am objektivsten gestalten, wenn sie sich darauf beschränkt, die Abhängigkeit der Wachstumsgeschwindigkeit der verschiedenen Gewebe von den mechanischen und chemischen Einwirkungen und andere ähnliche, klar definierbare Beziehungen eingehend und sorgfältig mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln zu prüfen.

XXIV.

Untersuchungen über Pankreashämorrhagie, Pankreas- und Fettgewebsnekrose

mit besonderer Berücksichtigung von mikroskopischen Beobachtungen am lebenden Tier.

(Aus der Pathologisch-anatomischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Von

W. K n a p e ,

Assistenten der Anstalt.

So zahlreich die Untersuchungen über die Entstehung der Pankreas- und Fettgewebsnekrose und der Blutungen im Pankreas und seiner Umgebung sind, und so viele Gründe auch dafür sprechen, daß es sich um einen Prozeß handelt, der mit dem Pankreassaft in engster Beziehung steht, so bleiben doch noch einige Fragen offen, von denen uns die wichtigsten scheinen, ob Blutung, Pankreas- und Fettgewebsnekrose in irgendeinem Verhältnis zueinander stehen und in welchem, ferner, wenn dem Pankreassaft diese Veränderungen zuzuschreiben sind, auf welche Art sie zustande kommen, und schließlich, ob der Saft als Ganzes oder ob Teile desselben wirksam sind.

Das Auftreten jener Veränderungen durch Einwirkung von Pankreassaft scheinen zahlreiche Erfahrungen der Chirurgen und der Experimentatoren zu beweisen. Ist dem Pankreassaft die Möglichkeit gegeben, etwa durch eine Verletzung aus dem Gangsystem der Bauchspeicheldrüse in das Gewebe zu gelangen,

¹⁾ R. T h o m a , Synostosis suturae sagittalis cranii. Ein Beitrag zur Histomechanik des Skeletts und zur Lehre von dem interstitiellen Knochenwachstum. Virch. Arch. Bd. 188, 1907.

so wird mit großer Regelmäßigkeit einerseits eine hämorrhagische Infarzierung des betroffenen Drüsenteils und seiner Umgebung, anderseits Fettgewebsnekrose im anstoßenden, zuweilen auch im entfernter gelegenen Fettgewebe beobachtet.

Langerhans¹⁾ suchte als erster im Tierexperiment den Kausalnexus zwischen Pankreassaft einerseits, Blutung und Fettgewebsnekrose anderseits zu beweisen. Von seinen 12 Versuchen, bei welchen er Tieren Pankreasbrei subkutan injizierte, gelang es nur in einem Fettgewebsnekrose zu erzielen. Erfolgreicher waren Hildebrand²⁾ und sein Schüler Dettmer³⁾; ihnen gelang es in allen Fällen, durch Eingriffe am Pankreas, die entweder eine Sekret- und Blutstauung in der Drüse hervorriefen, oder die einen Ausfluß von Pankreassaft in die Bauchhöhle zur Folge hatten, typische Gewebsnekrosen im Pankreas selbst, im Netz und im Mesenterium hervorzurufen, „aller Wahrscheinlichkeit nach“ durch direkte Berührung des Fettes mit dem Sekret, das teils aus dem wunden Teile des Pankreas floß, teils durch Diffusion infolge von Stauung an die Oberfläche trat. Durch Implantation von frischen Pankreasstücken ins Unterhautfettgewebe erzielten Dettmer und weiterhin Jung⁴⁾, ein Schüler Rosenbachs, Blutungen und Fettgewebsnekrose in der Umgebung der implantierten Stücke. Einen weiteren Beweis für die Wirksamkeit des Pankreassaftes lieferte Heß⁵⁾ durch Unterbindung sämtlicher Ductus pancreatici des Hundes auf der Höhe der Verdauung: es stellte sich eine akute Pankreasnekrose und eine weitverbreitete Fettgewebsnekrose ein, die Heß auf Rückstauung des Sekretes und Austritt desselben infolge Zerreißung der Sekretkapillaren zurückführte.

In den letzten Jahren stellte Gulecke⁶⁾ Versuche an Hunden an, durch Anlegung einer Lippenfistel im Ductus pancreaticus das Pankreassekret in die freie Bauchhöhle laufen zu lassen, und erreichte mit dieser Versuchsanordnung zahlreiche Fettgewebsnekrosen und Blutungen in der Umgebung der Gangfistel. In neuester Zeit haben dann noch Frugoni und Stradiotti⁷⁾ Hämorrhagien und Fettgewebsnekrose erzielen können durch Eröffnung des Pankreasganges und durch Injektion von Pankreassekret in die Bauchhöhle.

Wenn auch diese Versuche dafür verwertet werden können, daß der Pankreassaft als solcher geeignet ist, Blutung und Fettgewebsnekrose hervorzubringen, so werden doch immer wieder Zweifel laut, die auch zum Teil durch die Versuchsanordnung berechtigt sind, ob wirklich der reine, unveränderte, insbesondere nicht vom Darminhalt beeinflusste Saft die angegebene Wirkung auszuüben vermag.

Um die Wirksamkeit des reinen, unveränderten Saftes kennen zu lernen, haben wir eine Anzahl von Versuchen an Kaninchen angestellt, bei denen der Gang eine gewisse Zeit vorher unterbunden war und dann eröffnet wurde. Diese Eröffnung geschieht stets durch ein Blatt des Mesenteriums hindurch. Wir haben die Eröffnungsstelle des Ganges so gelegt, daß entweder der Saft unmittelbar frei in die Bauchhöhle gelangte, oder aber, daß er zwischen die beiden Blätter

¹⁾ Langerhans, Über multiple Fettgewebsnekrose. Virch. Arch. 1890, Bd. 122.

²⁾ Hildebrand, Neue Experimente zur Erzeugung von Pancreatitis haemorrhagica und von Fettgewebsnekrose. Arch. f. klin. Chir. 1898, Bd. 57. — Über Experimente am Pankreas zur Erzeugung von Fettgewebsnekrose. Ctbl. f. Chir. 1895, Bd. 22.

³⁾ Dettmer, Experimenteller Beitrag zur Lehre von den bei Pancreatitis haemorrhagica beobachteten Fettgewebsnekrosen und Blutungen. Dissertation, Göttingen 1895.

⁴⁾ Jung, Beitrag zur Pathogenese der akuten Pancreatitis. Diss., Göttingen 1895.

⁵⁾ Heß, Pankreasnekrose und chronische Pancreatitis. Mitteilungen a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909, Bd. 19.

⁶⁾ Gulecke, Über die experimentelle Pankreasnekrose und die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Arch. f. klin. Chir. 1906, Bd. 78.

⁷⁾ Frugoni e Stradiotti, Contributo sperimentale alla conoscenza della citosteato-nekrosi disseminata. Archivio per le scienze med. vol. 34, 1910, Torino.

des Mesenteriums austrat und eine Anschwellung dieser Gegend bewirkte. Bei dieser Eröffnung entstand meist keine Blutung; nur selten trat ein Tropfen Blut an der Punktionsstelle aus, welcher mit einem Gazetupfer entfernt wurde.

Aus mehreren Gründen haben wir die Unterbindung des Ganges der Eröffnung vorausgeschickt. Einmal, um in dem Gangsystem eine größere Menge von Sekret zur Verfügung zu haben, welches sich mit einem Male ins Gewebe entleert, andererseits in der zweifellos zutreffenden Ansicht, daß die Wunde des Ganges länger durchgängig bleiben werde, wenn dessen Muskulatur durch die längere Dehnung in einen stärkeren oder geringeren Grad von Lähmung versetzt wäre. Ein Verlust der Sekretionsfähigkeit der Drüse war nach den Untersuchungen, die nach Unterbindung anderer Drüsen von andern Autoren angestellt sind, bei der Kürze der Zeit zwischen Unterbindung und Eröffnung des Ganges nicht zu erwarten. Den etwaigen Einwand, daß durch den längeren Aufenthalt in dem Gangsystem der Saft erst wirksam oder in seiner Wirksamkeit verstärkt worden wäre, würden wir nicht als berechtigt anerkennen, weil sich die Wirkung weit über das Gebiet hinaus erstreckte, welches von dem zur Zeit der Eröffnung im Gangsystem befindlichen Sekret nachweislich betroffen wurde; mithin mußte die Wirkung zum größten Teile von nachträglich abgesondertem Sekret hervorgerufen worden sein. Außerdem haben wir einen Kontrollversuch gemacht, bei dem der Gang ohne voraufgehende Unterbindung eröffnet wurde, und der Erfolg war derselbe.

Die mikroskopische Beobachtung¹⁾ wurde nach dem Anstechen des Ganges unmittelbar angeschlossen und nach Verlauf einer gewissen Zeit wiederholt.

1. Versuch²⁾.

12. Dezember 1910. 11 h. a. m. Ligatur des Ganges.

5 h. p. m. (nach 6 Stunden) Punktion des stark erweiterten Ganges. Das Sekret entleert sich zwischen die Mesenterialblätter, die durch die klare Flüssigkeit nahe der Punktionsstelle voneinander abgehoben werden.

Während der einstündigen Beobachtung treten weder Ekchymosen noch Stasekapillaren, ebenso keine Veränderungen des Fettgewebes auf.

13. Dezember 1910, 11 h. a. m. (18 Stunden nach der Punktion) makroskopische Besichtigung: Gang nicht erweitert, die Darmschlingen der Pankreasgegend stark verklebt; leichte Trübung, stellenweise dünner Fibrinbelag des Peritonäums; Fettgewebstekrosen im Mesenterium der ganzen Pankreasgegend. Insbesondere fallen 2 Gruppen von sehr dicht stehenden Fettgewebstekrosen auf, von denen die eine sich längs einer größeren Arterie und Vene des Mesenteriums hinzieht und die andere sich seitlich an solche Gefäße anschließt. Im übrigen liegen sie locker und nehmen mit der Entfernung von der Eröffnungsstelle des Ductus an Zahl ab; Farbe schneeweiß; läppchenartige Felderung, scharfe Begrenzung, kein hyperämischer Hof der Bezirke. Die kleinsten eben sichtbar, die größten 2 bis 3 mm im Durchmesser.

Mikroskopische Beobachtung: An den am stärksten veränderten Stellen sind die Konturen der einzelnen Fettzellen nicht zu unterscheiden; an ihrer Stelle homogene, trübe Flecke. Am Rande von solchen Stellen und im Bereich von kleineren, nur mikroskopisch sichtbaren sind die Konturen der einzelnen Fettzellen noch erkennbar; im übrigen dasselbe Verhalten. Während in dem völlig getrübbten Gebiete keine Kapillaren erkennbar sind, finden sich am Rande desselben Stasekapillaren und Ekchymosen; in der Umgebung fließt das Blut in wechselnder Geschwindigkeit. Keine Fettsäureadeln, auch nicht bei Abkühlung nach Tötung des Tieres.

¹⁾ Bezüglich der Technik der Beobachtung des Pankreas im lebenden Kaninchen verweisen wir auf die Arbeit von Natus: Beiträge zur Lehre von der Stase nach Versuchen am Pankreas des lebenden Kaninchens. Virch. Arch. 199. Bd., 1910.

²⁾ Die Protokolle sind abgekürzt mitgeteilt. — Die Versuche und ihre Bearbeitung sind unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Ricker vorgenommen.

Befund bei der Sektion: In andern Gegenden keine Fettgewebsnekrosen. Mikroskopisch: In den Fettgewebsnekrosen sieht man eine feinkörnige und feinschollige Masse. Die Zellkerne sind nicht färbbar.

2. Versuch.

8. Februar 1911, 12 h. m. Unterbindung des Ganges.

8. Februar 1911, 4.³⁰ h. p. m. (nach 4½ Stunden) Anstechung des leicht erweiterten Ganges. Makroskopisch: Pankreas blaß. Mikroskopisch: Pankreaszellen durch Sekretgranula stark getrübt. Sehr bald nach der Punktion treten im Mesenterium auf der Seite eines Gefäßpaares und seiner Zweige, auf der sich die Punktionsstelle findet, kleine, makroskopisch eben erkennbare Hämorrhagien auf. Nach einiger Zeit ist das Pankreas stark bluthaltig. In verschiedenen Gesichtsfeldern sieht man je eine makroskopisch und eine nur mikroskopisch sichtbare Ekchymose; der Blutstrom ist in einem Teile der Strombahn sehr langsam.

Nochmaliges Anschneiden des Ganges.

10. Februar Tier tot aufgefunden; Befund bei der Sektion: fibrinöse Verklebung der untersuchten Dünndarmschlinge. Zahlreiche hirsekorngroße Fettgewebsnekrosen im Mesenterium, welche die Benda'sche Färbung annehmen.

3. Versuch.

30. November 1910, 5 h. p. m. Unterbindung des Ganges.

1. Dezember 1910, 9 h. a. m. (nach 16 Stunden) Eröffnung des Pankreasganges durch Scherenschlag. Die Chylusgefäße sind stark gefüllt.

2. Dezember 1910, 4 h. p. m. (31 Stunden nach der Eröffnung). Makroskopisch: In der Nähe und auch in geringer Entfernung vom Gang gelbe, trübe Fleckchen. Mikroskopisch: Durchsichtigkeit eines Teiles eines Pankreasläppchens vollständig aufgehoben; daselbst keine Strömung in den Kapillaren. Die an das auch mikroskopisch scharf begrenzte Läppchen anstoßenden Kapillaren sind ziemlich rasch durchströmt. Eine vorbeifließende Vene hat sehr trägen Strom, schnelleren Strom in größerer Entfernung vom Läppchen. Diesem Beobachtungsfelde benachbartes Fettgewebe: durchsichtiger Teil des Läppchens bis an den Rand durchströmt; Kapillaren weit, Strom schnell. Daran stößt ein Teil des Läppchens mit durchsichtigen Fettzellen, wo die meisten Kapillaren Stase zeigen und sich eine große Ekchymose findet. Zwischen dieser Ekchymose und dem oben erwähnten Stasebezirk im Pankreas sind einige Fettzellen trüb und gekörnt.

Andere Stelle im Fettgewebe: sehr gut umschriebener, stark getrübtter Bezirk des Fettgewebes mit Stase. Am Rande desselben teils durchströmte Kapillaren, teils Stasekapillaren, teils Ekchymosen; eine dreieckige Fortsetzung dieses Bezirkes mit leichter Trübung der Fettzellen und mit Stasekapillaren.

4. Versuch.

23. Februar 1911, 7.³⁰ h. p. m. Unterbindung des Pankreasganges.

24. Februar 1911, 5.³⁰ h. p. m. (nach 22 Stunden). Makroskopisch: Der Pankreasgang nicht erweitert, der Unterbindungsfaden ist nicht aufzufinden; die Unterbindungsstelle ist gelblichweiß und bröckelig. Man sieht ziemlich zahlreiche körnchenähnliche, trübe, weiße Stellen besonders in der Nähe des Ganges und namentlich über den größeren Gefäßen. Mikroskopisch findet man leicht eine größere Anzahl von makroskopisch eben sichtbaren und kleineren Stellen, wo die Fettzellen stark getrübt sind. Der Inhalt sieht feinkörnig bis feinädig aus und läßt nirgends Kristalle erkennen. Zellgrenzen zum Teil noch erkennbar, namentlich am Rande, zum Teil verschwommen. Grenze gegen das intakte Fettgewebe scharf, doch kommen in der Umgebung der Stellen isolierte getrübtte Fettzellen vor, getrennt durch unveränderte. Die Trübung der Fettzellen ist hier manchmal so gering, daß man unter und über ihnen gelegene mehrkernige Zellen im Mesenterium undeutlich erkennen kann. Kaum noch erkennbare Stasekapillaren innerhalb der Fettgewebsnekrose, strö-

mende Kapillaren bis an den Rand. Außerdem viele leicht verwaschene Hämorrhagien und Stasekapillaren, in deren Bereich die Fettzellen unverändert sind.

Nach B e n d a scher Färbung sieht man zahlreiche punkt- und flächenförmige Fettgewebsnekrosen in der Nähe der früheren Unterbindungsstelle.

5. Versuch.

2. Februar 1911, 5 h. p. m. Unterbindung des Pankreasganges.

3. Februar 1911, 5 h. p. m. (nach 24 Stunden) Anstechung des Ganges; er entleert sich zwischen die Mesenterialblätter.

Mikroskopisch: In der Nähe des Ganges treten zahlreiche Stasekapillaren auf; zahlreiche Venchen haben stark verlangsamten Strom, der vorübergehend still steht. Auftreten einer mäßigen Menge von Ekchymosen während der Beobachtung.

Vor dem Eingriff war das Pankreas und das Mesenterium blaß, Ekchymosen und Stase nicht sichtbar. Am Ende der Untersuchung sind im Fettgewebe des Mesenterialektors Stasevenchen und Ekchymosen mit unbewaffnetem Auge sichtbar.

Am Schluß der Beobachtung ist der Gang wieder etwas gefüllt; er wird mehrmals angestochen, wobei sich zweimal Saft auch auf die Mesenterialoberfläche entleert. Dauer der Beobachtung $1\frac{1}{2}$ Stunde.

4. Februar 1911, 5 h. p. m. (24 Stunden nach der Punction). Verklebung und Hämorrhagien im Mesenterium der untersuchten Dünndarmschlinge. Mikroskopisch: zahlreiche Hämorrhagien; schätzungsweise nicht mehr wie gestern, sämtlich verwaschen. Mittlere Gefäße und Kapillaren zeigen teils Stase, teils verlangsamten Strom. Frische Stase und frische Hämorrhagien nicht vorhanden. Es finden sich unveränderte Fettzellen auch in vollkommen hämorrhagisch infarziertem Gewebe. Makroskopisch sieht man an der mikroskopischen Untersuchung unzugänglichen Stellen 4 bis 5 scharf begrenzte, gelbweiße Flecken (vermutlich Fettgewebsnekrosen).

Die B e n d a sche Färbung ergibt, daß im Mesenterium 3 bis 4 kleinste Fettgewebsnekrosen vorhanden sind.

6. Versuch.

13. Februar 1911, 6 h. p. m. Unterbindung des Ganges.

14. Februar 1911, 5.⁴⁰ h. p. m. (nach 24 Stunden) Anstechen des auffällig weiten Ganges. Wenige Minuten danach wird er noch einmal an einer andern Stelle mit der Sehere eröffnet und entleert noch einmal Sekret.

Mikroskopisch: Der beobachtete Mesenterialektor wird auf der einen Seite von dem Ausführungsgange, auf der andern von großen Gefäßen begrenzt. In der ersten Zeit der Beobachtung überall flotter Strom. Nach 20 Minuten Auftreten der ersten Stasekapillaren und kleiner, nur mikroskopisch sichtbarer Hämorrhagien.

Allmähliche Zunahme der Stase und Auftreten von im allgemeinen kleinen Hämorrhagien innerhalb und außerhalb des Fettgewebes.

Der Gang ist nach einstündiger Beobachtung wieder deutlich erweitert, wenn auch geringer als ursprünglich, und wird noch einmal durch Scherenschlag eröffnet, wobei sich ein Strom des Sekretes über das Mesenterium ergießt.

15. Februar 1911, 4.³⁰ h. p. m. (23 Stunden nach Punction). Makroskopisch: starke Verklebungen in der Umgebung des Pankreas. In dem Mesenterium der untersuchten Dünndarmschlinge fallen trübe Stellen auf, die der mikroskopischen Untersuchung nicht zugänglich sind. Mikroskopisch: Im makroskopisch unveränderten Gebiete (dem gestern untersuchten und einem zweiten benachbarten Mesenterialektor) finden sich ausgedehnte Bezirke, in denen die Fettzellen stark fädig und körnig getrübt sind und in denen Stase besteht, und zwar ältere, zum Teil schon entfärbte. Zellgrenzen zum Teil noch erhalten, zum Teil im Zentrum nicht mehr erkennbar. Grenze gegenüber dem intakten Fettgewebe scharf. Am Rande häufig Kapillaren mit Strom, innerhalb der Nekrosen nur Stasekapillaren. Im Pankreas und im Mesenterium sehr ausgedehnte

hämorrhagische Infarzierung und Stase, viele mehrkernige Zellen und Fibrin. Pankreasstruktur am Rande von einigen Läppchen verwischt; es finden sich hier Stase und Hämorrhagien.

Nach B e n d a scher Färbung erscheinen ziemlich ausgedehnte, konfluierende Flecken in dem dickeren mesenterialen Fett der Gegend.

7. Versuch.

30. Januar 1911, 12 h. m. Unterbindung des Ganges.

31. Januar 1911, 5 h. p. m. (nach 29 Stunden) Anstechen des Ganges unter einer Mesenterialfalte.

1. Februar 1911, 9 h. a. m. (16 Stunden nach der Punktion). Mikroskopisch: Zahlreiche Ekchymosen und Stasekapillaren im Fettgewebe. Einige Fettgewebsnekrosen in der Umgebung des wieder gefüllten Ganges. Viele Fettzellen zwischen den Stasekapillaren unverändert. Es gelingt nur zwei, nur mikroskopisch erkennbare Stellen, bestehend aus wenigen Fettzellen mit trübem Inhalt, aufzufinden. Dasselbst Stasekapillaren.

3. Februar. Sektionsbefund: Fibrinöse Verklebung der untersuchten Dünndarmschlinge. In der Nähe des Pankreasganges einige Fettgewebsnekrosen.

8. Versuch (Kontrollversuch).

Eröffnung des (vorher nicht unterbundenen) Pankreasganges mit der Schere.

Nach 24 Stunden Tötung des Tieres. In der Umgebung der Pankreasgegend zahlreiche Hämorrhagien und sehr ausgedehnte Fettgewebsnekrose (durch B e n d a sche Reaktion bestätigt). Die nekrotischen Stellen sind zu Läppchen gruppiert, an einigen Orten liegen die bis linsengroßen Nekrosestellen in Form miteinander kommunizierender Straßen.

Nachdem auf die angegebene Weise das angestaute Sekret entleert war, und indem, wie wir bestimmt annehmen dürfen, neues nachrückte, konnten wir am Pankreas und seiner Umgebung eine Zunahme der infolge der Unterbindung mehr oder minder verlangsamten Strömung des Blutes in weiter oder erweiterter Strombahn beobachten.

Diese Verlangsamung stellte sich in einer Anzahl von Fällen nach dem Austritt des Sekretes während der sich anschließenden Beobachtung ein; in allen Fällen aber war sie ausgesprochen bei der zweiten Beobachtung vorhanden. Ausnahmslos treten auch nach Anlegung der Fistel Ekchymosen auf, die ebenfalls in mehreren Fällen unter unseren Augen entstanden, in allen andern Fällen bei der zweiten Untersuchung festgestellt werden konnten. Diese Blutungen übertreffen an Zahl und Ausdehnung diejenigen, wie sie allein durch Unterbindung zur selben Zeit auftreten¹⁾. Im Bereich dieser Ekchymosen waren stets Stasekapillaren vorhanden; außerdem aber fanden sich ebenfalls zahlreiche Stasekapillaren ohne Ekchymosen, von Kapillaren mit strömendem Blut umgeben. Bei der zweiten Untersuchung, mindestens nach 16 Stunden, fanden sich ganz oder nahezu entfärbte Stasekapillaren und verwaschene Ekchymosen, Stellen, an denen das Hämoglobin ausgetreten und durch die Lymphe entfernt worden war. Wir können aus der schon eingetretenen Entfärbung schließen, daß diese Ekchymosen sehr bald nach der Eröffnung des Ganges aufgetreten sind. Der Umfang der Stase und die Zahl und

¹⁾ N a t u s, Versuch einer Theorie der chronischen Entzündung auf Grund von Beobachtungen am Pankreas des lebenden Kaninchens und von histiologischen Untersuchungen nach Unterbindung des Ausführungsganges. Virch. Arch. Bd. 202, 1910.

Größe der Ekchymosen waren in den einzelnen Versuchen etwas verschieden, doch in allen Fällen erheblich.

Pankreasnekrose, kenntlich an einer verwaschenen Struktur der Drüsenläppchen, ist uns nur in zwei Fällen aufgefallen, an Stellen, wo sich Stase und hämorrhagische Infarzierung fand. Ob sie noch öfter vorhanden war, an den Stellen, wo wir Stase und Hämorrhagie auch im Pankreas gefunden hatten, haben wir nicht ausdrücklich untersucht, weil sich die Nekrose-Veränderung des Pankreasgewebes im lebenden Tier weniger scharf abhebt und deshalb während des Lebens schwerer zu untersuchen ist als die Fettgewebsnekrose.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß der Pankreassaft des Kaninchens als solcher, wie er in den Ausführungsgängen sich befindet, imstande ist, Stase, Blutung, Pankreas- und Fettgewebsnekrose zu erzeugen. Es werden durch unsere Versuche die oben berichteten Erfahrungen, die man am Menschen und an Versuchstieren gemacht hat, bestätigt. Bezüglich der zeitlichen Aufeinanderfolge dieser Veränderungen haben unsere Beobachtungen ergeben und es soll noch weiter begründet werden, daß die primäre Veränderung zweifellos die Stase und die mit ihr eng verknüpfte Blutung ist, und daß die Veränderung des Fett- und Pankreasgewebes erst sekundär auftritt.

Während wir in den obigen Versuchen mit dem unveränderten Sekret, wie es im Gangsystem des normalen Pankreas fließt, Hämorrhagien und Fettgewebsnekrose erzielt haben, sprechen einige Autoren diese Wirkungen dem normalen Saft ab und halten eine Modifizierung desselben für erforderlich. Versuche, die diese Genese beweisen sollten, wurden so angestellt, daß man in den Pankreasausführungsgang bestimmte Stoffe injizierte und danach den Gang unterband.

Wir sehen hier ab von Versuchen älterer Autoren (Oser, Katz und Winkler)¹⁾, welche Stoffe (Chlorzink- und Schwefelsäurelösungen) zur Injektion gewählt haben, die zweifellos infolge der Zerstörung des Gewebes den Austritt von Saft aus der Nachbarschaft des Zerstörungsgebietes veranlaßt, mithin auf demselben Wege wie unsere Versuche Pankreashämorrhagie und Fettgewebsnekrose erzeugt haben. Neuere Autoren haben Injektionen in den Pankreasgang mit verschiedenen Stoffen gemacht, denen eine Aktivierung der Fermentbestandteile des Drüsensaftes zukommt, oder sie haben dem Saft unmittelbar aktive Fermente zugeführt. Eine andere Gruppe von Autoren haben andere, nicht aktivierende Stoffe in den Gang injiziert. In die erste Gruppe gehört Gulecke²⁾, welcher Darmsaft, und Pólya³⁾, welcher aktives Trypsin in den Gang injizierte, in die zweite Gruppe gehören Opie⁴⁾, Hess⁵⁾ und Gulecke⁶⁾,

¹⁾ Oser, Die Erkrankungen des Pankreas. Spez. Path. u. Ther. von Nothnagel, 18. Bd., 1899.

²⁾ Gulecke, a. a. O.

³⁾ Pólya, Die Wirkung des Trypsins auf das lebende Pankreas. Arch. f. d. ges. Phys. (Pflüger) Bd. 121, 1908.

⁴⁾ Opie, zit. n. Lehrb. d. spez. path. Anat. von Kaufmann, 1909.

⁵⁾ Heß, a. a. O.

⁶⁾ Gulecke, a. a. O.

welche Injektionen mit Galle, Blut und Öl vornahmen, und ferner Hlava¹⁾, welcher Magensaft mit einem 2 bis 6 % Salzsäuregehalt in den Pankreasgang injizierte. Da diese Autoren die Wirkungsweise der Injektion sehr verschieden deuten und die verschiedensten Schlüsse über das Zustandekommen der natürlichen Pankreashämorrhagie und der Fettgewebsnekrose daraus ziehen, haben wir uns ebenfalls mit Ganginjektionen beschäftigt, um ein Urteil über ihre Wirkungsweise zu gewinnen.

Mit Ausnahme des zweiten Versuches, wo die bei kleinen Kaninchen, wie sie für die Beobachtung im lebenden Zustande allein brauchbar sind, sehr schwierige Injektion in den Gang sofort gelang, sahen wir uns gezwungen, eine Unterbindung des Ganges vorzuschicken, um ihn zu erweitern und so die Injektion zu erleichtern; nach der Injektion legten wir, wie die andern Autoren, eine zweite Ligatur an, die den Austritt der Injektionsmasse und des Saftes verhinderte. Daß das Resultat der Injektionsversuche durch die vorhergehende Ligatur keine Veränderung erfährt, beweist der schon oben erwähnte, ohne Ligatur angestellte Versuch, der in Übereinstimmung mit den andern ausgefallen ist.

Die mikroskopische Beobachtung wurde wieder am lebenden Tier vorgenommen.

1. Versuch.

30. November 1910, 5.³⁰ h. p. m. Unterbindung des Ganges.

1. Dezember 1910, 10 h. a. m. (nach 16½ Stunden). Gang erweitert, Pankreas rot. Injektion von 0,5 cem Paraffinum liquidum, das mit einer Spur konzentrierter alkoholischer Methylviolettlösung gefärbt ist. Die Erweiterung des Ganges nimmt dadurch auf das mehrfache zu, danach zweite Ligatur des Ganges.

10.¹⁵ h. a. m. Pankreas an einer von der Mündungsstelle des Ganges weit entfernten Stelle beobachtet: zahlreiche Hämorrhagien im benachbarten Fettgewebe, keine im Pankreas.

10.³⁰ h. m. Pankreas auffällig blaß. Die Strombahn ist sowohl im Fettgewebe als im Pankreas sehr eng, so daß sich die roten Blutkörperchen in Abständen bewegen. Zwei Stasekapillaren entwickeln sich, allmähliche Entleerung der Strombahn des Pankreasläppchens.

10.⁴⁰ h. a. m. Etwas später auch Entleerung der Stasekapillaren, das Venenblut steht still.

10.⁴⁵ h. a. m. Die Durchströmung in enger Strombahn stellt sich sowohl im Pankreasläppchen als im Fettgewebe allmählich wieder her. Derselbe Befund der engen Strombahn an verschiedenen anderen Stellen.

2. Versuch.

22. November 1910. Beobachtung vor dem Eingriffe: die Kapillaren sind eng und schnell durchströmt. Injektion von 1 cem warmen Olivenöls in den Pankreasgang.

Wiederbeobachtung nach ½ Stunde: Die Gänge mäßig erweitert; im Hauptausführungsgang zahlreiche kleine Fetttropfen. Die mikroskopische Untersuchung ergibt den übereinstimmenden Befund an verschiedenen Stellen der Drüse: die Strombahn ist weit, der Blutstrom sehr langsam; die Venen haben trägen Strom ohne Randkörperchen. In den Pankreasläppchen keine Ekchymosen, keine Stasekapillaren. Dem Gang aufliegende Kapillaren zeigen Stase und Aggregation der roten Blutkörperchen.

¹⁾ Hlava, Wiener klin. Wschr., 1897, Nr. 35.

3. Versuch.

25. November 1910, 6 h. p. m. Unterbindung des Ganges.

26. November 1910, 9.⁴⁵ h. a. m. (nach 15 Stunden). Der Gang ist mäßig erweitert. Injektion von 1 ccm warmen Olivenöls.

10.¹⁵ h. a. m. Beobachtung: der Gang ist stärker erweitert, das Pankreas sehr reich an Körnchen. Im Pankreas ist die Strömung überall vorhanden, zum Teil langsam; Ekchymosen sind nicht vorhanden. Im Mesenterium, insbesondere im Fettgewebe stärkste Verlangsamung des Blutstromes. Während der einstündigen Beobachtung treten zahlreiche Stasekapillaren und Ekchymosen auf. Die den Pankreasgang begleitenden Kapillaren haben Stase. Die Pankreaskapillaren sind mehr oder weniger langsam durchströmt; der größte Teil der Drüse wird durchgemustert und zeigt überall denselben Befund. Kleine Venen haben sehr trägen Strom.

Tötung des Tieres durch Äther: Gang stark erweitert und sehr prall gefüllt. Aspiration aus dem Gange mit sorgfältig gereinigter Spritze ergibt Öl in großen und kleinen Tropfen; unter dem Mikroskop sehen viele Tropfen nur an ihrem Rande, vereinzelt Tropfen völlig trüb aus.

4. Versuch.

27. Februar 1911, 5 h. p. m. Unterbindung des Ganges.

28. Februar 1911, 6 h. p. m. (nach 25 Stunden). Gang stark erweitert. Injektion von $\frac{1}{2}$ ccm durch Sudan stark rotgefärbten Olivenöls. Der Gang füllt sich sofort mit der roten Masse; bald darauf tritt auch diffus in der Umgebung des Ganges Rotfärbung auf.

Mikroskopische Beobachtung: Sudanöl findet sich zwischen den Mesenterialblättern, sowohl im Bereich des Pankreas als auch des Fettgewebes. Es sieht homogen und scharlachrot aus, glänzt und besitzt vorsprungartige Ausläufer; selten bildet es große Tropfen, die von der Hauptmasse isoliert sind. Die Hauptmasse des Sudanöls findet sich in dem Mesenterialsektor, in welchem die Injektionsstelle des Ganges liegt. Eine isolierte Insel von Sudanöl findet sich in einem benachbarten Sektor, welcher durch Mesenterialgefäße von dem obigen getrennt ist.

2. März 1911 Tier tot aufgefunden. Bestätigung dieses am lebenden Kaninchen festgestellten Befundes in Paraffinschnitten des mit Osmiumsäure behandelten Präparates. Zwischen den Ölmassen liegende Fettzellen haben sich zum Teil grau statt schwarz gefärbt (Fettsäurereaktion.)

5. Versuch.

16. Februar 1911, 4 h. p. m. Unterbindung des Ganges.

17. Februar 1911, 6 h. p. m. (nach 26 Stunden). Der Gang ist mäßig stark erweitert. Injektion von 0,4 ccm mit Sudan schwach gefärbter Milch. Die Umgebung des Ganges nimmt Sudanfärbung an auf eine Länge von 2 bis 2,5 cm. Mikroskopische Beobachtung: Zahlreiche Fetttropfchen, von denen die größeren schwach rot gefärbt sind, liegen zwischen den Mesenterialblättern, besonders stark in der Umgebung eines mikroskopisch kleinen Ganges, der selber viele Fetttropfchen enthält. Im Fettgewebe findet man keine Milchkügelchen. Am Rande von Pankreasläppchen sind sie zahlreich vorhanden. Die Besichtigung der undurchsichtigen, dickeren Partien in der Umgebung des Hauptganges mit der kleinen Vergrößerung zeigt die meisten Pankreasläppchen, aber nicht alle, dicht bedeckt mit mehr oder weniger rotgefärbten Tröpfchen.

20. Februar. Tier tot aufgefunden. Die Umgebung des Ganges zeigt noch Sudanfärbung. Nach der Benda'schen Methode färben sich in der Nähe des Ganges und in dem dickeren Teile des Mesenterialfettes punkt- bis linsengroße Flecke als Fettgewebsnekrose.

6. Versuch.

8. Mai 1911, 5 h. p. m. Ligatur des Ganges.

9. Mai 1911, 5 h. p. m. (nach 24 Stunden) Injektion von $\frac{3}{4}$ ccm frischer Rindergalle. Beim ersten Injektionsversuch dringt etwas Galle zwischen die Blätter des Mesenteriums. Beim zweiten Versuche füllt sich der Gang sofort gut.

10. Mai 1911, 6 h. p. m. Beobachtung: Gang nicht auffällig erweitert. Verklebung der Dünndarmschlingen in der Umgebung des Pankreas durch reichliches Fibrin. Mikroskopisch: Viel Fibrin und weiße Blutkörperchen; besonders ausgedehnte Stase und sehr zahlreiche Hämorrhagien im Pankreas und im Fettgewebe.

Unter der Benda'schen Färbung erscheinen in ganzer Ausdehnung des Pankreas und seiner Umgebung sehr zahlreiche mohnkorngroße Fettgewebsnekrosen, welche zum Teil konfluieren und Streifen bilden.

7. Versuch.

20. Februar 1911, 5 h. p. m. Unterbindung des Ganges.

21. Februar 1911, 5½ h. p. m. (nach 24½ Stunden) Injektion von 0,5 ccm einer Aufschwemmung von chinesischer Tusche in Kochsalzlösung. Der Gang füllt sich auf mehrere Zentimeter; kein Austritt der Farbe aus dem Gang in das Mesenterium makroskopisch sichtbar. Mikroskopisch: nur in der nächsten Umgebung des Ganges finden sich an die Form der Drüsenläppchen, stellenweise auch der Fettgewebsläppchen, gebunden kleinste Häufchen von Tuschekörnchen. Durch die Mikrometerschraube kann man das gleiche Niveau mit dem Pankreas und Fettgewebe feststellen.

Tötung des Tieres. Untersuchung des Pankreas in Paraffinschnitten: die Gänge des Pankreas sind zum Teil mit Tusche gefüllt. An zahlreichen Stellen fehlt das Epithel der Gänge; von solchen Stellen reicht die Tusche frei in das mesenteriale Bindegewebe. An einigen Stellen sieht man das Epithel des Ganges von einem Häufchen Tusche in Form einer steilen Falte aufgehoben. Einzelne Lymphgefäße und Lymphfollikel enthalten Tusche im Innern.

Mit der Ölimmersion erkennt man, daß das Lumen von Drüsenschläuchen mit Tusche ausgefüllt ist. Vom Lumen aus reichen Tuschefäden in die Interzellularspalten und erstrecken sich rings um die Drüsenzellen, auch in die Spalte zwischen Epithelzellen und Tunica propria.

Während die bisherigen Untersucher auf unserm Gebiete versucht haben mit unbewaffnetem Auge die Folgen einer Injektion in den Gang festzustellen, haben wir die direkte mikroskopische Beobachtung zu Hilfe genommen.

Unmittelbar nach der Injektion sahen wir in mehreren Fällen die Kapillaren des Pankreas sehr eng und leer werden, danach stellte sich regelmäßig eine starke Erweiterung der Strombahn und eine starke Verlangsamung des Blutstroms ein, sei es, daß eine normale Strömung bestanden hatte, sei es, daß die Strömung durch die vorausgeschickte Gangunterbindung in geringem Grade verlangsamt war. Ebenfalls sehr bald nach der Injektion sahen wir Stasekapillaren und Ekchymosen auftreten, und zwar zunächst in den den Hauptausführungsgang umspinnenden Kapillaren, meist auch im Pankreas, ausnahmslos in dem peripankreatischen Fettgewebe. Die Konsistenz der verwandten Flüssigkeiten, des dickflüssigen Paraffinum liquidum und Olivenöls, der dünnflüssigen Galle und Tuscheaufschwemmung, hat auf den Grad der hervorgerufenen Veränderungen keinen erkennbaren Einfluß gezeigt; nur verdient die Galle hervorgehoben zu werden, nach deren Injektion die Hämorrhagien besonders ausgedehnt waren.

Um den Weg der injizierten Flüssigkeit kennen zu lernen, haben wir in einer Anzahl von Versuchen gefärbte Flüssigkeiten (gefärbtes Olivenöl, gefärbte Milch und eine Aufschwemmung von chinesischer Tusche in Kochsalzlösung) gewählt. Dabei konnten wir feststellen, daß im Hauptausführungsgang sehr leicht Abhebungen des Epithels stattfinden und daß durch die Wunde die Flüssigkeiten ins Mesenterium hinaustreten. Außerdem aber gelangt die Flüssigkeit in den

Drüsenschläuchen in die Interzellularspalten und erscheint zwischen Tunica propria und Drüsenzellen.

Es unterliegt somit keinem Zweifel, daß der im Gangsystem befindliche Saft, auch der bei einer vorausgeschickten Ligatur angestaute, denselben Weg wandert, und zwar, indem er sich mit der injizierten Flüssigkeit mischt, oder, wenn dies nicht möglich ist, vor ihr hergetrieben wird. Der Saft gelangt also erstens direkt aus den Gängen frei ins Mesenterium, und zweitens vermag er aus den Interzellularspalten und dem Raum zwischen Drüsenzellen und Tunica propria ins Mesenterium zu fließen oder zu diffundieren. Die Wirkung einer starken Druckerhöhung im Gangsystem ist somit die gleiche wie bei einer Gangfistel, und dort wie hier muß man annehmen, daß auch das später produzierte Sekret, sofern infolge der Beschaffenheit der injizierten Flüssigkeit eine Druckerhöhung im Gang bestehen bleibt und eine Sekretion in den Schläuchen weiter besteht, auf dem gleichen Wege ins Gewebe gelangt. Von diesem natürlichen Saft haben wir aber nachgewiesen, daß er Hämorrhagien, Pankreas- und Fettgewebsnekrose zu erzeugen vermag. Die Injektionsversuche, gleichgültig womit angestellt, beweisen also nicht mehr als die Fistelversuche; ihr Ausfall ist nicht an eine Veränderung des Saftes, insbesondere nicht an eine Aktivierung desselben gebunden.

Hat der durch die Injektion fremder Stoffe in das Gewebe beförderte Saft hämorrhagische Infarzierung und abhängig davon Pankreasnekrose gemacht, so steht damit dem Pankreassekret ein zweiter Weg offen, auf dem es in die Bauchhöhle gelangen kann. Eine solche Fistel kann dann sehr viel Sekret in die Bauchhöhle führen, da die Sekretion wieder lebhaft in Gang kommt, wenn der Verschluß nicht gar zu lange vorher bestanden hat und nun durch die Fistel der Gegendruck aufgehoben wird.

Es ist, wie oben erwähnt, bei den Versuchen aufgefallen, daß die Galleinjektion eine besonders reichliche hämorrhagische Infarzierung bewirkte, eine Erfahrung, die auch G u l e c k e ¹⁾ gemacht hat. Denselben hohen Grad von hämorrhagischer Infarzierung erwähnen andere Autoren bei Injektionen von aktivem Trypsin. Von beiden Stoffen werden wir später noch nachweisen, daß sie, ohne der Mitwirkung des Pankreassekretes zu bedürfen, Stase und Hämorrhagien erzeugen. Bei der Injektion in den Pankreasgang addiert sich ihre Wirkung zu der des im Gang befindlichen und bei der Injektion hinausgelangenden Saftes; ohne daß es nötig ist, dabei eine chemische Veränderung des Saftes anzunehmen.

Mithin haben unsere Versuche ergeben, daß die Auffassung derjenigen Autoren, die die Folgen einer Injektion in den Gang abhängig sein lassen von der Aktivierung des Sekretes, nicht zutrifft. Die Wirkung einer Injektion beschränkt sich darauf, dem Saft den Austritt aus dem Gangsystem des Pankreas zu verschaffen.

Weiterhin geht aus unsern Versuchen hervor, daß die unmittelbar nach der Injektion auftretende Ischämie rasch vorübergeht und demgemäß allein nicht

¹⁾ G u l e c k e a. a. O.

geeignet ist, wie von manchen Autoren angenommen wird, eine Nekrose hervorzurufen.

Die Ergebnisse unserer Injektionsversuche sind nicht in allen Punkten neu; schon Kühne und Lea¹⁾ haben ebenfalls unter dem Mikroskop am lebenden Tier den Verlauf von Injektionen in den Pankreasgang beobachtet und festgestellt, daß sich die injizierte Flüssigkeit zwischen die Epithelzellen der Schläuche drängt und sich zwischen Epithelzellen und Tunica propria ausbreitet. Ferner haben die beiden Autoren gesehen, daß die injizierte Flüssigkeit durch die Wand der Ausführungsgänge in das umgebende Mesenterium dringt. Ohne einen ersichtlichen Grund nehmen die Autoren an, daß von den Räumen zwischen den Schlauchepithelien und der Tunica propria keine Diffusion stattfindet und daß also die Flüssigkeit allein von den Gängen in das Mesenterium gelangt. Bei dem Charakter der Tunica propria der Schläuche, die nicht anders beschaffen ist als die der Gänge und an beiden Organen lediglich aus zarten lockeren Bindegewebsfasern besteht, so daß der Ausdruck Membran nicht zutrifft, halten wir es für selbstverständlich und durch unsere Versuche bewiesen, daß an beiden Orten ein Austritt des Ganginhalts in die Gewebsflüssigkeit des Mesenteriums statthat. Auch Herring und Simpson²⁾ haben Injektionen von Karmingelatine während des Lebens in den Pankreasgang unter geringem Druck angestellt und gefunden, daß die Injektionsmasse zwischen die Zellen der Acini und der kleinen Ausführungsgänge dringt und von dort nach außen gelangt. Unsere Versuche haben somit die von Kühne und Lea und die von Herring und Simpson angestellten bestätigt, Versuche, die von allen Autoren auf unserm Gebiete bei der Deutung ihrer eigenen Injektionsversuche nicht berücksichtigt worden sind.

Nachdem wir in der vorigen Versuchsreihe die Wirkung des Saftes in seiner natürlichen Zusammensetzung außerhalb des Gangsystems festgestellt haben, gehen wir jetzt zu Versuchen mit wässerigen Extrakten der Pankreasdrüse über.

Wir stellten mit physiologischer Kochsalzlösung einen Auszug aus dem sorgfältig zerkleinerten Schweine-Pankreas her, das einen Tag über im Eisschrank aufgehoben worden war, um nach der allgemeinen Erfahrung das Trypsin aktiv werden zu lassen. Während der zweitägigen Extraktion wurde das Präparat unter einer Schicht Toluol gehalten und die Fäulnis dadurch vermieden. Der Brei wurde filtriert und unter den später angegebenen Verdünnungen mit Kochsalzlösung zur Berieselung benutzt. Das Filtrat stellte eine leicht trübe Flüssigkeit von alkalischer Reaktion dar, die in 5- bis 20 prozentiger Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung große Fibrinflocken innerhalb 2 Stunden vollständig auflöste. In das Extrakt gelegte Fettgewebslappchen änderten sich äußerlich wenig, es wurden einige Öltropfen frei; mit der Benda'schen Reaktion

¹⁾ Kühne und Lea, Beobachtungen über Absonderungen des Pankreas; Untersuchungen aus dem Physiologischen Institute der Universität Heidelberg, 2. Bd., 1882.

²⁾ Herring und Simpson, The pressure of pancreatic secretion, and the mode of absorption of pancreatic juice after obstruction of the main ducts of the pancreas. Quarterly journal of experim. physiology, 2. Bd., 1909; zit. nach Referat in den Jahresberichten über die Fortschritte der Physiologie von Hermann, 18. Bd., 1909, S. 457.

erschienen aber im Gewebe grüne Flecke (positive Fettsäurereaktion). Auch die Diastase war in dem Extrakte in wirksamer Menge nachweisbar.

1. Versuch.

Blasses Pankreas. Mikroskopisch: Kapillaren eng, Strom schnell. Berieselung auf 7 Minuten mit 10 prozentigem Pankreasextrakt. Während der Einwirkung keine deutliche Veränderung; darauf Berieselung mit physiologischer Kochsalzlösung: Erweiterung der Kapillaren, Auftreten von langsamer Blutströmung und von Ödem. Bald stellt sich die schnelle Strömung wieder her, und das Ödem verschwindet.

2. Versuch.

Berieselung auf 7 Minuten mit 20 prozentigem Pankreasextrakt: sofortige Verlangsamung und Erweiterung der Kapillaren, Auftreten von einigen Stasekapillaren an einem Nerven und im Innern eines Fettgewebsläppchens. Mehrere Ekchymosen und Stasekapillaren. Unter Kochsalzberieselung¹⁾: Fettzellen unverändert; Stase nimmt nicht weiter zu.

3. Versuch.

Das Pankreas zeigt weite Strombahn mit schneller Blutströmung. Berieselung mit 50 prozentigem Pankreasextrakt: wegen der starken Trübung der Lösung ist die direkte Beobachtung nicht möglich, aber nach spätestens 1½ Minute ist allgemeine Stase vorhanden; danach bilden sich Hämorrhagien.

Aus diesen drei Versuchen ergibt sich, daß bei einer bestimmten Konzentration das auf die beschriebene Weise hergestellte Pankreasextrakt Verlangsamung der Blutströmung, Stase und Hämorrhagie macht. Dem Extrakte kommt also in bezug auf die Blutströmung dieselbe Wirkung zu, wie dem Pankreassaft, mit dem es auch eine weitgehende Übereinstimmung in der Zusammensetzung zeigt.

In einer 4. Versuchsreihe haben wir uns bemüht, die Wirkung der einzelnen Komponenten des Pankreassaftes auf die Blutströmung zu beobachten. In einer ersten Gruppe von Versuchen haben wir eine Salzlösung verwandt, deren Zusammensetzung dem Salzgehalt des natürlichen Pankreassaftes entspricht und der wir als Ersatz für die Eiweißkörper eine entsprechende Menge Serumalbumin zugesetzt haben. Demnächst haben wir zur Kontrolle die Eiweißlösung und Salzlösung für sich zur Berieselung benutzt. In weiteren Versuchen haben wir uns mit den einzelnen Fermenten beschäftigt.

1. Versuch.

Pankreas mit flottem Blutstrom in enger Bahn. Berieselung mit einer Lösung²⁾ von

$\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{NaCl}$ 2,0 (mehr Soda als Kochsalz),

Serumalbumin 1,2

Aqua destillata 200,0.

Sofortige Verlangsamung; noch vor einer Minute Stase im Pankreas, dieselbe löst sich unter der folgenden Kochsalzberieselung wieder. Nach kurzer Zeit ist wieder allgemein flotter Strom vorhanden.

¹⁾ Unter „Kochsalzberieselung“ wird von jetzt ab die Berieselung mit einer 0,9prozentigen Kochsalzlösung verstanden.

²⁾ Vgl. die Analysen von Pankreassaft: Nagel, Handb. d. Physiol., und Oser a. a. O.

2. Versuch.

Enge Strombahn mit flottem Blutstrom im Pankreas. Berieselung mit einer Lösung von 1,2 Serumalbumin in 200,0 Kochsalzlösung. Während der 14½ Minuten dauernden Einwirkung keine Veränderung an der Strombahn und an der Strömung bemerkbar.

3. Versuch.

Enge Strombahn mit flottem Blutstrom im Pankreas. Berieselung mit einer Salzlösung von
 $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{NaCl}$ 2,0 (mehr Soda als Kochsalz),
 Aqua destillata 200,0.

Im Reagenzglas löst diese Flüssigkeit die Blutkörperchen des Tieres auf.

Fast sofortige Entleerung der Arterien und der Kapillaren. Stillstand des Blutes in der Vene. Sehr bald rückläufiger Strom in der Vene und in einer Anzahl sich erweiternder Kapillaren. Das Blut gelangt hier sofort zum Stillstand. Bald danach Erweiterung auch der Arterie. Füllung des gesamten, sich erweiternden Kapillarsystems. Allgemeine Stase nach 4½ Minuten. Andere Stelle: Berieselung mit derselben Lösung ergibt genau das gleiche Resultat.

4. Versuch.

Enge Strombahn mit flottem Strom im Pankreas. Berieselung mit einer 0,75 prozentigen Sodalösung in destilliertem Wasser. Fast sofortige Verengerung und Entleerung der Kapillaren. Indem sich dieselben erweitern und sich gleichzeitig von der Vene aus füllen, gelangt das Blut im ganzen Gebiete bis in eine größere Vene hinein zum Stillstand.

Diese Versuche lehren, daß sowohl bei Anwesenheit eines Eiweißkörpers als auch ohne denselben eine Lösung von Salzen, wie sie im Pankreassaft enthalten sind, in kürzester Zeit Stase und Hämorrhagie bewirkt. Der von uns angewandte Eiweißkörper allein bedingte keine Veränderung in der Strömung und Strombahnweite.

Hieraus dürfen wir den Schluß ziehen, daß auch die im natürlichen Pankreassaft enthaltenen Salze, wenn sich der Saft etwa aus einer Fistel in die Bauchhöhle entleert, Stase und ihre Folgezustände hervorrufen.

Versuche mit aktivem Trypsin.

Es wurde die frisch hergestellte Lösung eines Merckschen Trockenpräparates in physiologischer Kochsalzlösung dazu verwandt. Sämtliche Lösungen verdauten Fibrin vollständig; die Schnelligkeit der Fibrinauflösung war ungefähr proportional der Konzentration. Lösungen, in denen Fäulniserscheinungen auftraten, wurden zur Berieselung nicht verwandt.

1. Versuch.

Pankreas zeigt einen mittleren Durchströmungsgrad. Berieselung mit einer 0,6 prozentigen Trypsinlösung. Während der 10 Minuten dauernden Berieselung keine Einwirkung, ebensowenig unter der folgenden Kochsalzberieselung.

2. Versuch.

Pankreas zu dick, daher wird Fettgewebe mit engen Kapillaren und flottem Strom beobachtet. Berieselung mit einer 1 prozentigen Trypsinlösung. Nach 2½ bis 3 Minuten tritt makroskopisch starke Blässe der berieselten Gegend auf. Mikroskopisch sind die Kapillaren sehr eng, zum Teil entleert, zum Teil enthalten sie Blutkörperchen in Abständen. Die Vene hat sehr langsamen Strom. Sehr bald danach in einzelnen Kapillaren und in der großen Vene Stase. Die Stasekapillaren sind zum Teil eng; an die aggregierten Blutkörperchen der Stasekapillaren sieht man rückweise sich neue Blutkörperchen ansetzen. Nach 8 bis 10 Minuten treten einzelne Hämorrhagien

auf. Unter Kochsalzberieselung tritt die Strömung nur in einzelnen Kapillaren wieder auf, ebenso in der Vene.

3. Versuch.

Mesenteriales Fettgewebe mit flottem Blutstrom. Berieselung mit einer 2 prozentigen Trypsinlösung. Nach sehr kurzer Zeit erweitert sich eine Arterie von 5 auf 6 Intervalle des Okularmikrometers. Der Venenstrom verlangsamt sich. Auftreten enger Kapillaren neben Stasekapillaren (nach 3 Minuten festgestellt). Sehr bald danach fast allgemeine Stase und sehr zahlreiche Ekchymosen. In der großen Vene besteht ebenfalls Stase.

4. Versuch.

Pankreas zeigt eine mittlere Weite der Strombahn mit flottem Blutstrom. Berieselung mit einer 2 prozentigen Trypsinlösung. Nach 4 Minuten starke Verlangsamung des Blutstromes in den Kapillaren und in der Vene, deren Strömung sofort in Stase übergeht. Die Stase wird bald allgemein; es treten zahlreiche Hämorrhagien auf.

5. Versuch.

Pankreas mit flottem Blutstrom in enger Strombahn. Berieselung mit 2 prozentiger Trypsinlösung. Nach 8 Minuten starke Verlangsamung im Mesenterium, sehr bald darauf Stase. Im Pankreas nach 10 Minuten zwei einzelne Stasekapillaren und kleine Ekchymosen. Die Stase dehnt sich nicht weiter aus; unter der Kochsalzberieselung nehmen die Ekchymosen und die Stase noch etwas zu.

6. Versuch.

Berieselung des Pankreas mit 2 prozentiger Trypsinlösung. Sofortige Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung des Blutstromes. Nach 2 Minuten die ersten Ekchymosen im Mesenterium. Nach 3 Minuten die ersten Stasekapillaren und Ekchymosen im Pankreas, die schnell zunehmen.

7. Versuch.

Pankreas mit engen Kapillaren und flottem Strom. Berieselung mit einer 3 prozentigen Trypsinlösung; nach 6 Minuten ist die Strombahn im Pankreas noch unverändert, im benachbarten Fettgewebe treten zahlreiche makroskopisch erkennbare Ekchymosen auf; mikroskopisch findet sich ausgebreitete Stase in diesen Bezirken. Wenig später sind auch in der berieselten Pankreasgegend zahlreiche Stasekapillaren und kleinste Blutungen zu sehen.

8. Versuch.

Berieselung des Pankreas mit einer 5 prozentigen Trypsinlösung auf 5 Minuten. Am Schluß dieses Zeitabschnittes Verlangsamung und Stillstand der Blutströmung, Aggregation der roten Blutkörperchen und Auftreten von Blutungen. Andere Stelle des Pankreas in möglichst großer Entfernung wird mit derselben Lösung auf $4\frac{1}{2}$ Minute berieselt. Nach 2 Minuten Verlangsamung der Blutströmung und Erweiterung der Strombahn, nach 4 Minuten einige Stasekapillaren; während der folgenden Kochsalzberieselung fast allgemeine Stase und zahlreiche Ekchymosen.

9. Versuch.

Pankreas. Arterie mißt 2, Vene 4 Intervalle, beide schnell durchströmt. Arterienstrom homogen, Venenstrom leicht gestrichelt, Kapillaren schnell durchströmt. Berieselung mit einer 10 prozentigen Trypsinlösung. Fast sofortige Erweiterung der Arterie auf das Doppelte, der Vene um ein Intervall. Bald nach der Erweiterung Dunklerwerden des vorher hellen Blutes. Vermehrung der Randkörperchen, öfters Haftenbleiben derselben. Nach 4 Minuten die ersten Stasekapillaren. Die Stase wird in einem Läppchen bald vollkommen, es treten dabei Ekchymosen

auf. Nach 5 Minuten der darauf folgenden Kochsalzberieselung nehmen die Ekchymosen und die Stase noch etwas zu. Nach längerer Kochsalzberieselung keine nennenswerten neuen Veränderungen mehr. In der Darmmesenterialfalte, wo das Trypsin entlang geflossen ist, zahlreiche große Blutungen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß trypsinhaltige Lösungen mit verdauender Eigenschaft von einer gewissen Konzentration an Verengerung der Strombahn, in einer stärkeren Konzentration Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung der Blutströmung, Übergang derselben in Stase und Hämorrhagie bewirken. Diese Wirkung ist offenbar nicht identisch mit dem, was man tryptische Verdauung nennt. Zu dem Begriff der Verdauung gehört eine mehr oder minder ausgiebige Zerstörung des Gewebes; hiervon ist aber, wie aus der Beschreibung genügend hervorgeht, keine Rede. Näher werden wir auf diesen Gegenstand an einer späteren Stelle zu sprechen kommen.

Versuche mit inaktiviertem Trypsin.

Ähnlich wie andere Autoren haben wir zum Vergleich auf verschiedenem Wege inaktivierte Lösungen zur Berieselung benutzt. Wenn die Protokolle keine abweichenden Angaben enthalten, haben sich die angewandten Lösungen in der Verdauungsprobe als vollkommen inaktiv erwiesen.

1. Versuch.

5 prozentige Trypsinlösung wird durch Kochen inaktiviert, wobei sich ein Niederschlag bildet. Beobachtung von Pankreas; in dem Gesichtsfelde sind nur Kapillaren vorhanden. Während der Berieselung tritt keine Veränderung der Strombahnweite und der Stromgeschwindigkeit ein. Auch unter der sich anschließenden Kochsalzberieselung keine Veränderung.

2. Versuch.

Pankreas blaß, Kapillaren eng, Strom schnell. Berieselung auf $11\frac{1}{2}$ Minute mit einer 10 prozentigen Trypsinlösung, welche durch 36 stündiges Erhitzen auf 55 bis 60° C inaktiviert worden ist. In der Lösung hat sich kein Niederschlag gebildet. Die Berieselung mit der Lösung hat keinen Einfluß auf die Weite der Strombahn und auf die Geschwindigkeit des Blutstromes.

3. Versuch.

Berieselung mit einer 10 prozentigen Trypsinlösung, welche innerhalb eines Tages viermal 4 Stunden bei Zimmertemperatur in der Schüttelmaschine geschüttelt worden war. Beobachtung des Pankreas: Seine Kapillaren sind weit und schnell durchströmt. Sehr bald nach der Berieselung Verengerung der Arterie von 3 auf 2 Intervalle und weniger. Verengerung der Kapillaren. Nach 3 Minuten allgemeine Stase und hämorrhagische Infarzierung des Pankreas in der berieselten Gegend.

Verdauungsversuch: Fibrinflocken werden von der Lösung im Brutschrank in 3 (statt in etwa $\frac{3}{4}$) Stunden vollständig aufgelöst (ungenügende Inaktivierung).

4. Versuch.

Pankreas mit flottem Strom in enger Bahn. Berieselung mit einer 2 prozentigen Trypsinlösung, welche 6 Stunden bei Zimmertemperatur in der Schüttelmaschine geschüttelt worden war. Beobachtung bei der Berieselung: in 6 Minuten keine Einwirkung; dann treten die ersten Stasekapillaren im Mesenterium auf, sehr bald danach Blutung. Nach $7\frac{1}{2}$ Minuten im Pankreasläppchen vereinzelte Stasekapillaren; dieselben nehmen allmählich zu. Nach 12 Minuten reichliche hämorrhagische Infarzierung des Mesenteriums und des Pankreas.

Verdauungsversuch: In 2 Stunden werden Fibrinflocken nicht nennenswert angegriffen. Dagegen zeigt die über Nacht stehengelassene Probe zwar keine vollständige, aber doch deutliche Verdauung.

5. Versuch.

Pankreas mit schnellem Strom in enger Bahn. Berieselung mit 2 prozentiger Trypsinlösung, welche $9\frac{1}{2}$ Stunden ununterbrochen bei 39°C . geschüttelt worden war. Es treten leichte Schwankungen in der Schnelligkeit des Blutstroms und der Weite der Strombahn ein. Nach $14\frac{1}{2}$ Minuten langer Berieselung keine Stase und keine Ekechymose. Unter Kochsalzberieselung stellt sich der Ausgangszustand wieder her.

Verdauungsversuch nach 7 stündigem Schütteln: 10 g Fibrin in 25 ccm geschüttelter, 2 prozentiger Trypsinlösung erleiden in 3 Stunden leichte Quellung, aber keine Lösung.

Als Kontrolle: 10 g Fibrin in 25 ccm aktiver, nicht geschüttelter, 2 prozentiger Trypsinlösung werden in weniger als $\frac{3}{4}$ Stunden vollständig gelöst.

Es hat sich mithin in diesen Versuchen gezeigt, daß durch geeignete Wärme inaktivierte Trypsinlösungen keinen Einfluß auf die Strombahnweite und Stromgeschwindigkeit haben. Hierin, sowie in den Resultaten mit aktiven Trypsinlösungen, befinden wir uns in Übereinstimmung mit zahlreichen Versuchen anderer Autoren, die sich allerdings nicht auf die direkte Beobachtung des Gefäßsystems haben stützen können. Auch durch Schütteln, sofern es genügend lange fortgesetzt wird, ein Verfahren, welches in bezug auf unser Thema noch nicht benutzt worden ist, ist es uns gelungen, den Einfluß, den die aktive Trypsinlösung auf das Gefäßsystem hat, aufzuheben.

Um den Vergleich zwischen aktiven und inaktiven Trypsinlösungen und ihrer Wirkung auf die Gefäßbahn zu vervollständigen, verwandten wir einen Extrakt, wie er frisch aus dem Pankreas eines kurz vorher geschlachteten Schweines mit destilliertem Wasser hergestellt war, und verglichen damit die Wirkung desselben Extraktes, wenn er 24 Stunden bei Zimmertemperatur gestanden hatte. Während die erste, das Zymogen enthaltende und gegen Fibrin unwirksame Lösung sich auch im Berieselungsversuch unwirksam verhielt, haben wir mit der älteren, Fibrin verdauenden Lösung nach vorübergehender Verengerung eine Erweiterung der Strombahn mit Verlangsamung des Blutstromes, Übergang in Stase und hämorrhagische Infarzierung erhalten.

Der zymogenhaltige Extrakt ist also auch auf die Gefäßbahn unwirksam, während derselbe Extrakt, sofern er das Ferment in aktiver Form enthält, eine starke Wirkung auf das Gefäßsystem entfaltet. Im Gangsystem des Pankreas haben wir es aber allein mit dem Zymogen und nicht mit dem aktivem Trypsin zu tun. Wenn also der Saft eine Wirkung entfaltet, so kann sie nicht dem Trypsin zugeschrieben werden.

Wenn wir im vorhergehenden von zymogen- und trypsinhaltigen Lösungen gesprochen haben, so müssen wir uns dabei bewußt sein, daß neben dem Proferment und dem Ferment eine Reihe von Eiweißkörpern und von Salzen in den Lösungen enthalten sind. Wenn in einer solchen Lösung das Ferment aus dem Zymogen entsteht, so ist der Schluß geboten, daß die begleitenden Eiweißkörper eine ähnlich starke Änderung ihres Charakters erfahren, z. B. dadurch, daß bei dem langsamen

Entstehen des Trypsins die vorhandenen Eiweißkörper durch dasselbe gespalten werden. Die entstehenden Spaltungsprodukte könnten von Hämorrhagie erzeugender Wirkung sein.

Man darf sich auch nicht etwa vorstellen, daß die Unterschiede im Inaktivierungsverfahren eine Entscheidung in dieser Frage liefern können. Wenn man auch mit den verschiedenen Inaktivierungsverfahren beabsichtigt, das Ferment allein zu treffen, so unterliegt es doch keinem Zweifel, daß die begleitenden Eiweißkörper von dem Denaturierungsverfahren, in dem eine jede Inaktivierung eines Fermentes besteht, mitbetroffen werden ¹⁾. Mithin ist es nicht erlaubt, aus dem Vergleich einer aktiven Lösung, die auf die Blutbahn eine Wirkung ausübt, mit einer inaktiven Lösung, welche auf das Gefäßsystem unwirksam ist, den Schluß zu ziehen, daß dem aktiven Ferment allein die Bedeutung zufällt.

Während wir annehmen können, daß bei dem Übergang des Zymogens in das Trypsin der Salzgehalt der Lösung keine Veränderung erfährt, müssen wir damit rechnen, daß er bei denjenigen Denaturierungsverfahren, bei welchen Niederschläge größeren oder geringeren Umfanges entstehen, der Salzgehalt eine Veränderung erfahren kann, einerseits durch chemische Bindung, anderseits durch mechanische Ausfällung. Es ist also denkbar, daß vor der Denaturierung ein Salzgehalt in der Lösung vorhanden ist, der an sich genügt, Hämorrhagie hervorzurufen, und daß eine Verminderung desselben bei der Denaturierung ihn auf eine Stufe bringt, welche keine Stase und Hämorrhagie zu bewirken imstande ist.

Wenn wir nach diesen Erwägungen die Gründe zusammenstellen, welche dafür sprechen, daß in den Trypsinlösungen das Trypsin in seiner Eigenschaft als verdauendes Ferment das wirksame Prinzip ist, so ergibt sich folgendes zugunsten dieser Annahme. 1. In zymogenhaltigen Lösungen erscheint mit der eiweißverdauenden Wirksamkeit gleichzeitig die Eigenschaft Stase und Hämorrhagie zu bewirken. 2. Alle nach verschiedenen Methoden hergestellten, tryptisch wirksamen Lösungen bewirken von einer entsprechenden Konzentration an Stase und Hämorrhagie. 3. Mit dem Verlust der verdauenden Wirksamkeit durch eine genügende Denaturierung der Lösung geht auch gleichzeitig die Eigenschaft verloren, Stase und Hämorrhagie zu erzeugen.

Wenn man auf Grund dieser Sätze geneigt ist, dem Trypsin als einem verdauenden Fermente die Hämorrhagie erzeugende Wirkung zuzuschreiben, so dürfen wir auf der andern Seite nicht vergessen, daß der Nachweis der Wirksamkeit des isolierten Fermentes auf die Blutbahn nicht geführt ist, und daß zweitens die Wirkung der trypsinhaltigen Lösungen auf die Gefäße und Kapillaren des lebenden Tieres nicht in einer Verdauung des Gewebes besteht, sondern, wie unsere späteren Ausführungen beweisen werden, ganz anders aufzufassen ist.

In diesem Zusammenhange möchten wir noch mitteilen, daß Beobachtungen vorliegen, nach denen zuweilen die verdauende und die Stase und Hämorrhagie

¹⁾ Vgl. C o h n h e i m, Chemie der Eiweißkörper. 1900. S. 9.

bewirkende Eigenschaft nicht parallel gehen. So konnten wir in unsern beiden ersten Versuchen mit Schüttelinaktivierung eine starke Herabsetzung der verdauenden Kraft feststellen, während die Lösung im Berieselungsversuch eine ausgedehnte Stase und Hämorrhagie bewirkte. Ähnlich haben Kirchheim und Matthes¹⁾ beobachtet, daß Lösungen, die sie aus einem „Trockenpankreas“ hergestellt hatten, eine deutliche, wenn auch abgeschwächte tryptische Wirkung, dagegen keine „nekrotisierende“ Eigenschaft besaßen. v. Bergmann²⁾ bewies, daß ein Immunisierungsverfahren gegen Trypsinvergiftung auch durch Einspritzung von inaktivierten Trypsinlösungen möglich ist. Als Erklärung für diese Erscheinung stellt v. Bergmann die Hypothese auf, daß neben der proteolytischen Gruppe andere spezifisch toxische Gruppen im Trypsinmolekül vorhanden sind.

Aus unsern Ausführungen geht hervor, daß Gründe für und gegen die Wirksamkeit des tryptischen Fermentes in trypsinhaltigen Lösungen sprechen. So viel steht aber schon jetzt fest, daß das Trypsin nicht verdauend auf die Blutbahn wirkt, sondern Stase erzeugt. Wie diese Stase zustande kommt, werden wir an einer späteren Stelle sehen, und heben hier nur hervor, daß das Trypsin, wenn ihm überhaupt eine Rolle zufällt, diese nicht als verdauender, sondern als chemischer Körper spielt, nicht anders wie zahllose andere, z. B. auch die Salze des Pankreassaftes.

Unsere nächste Aufgabe wäre gewesen, den Einfluß des Steapsins und der Diastase auf das Gefäßsystem zu untersuchen. Es ist nun bekannt, daß es bisher nicht gelungen ist, diese beiden Fermente des Pankreas anders als vorübergehend und unvollkommen von dem Trypsin zu trennen. Unsere Versuche mit solchen Lösungen haben aus diesen und anderen Gründen kein befriedigendes Resultat ergeben, immerhin möchten wir ihr Ergebnis mitteilen, um zur Kenntnis der Präparate, ihrer Herstellung und ihrer Wirkung etwas beizutragen.

Wir beginnen mit dem Steapsin. Da die Steapsinpräparate größtenteils Glycerinextrakte sind, so sei vorausgeschickt, daß im Berieselungsversuch eine 12 prozentige Glycerinverdünnung in Kochsalzlösung nur leichte Verengerung der Kapillaren macht, die 18 prozentige und konzentriertere Lösungen Erweiterung der Strombahn, Verlangsamung und Stillstand der Blutströmung bewirken.

Wir haben zu den ersten Versuchen ein mit Glycerin hergestelltes Steapsinpräparat aus Pankreas (Merck) verwandt. Ein Verdauungsversuch, mit Fibrin und Fettgewebe angestellt, ergab eine vollständige Lösung von Fibrin und Verseifung des Fettes; das Präparat enthielt also nicht allein Steapsin, sondern auch Trypsin. Der Glyceringehalt betrug etwa 50 %. In 10 prozentiger Verdünnung in Kochsalzlösung erhielten wir allgemeine Erweiterung der Strombahn, Verlangsamung des Blutstromes und einige Stasekapillaren. Diese Wirkung können wir nicht dem Glycerin, wohl aber vielleicht dem Trypsin und dem Steapsin zuschreiben. In 50 prozentiger Verdünnung trat rasch allgemeine Stase auf, eine Wirkung, die ohne weiteres dem Glycerin-

¹⁾ Kirchheim und Matthes, Über die nekrotisierende Wirkung von Pankreasautolysaten. Verhandlungen der Ges. D. Naturf. u. Ärzte, 82. Vers., 1910.

²⁾ v. Bergmann, Die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Ztschr. f. experim. Path. u. Ther. 1906, Bd. 3.

gehalten zugeschrieben werden muß. Für die Untersuchung der Wirkung des Steapsins ist also dieses Präparat nicht geeignet.

Ein anderes Steapsinpräparat, aus Rizinussamen mit Glycerin hergestellt (Merck), bewirkte in 20 prozentiger und 30 prozentiger Verdünnung eine Verengung der Strombahn. Durch Kochen inaktivierte Lösungen von gleicher Konzentration zeigten keinen Einfluß auf das Gefäßsystem. Da es sich darin um einen etwa 10- und 15 prozentigen Glyzeringehalt gehandelt hat und die inaktiven Lösungen keine Veränderungen bewirkten, so müssen wir diese Verengung der Kapillaren und der Gefäße der Lipase zuschreiben, vorausgesetzt, daß nicht die das Ferment natürlicherweise begleitenden Eiweißkörper oder Salze diese Wirkung auf die Gefäße bedingten. Im Verdauungsversuch zeigte das Präparat eine deutliche Fettspaltung, keine tryptische Wirkung.

Ein weiteres Steapsinpräparat wurde ohne Anwendung von Glycerin hergestellt, durch Extraktion von Rizinussamen in physiologischer Kochsalzlösung. Das Präparat ging sofort in Gärung über und wurde dadurch unbrauchbar.

Von einem Grübler'schen Steapsin-Glycerinpräparat aus Pankreas führte eine 20 prozentige Lösung Stase herbei, während die entsprechende reine Glycerinlösung lediglich Verengung der Kapillaren erzielte. Bei Steigerung der Konzentration des Steapsins und des Glycerins verwischen sich diese Unterschiede und tritt bei beiden Stase ein. Im Verdauungsversuch trat bei diesem Präparat neben der Verseifung von Fett auch schnelle Auflösung von Fibrin ein, so daß die Veränderungen im Berieselungsversuch möglicherweise dem Trypsingehalt zugeschrieben werden müssen.

Ein von uns selbst aus Schweinepankreas hergestelltes Steapsinpräparat¹⁾ besteht in einem Extrakt von Pankreas in konzentrierter Sodalösung. Nach genügender Extraktion wurde aus dem Filtrat das Natriumkarbonat durch Dialysieren entfernt. Der zurückbleibenden Lösung wurde eine entsprechende Kochsalzmenge zugesetzt, um eine annähernd isotonische Lösung zu erhalten, und diese dann im Verdauungs- und Tierversuch geprüft. Im Verdauungsversuch zeigten derartige Präparate eine deutliche Verseifung des Fettgewebes; Fibrinflocken quollen leicht auf, wurden aber nicht gelöst. Im Tierversuch erhielten wir leichte Erweiterung der Gefäße und Verlangsamung des Blutstromes, während die durch Kochen inaktivierte Lösung ohne jeden Einfluß blieb. Bei dieser Methode liegt die Unmöglichkeit vor, den Sodagehalt vollständig zu beseitigen. Selbst nach längerem Dialysieren blieb bis 0,2 % Trockensubstanz darin zurück. Ein Eindampfen der Flüssigkeit, um danach das Dialysieren fortzusetzen, ist nicht möglich, da es mit einer Inaktivierung des Fermentes verbunden wäre. In den Versuchen, bei denen ein höherer Sodagehalt (0,53 bis 0, %) bestanden hat und die Lösung im Berieselungsversuch eine Stase bewirkte, schreiben wir diese Wirkung auf Grund von Kontrollversuchen dem Natriumkarbonat zu.

Über die Wirkung des reinen Steapsins können wir mithin ebensowenig oder noch weniger etwas sagen, als über die des reinen Trypsins. Aus einem Teil unserer Versuche mit der Rizinuslipase und unserem eigenen Lipasepräparat aus Pankreas können wir nur schließen, daß eine lipasehaltige, im übrigen indifferente Flüssigkeit keine Stase und Blutung macht, wohl aber entweder Verengung der Gefäße oder aber Erweiterung derselben mit Verlangsamung des Blutstromes. Es muß dahingestellt bleiben, ob durch eine stärkere Konzentration diese Veränderungen in Stase überzuführen sind. Außerdem ist zu betonen, daß auch hier, wie bei dem Trypsin, die Wirkung vielleicht ganz oder zum Teil den das Ferment begleitenden Substanzen zuzuschreiben ist.

Als Diastase haben wir zunächst ein Merck'sches Präparat verwandt, das aus Weizen- und Gerstenmalz hergestellt ist und von dem ein Teil 300 Teile Stärke auflösen soll. Das

¹⁾ Bei der Herstellung hielten wir uns an die Vorschrift von Arthur, Elemente der physiologischen Chemie, bearbeitet von Starke. 1904. S. 238.

Pulver wurde in 10 prozentiger Konzentration in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und im Berieselungsversuch untersucht. Es wurde dabei keine Veränderung der Strombahnweite und der Stromgeschwindigkeit festgestellt. Nach unseren Untersuchungen mit Stärkelösung zeigte dieses Präparat eine langsamere Wirkung als unsere eigenen, aus Pankreas mit destilliertem Wasser bei Eisschranktemperatur hergestellten Diastaselösungen. Zum Berieselungsversuch wurde dem Extrakt 0,9 Kochsalz auf 100,0 zugesetzt. Diese Extrakte ergaben fast sofort nach Zusatz zu einer Stärkelösung die *Trommersche* Probe; während das *Mereksche* Präparat die Reaktion erst nach einiger Zeit gab. Auch unser Präparat zeigte im Berieselungsversuch keinen Einfluß auf die Weite der Strombahn und die Geschwindigkeit des Blutstromes, so lange dasselbe noch frisch und noch keine tryptische Wirkung darin festzustellen war.

Sofern aus diesen Versuchen überhaupt ein Schluß auf die Diastase, wie sie im Pankreassaft enthalten ist, zulässig erscheint, kommt der Diastase keine Wirkung auf das Gefäßsystem zu. Offen bleibt die Frage, ob der native Pankreassaft einen höheren Gehalt an Diastase besitzt, und diese in einer höheren Konzentration eine Wirkung auf die Kapillaren und die Gefäße auszuüben vermag.

Aus unsern ersten Versuchen hatte sich ergeben, daß der Pankreassaft in seiner natürlichen Zusammensetzung Stase und Hämorrhagie zu bewirken vermag. Bei den Untersuchungen über die einzelnen Komponenten und im Anschluß an dieselben haben wir als im gleichen Sinne wirksam kennen gelernt 1. die Salze in der Konzentration, wie sie im Saft enthalten sind, 2. haben wir gewisse Anhaltspunkte aus Versuchen mit künstlichen Trypsinlösungen gewonnen, die die Vermutung nahelegen, daß, wenn im Pankreassaft aus dem Zymogen das Trypsin entstehen kann, dieses gleichfalls Stase und Hämorrhagie bewirkt. Nun ist aber nach allgemeiner Erfahrung im Pankreas und seinem Gangsystem kein Trypsin, sondern nur sein Proferment enthalten, und wir werden später nachweisen, daß eine Aktivierung des Sekretes im Gange nicht in Betracht kommt. Da nun auch beim Austritt des Saftes in die Bauchhöhle und der damit verbundenen Berührung mit Gewebe anderer Organe Bedingungen nicht gegeben sind, die eine Aktivierung herbeiführen, so können wir, wenn das Pankreassekret auf irgendeine Art Stase und Hämorrhagie macht, nicht dafür das tryptische Ferment oder die andern, nach unsern Versuchen anscheinend unwirksamen Fermente verantwortlich machen, sondern müssen die Salzlösung in ihrer Konzentration als das Wirk-same betrachten.

Nachdem wir nachgewiesen haben, daß der Pankreassaft durch seinen Salzgehalt Stase und Hämorrhagie macht, haben wir uns nun damit zu beschäftigen, wie jene Stase und Hämorrhagie zustande kommt. Wir stützen uns bei diesen Ausführungen auf die Arbeit von *Natus*¹⁾ über die Stase und können dies um so mehr, als wir dieselbe Technik angewandt haben und unsere eigenen Beobachtungen, wie sie oben geschildert sind, mit denen von *Natus* übereinstimmen. Das Hauptergebnis ist kurz folgendes.

Jeder Stase geht ein Stadium voraus, in welchem die Strombahn erweitert ist. Da die Physiologie nachgewiesen hat, daß die Verengung und Erweiterung

¹⁾ *Natus* a. a. O. (Virch. Arch. Bd. 199, 1910).

der Strombahn wie im übrigen Körper so auch im Pankreas von den Vasokonstriktoren und Vasodilatoren abhängt, so geht also der Stase ein Zustand des Übergewichtes der Vasodilatoren über die Wirkung der Vasokonstriktoren voraus. Die Geschwindigkeit des Blutstromes ist bei einer Dilatation, die in Stase übergeht, stark verlangsamt und unterscheidet sich dadurch von einer andern Form der Dilatation desselben Grades, bei welcher die Geschwindigkeit des Blutstromes in der erweiterten Strombahn erhöht ist. Wie die verschiedene Weite der Strombahn von dem Gefäßnervensystem abhängig ist, so ist auch die Geschwindigkeit des Blutstromes von ihm als abhängig anzunehmen, da, wie angegeben, keine direkte Abhängigkeit der Stromgeschwindigkeit von der Weite der Strombahn besteht, und auch andere Momente, die Verlangsamung bewirken könnten, nicht aufzufinden sind. So kann man z. B. leicht nachweisen, daß Verlangsamung des Blutstromes und Übergang in Stase durch Mittel erzeugt werden kann, die nicht geeignet sind, die gewöhnlich verantwortlich gemachte Wasserentziehung zu bedingen. Demgemäß ist man gezwungen, die Rolle des Nervensystems außer in einer Beeinflussung der Weite der Strombahn auch in einer solchen der Arbeitsleistung der Gefäße und Kapillaren zu sehen. Verlangsamung der Strömung bedeutet somit Herabsetzung der Arbeitsleistung, Stase bedeutet die vollständige Aufhebung derselben.

Mit der Stase ist nun auf das allerengste die Blutung verbunden, und zwar kommt für das gesamte Gebiet der Stase, so auch der im Pankreas auftretenden, allein die Diapedesisblutung in Betracht; dies haben auch unsere Beobachtungen am lebenden Tier ausnahmslos gezeigt. Man beobachtet diese Diapedesisblutungen ausschließlich, wenn es sich um den Übergang der Verlangsamung in den Stillstand des Blutstromes handelt, und zwar hat die Erfahrung gelehrt, daß, je langsamer dieser Übergang sich vollzieht, desto intensiver die Diapedese ist, so daß man alsdann zum Schluß eine maximale hämorrhagische Infarzierung vor sich hat.

Niemand wird ernstlich bestreiten, daß ein Organ oder ein Organteil, in dem die Blutströmung dauernd aufgehört hat, der Nekrose anheimfällt. Mithin ist von uns der Nachweis erbracht, daß die Auffassung von der Wirkung des Pankreassaftes als eines Stasemittels zugleich eine vollkommene Erklärung für die Pankreasnekrose bietet, die sich an die hämorrhagische Infarzierung des Pankreas anschließt. Ob nun sekundär in dem nekrotischen Drüsenteil das Proferment des Trypsins aktiv wird und das sequestrierte Gewebe auflösen hilft, lassen wir dahingestellt.

Mit dieser Auffassung von der Wirkungsweise des Saftes und der Bedeutung seiner einzelnen Komponenten befinden wir uns im Gegensatz zu der von Hildebrand begründeten und zurzeit allgemein anerkannten sogenannten Fermenttheorie, die im Trypsin die wirksamen Bestandteile des Saftes sieht und dessen Wirkung in einer unmittelbaren oder durch Kreislaufstörung ermöglichten Verdauung erblickt. Obwohl wir schon nachgewiesen haben, daß dem im Saft gar nicht vorhandenen Trypsin die ihm beigelegte Bedeutung nicht zukommt, möchten

wir doch nicht unterlassen, über die Gründe, welche die verschiedenen Autoren für die Wirksamkeit des Trypsins anführen, zu berichten und unsere Einwände dagegen zu erheben.

An erster Stelle nennen wir Hildebrand¹⁾, Truhart²⁾ und Gulecke³⁾, welche die Gefäßwand durch das Trypsin unmittelbar verdauen lassen. Gegen diese Vorstellung, die nicht das Resultat direkter Beobachtung, sondern eine Hypothese ist, die von der verdauenden Wirkung des Trypsins auf die Eiweißkörper der Nahrung ausgeht, wenden wir auf Grund unserer Beobachtungen ein, daß es sich bei der Trypsinwirkung um eine primäre Stase mit sekundären Diapedesisblutungen handelt und nicht um eine Eröffnung der Blutgefäße durch Andauung, die eine Zerstörung der Gefäßwand bedeuten und eine Rhexisblutung bewirken würde. Der beste Beweis für unsere Auffassung ist, daß es gelingt, die Stase wieder in Lösung zu bringen; es kommt die Blutströmung in den Gefäßen und Kapillaren dann wieder in Gang, und die Wand derselben erscheint unversehrt. Außerdem haben wir durch besondere, in den Protokollen mitgeteilte Versuche dargetan, daß in einer schwachen Konzentration die Trypsinlösung eine Verengung der Strombahn, und erst eine stärkere jene Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung des Blutstromes bewirkt, die der Stase vorausgeht. Es hat nun das Experiment gelehrt, daß in derselben Weise alle thermischen und chemischen Einflüsse auf die Weite der Strombahn und die Stromgeschwindigkeit wirken. Mithin nimmt das Trypsin keine Sonderstellung ein, sondern seine Wirkung muß beurteilt werden wie die anderer differenter Körper, die wir Reize nennen wollen. Das Trypsin ist somit ein Nervenreizmittel für das Gefäßnervensystem, während sich seine eiweißspaltende Kraft an der Gefäßwand des lebenden Tieres nicht offenbart.

Eine Modifikation der Auffassung von der verdauenden Wirkung des Trypsins hat eine andere Gruppe von Autoren (Achalmé, Beneke und seine Schüler Blume und Lewit sowie Rosenbach und Mück) dahin getroffen, daß das Trypsin eine von den verschiedenen Autoren in verschiedener Weise gedachte Kreislaufstörung bedingt, die das Gewebe entweder erst mechanisch schädigt oder es direkt der verdauenden Kraft des Trypsins ausliefert.

So nimmt Achalmé⁴⁾ an, daß das Trypsin eine so starke Erweiterung der Gefäße bewirkt, daß die Zellen des Organs durch Kompression („étranglement circulatoire“) zum Absterben kommen. Diese Auffassung, die übrigens bei Achalmé nicht ausführlich begründet ist, wird von jedem, der das Pankreas und die Pankreashämorrhagie am lebenden Tier kennen gelernt hat, abgelehnt werden müssen, da eine so enge lokale Beziehung, wie sie ein Druck voraussetzt, gar nicht statthat.

¹⁾ Hildebrand a. a. O.

²⁾ Truhart, Pankreaspathologie, I. Teil: Multiple abdominale Fettgewebsnekrose. 1902.

³⁾ Gulecke a. a. o.

⁴⁾ Achalmé, Annales de l'Institut Pasteur 1901.

In einem andern Sinne haben Blume¹⁾ und Lewit²⁾, Schüler von Beneke, die Entstehung der Pankreashämorrhagie aufgefaßt. Lewit hat das Pankreas vom Hund und von der Katze zwischen Daumen und Zeigefinger auf 5 bis 20 Minuten so weit komprimiert, daß der Arterienpuls eben noch fühlbar war und daß distal davon das Pankreas zyanotisch aussah. Da er in einer Anzahl von Fällen Pankreas- und Fettgewebsnekrose als Folge des Eingriffs feststellen konnte, so stellte er den Satz auf, daß die Ischämie das Organ dem verdauendem Saft ausliefere, der infolge dieser Verdauung auch austreten könne. Unter natürlichen Verhältnissen läßt Beneke³⁾ eine Ischämie mit denselben Folgen reflektorisch entstehen.

Um zu einem Urteil zu gelangen, über die Wirkung eines Druckes ähnlich wie ihn Lewit angewandt hat, haben wir in Beibehaltung unserer Versuchsanordnung ein kleines Glasplättchen mit abgeschliffenen Rändern auf das Mesenterium des Kaninchens gelegt und während der Berieselung und Beobachtung mit einer feinen Nadel einen leichten Druck ausgeübt. Es trat fast sofortige Stase und Aggregation der roten Blutkörperchen auf, woran sich Diapedesisblutungen anschlossen. Der Versuch gelang stets sowohl am Pankreas wie am mesenterialen Fettgewebe, nur traten leichte zeitliche Schwankungen auf; zuweilen trat die Stase momentan ein, an andern Orten erst nach einigen Sekunden⁴⁾.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß die mechanische Reizung ebenso wirkt wie eine genügende thermische oder chemische Reizung. Auch Lewit hat also ohne Zweifel eine kapilläre Stase gemacht, die, nachdem das Blut aus der Arterie wieder zugelassen war, entweder zunahm oder wieder in Lösung ging, je nach der Dauer und der Intensität der vorausgegangenen Kompression. Sowohl aus der Quetschwunde der Drüse, als aus infolge der Stase nekrotisierten Stellen konnte der Saft austreten.

Auch die Annahme Benekes, daß eine reflektorische Ischämie von genügender Dauer vorkommen könne, um Pankreasnekrose zu bewirken, vermögen wir nicht zu teilen, haben doch die Versuche von Natus⁵⁾ gezeigt, daß eine vollständige Anämie, wie sie eine Berieselung mit Adrenalin bewirkt, nach der langen Zeit ihrer Dauer wieder von normaler Strömung abgelöst wird; es ließ sich dabei weder Pankreas- noch Fettgewebsnekrose beobachten. Daß ähnlich starke und langdauernde reflektorische Ischämien vorkommen, ist mindestens nicht beobachtet.

Zu einer andern Erklärung der Wirkungsweise des Trypsins sind auf Grund von Versuchen an der Froschzunge Rosenbach⁶⁾ und Mück⁷⁾ gekommen.

¹⁾ Blume zit. nach Truhart a. a. O.

²⁾ Lewit, Über Pankreasnekrose durch experimentelle Ischämie. Diss., Königsberg 1906.

³⁾ Beneke, Verhdlgn. d. Ges. d. Naturf. u. Ärzte, 82. Versamml., 1910.

⁴⁾ Ähnliche Versuche bei Ricker, Über die hämorrhagische Infarzierung des Nierenlagers und andere kapilläre Diapedesisblutungen großen Umfanges an und in Organen der Bauchhöhle. Ziegl. Beitr. Bd. 50, 1911.

⁵⁾ Natus, a. a. O. (Virch. Arch. Bd. 199, 1910).

⁶⁾ Rosenbach, Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Trypsins auf die Gefäße. Arch. f. klin. Chir. Bd. 93, 1910.

⁷⁾ Mück, Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Trypsins auf die Gefäßwand. Sammlung klinischer Vorträge (Volkman) Nr. 593.

Die Autoren injizierten 10-, 20- und 40prozentige Trypsinlösungen in die ausgespannte Froschzunge und konnten eine Dilatation der Gefäße beobachten, zuweilen auch angeblich das Auftreten von Wanddefekten. „Die Blutung erfolgt erst durch Diapedese; bei längerer Einwirkung ereignen sich kleine lokale Blutungen an den feinsten kapillären Gefäßen“, die die Autoren mit Unrecht als einen Beweis für einen Wanddefekt betrachten. Da sie aus den Versuchen die Ansicht gewonnen hatten, daß die Erweiterung der Blutbahn das Maßgebende zum Zustandekommen der Trypsinwirkung sei, versuchten die Autoren eine künstliche Dilatation der Gefäße durch Unterbindung der Zungenvene herbeizuführen und injizierten darauf eine schwache Trypsinlösung, in der Erwartung, daß diese im Kontrollversuch als unwirksam gefundene Lösung nunmehr zu einer Blutung Veranlassung geben würde. Aus allen ihren Beobachtungen ziehen *Rosenbach* und *Mück* folgenden Schluß: „Die vasodilatatorische Eigenschaft des Trypsinkomplexes ruft Ernährungsstörung in den Gefäßwandzellen hervor, und diese Störung, welche nur geringfügig zu sein braucht, liefert die Zellen der verdauenden Wirkung des Trypsins aus.“

Gegen diese Auffassung müssen wir folgendes anführen. In keinem unserer Versuche haben wir, wie schon erwähnt, einen Wanddefekt in den Gefäßen, insbesondere in den Kapillaren, aus denen die Blutung allein erfolgt, beobachtet. Daß die hämorrhagische Infarzierung nach der Venenunterbindung eine besonders reichliche war und schon durch geringe Trypsinkonzentrationen bedingt wurde, findet eine zwanglose Erklärung darin, daß die Gefäße und Kapillaren durch eine solche Venenunterbindung bereits in einen Zustand gesetzt sind, der nach einer gewissen Zeit, wie *Julius Cohnheim*¹⁾ festgestellt hat, spontan zu Diapedesisblutungen führt. Es wird also durch eine solche Venenunterbindung die Erregbarkeit des Gefäßnervensystems so herabgesetzt, daß ein geringer hinzutretender Reiz, als welcher in den Versuchen die Trypsinlösung (in andern Versuchen derselben Autoren das Suprarenin) auftritt, sofortige völlige Lähmung der Gefäße und damit Stase und Diapedese der roten Blutkörperchen bewirkt.

Nachdem wir in diesem ersten Teil unserer Abhandlung nachgewiesen haben, daß das Sekret des Pankreas Blutung und Stase bewirkt und durch die Vermittlung derselben Gewebsnekrose herbeiführt, ohne daß die Verdauungskraft des Saftes in Anspruch genommen wird, liegt uns daran, anhangsweise an der Hand einiger Versuche darzutun, daß auch andere Drüsensekrete des Körpers, denen eine verdauende Wirkungsfähigkeit nicht zukommt, Stase und Hämorrhagie zu erzeugen geeignet sind, sofern sie auf fremde Gewebe kommen; anderseits brauchen andere fermenthaltige Sekrete keine Stase und Hämorrhagie zu bewirken.

So haben frische Kaninchengalle und frische Rindergalle bei der Berieselung fast sofort Stase im Pankreas und im Fettgewebe sowie Ekchymosen bewirkt. Auch nach längerer Berieselung mit Kochsalz verschwand diese Stase nicht, nahm vielmehr noch zu. Wurde die Rindergalle auf 10 % in physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, so stellte sich nach 2 Minuten Erweiterung

¹⁾ *J. Cohnheim*, Über venöse Stauung. *Virch. Arch.* Bd. 41, 1867.

der Strombahn und Verlangsamung des Blutstromes ein, nach 5 Minuten traten die ersten Stasekapillaren auf, deren Zahl langsam zunahm. Den gleichen Erfolg hatte die Berieselung mit frischem Kaninchenurin.

Auf der andern Seite hatten 5- und 10 prozentige Lösungen eines stark proteolytisch wirkenden Pepsinpräparates (Merck) in physiologischer Kochsalzlösung keinen Einfluß. Auch menschlicher Speichel bewirkte bei längerer Einwirkung keine Stase und keine Blutung.

Der zweite Hauptteil unserer Untersuchungen beschäftigt sich mit der Fettgewebsnekrose. Hierbei werden wir die im ersten Teil der Arbeit gewonnenen Resultate zu berücksichtigen und die mitgeteilten Versuche als Grundlage zu benutzen haben.

16 Stunden nach Eröffnung des Pankreasganges haben wir die ersten Fettgewebsnekrosen feststellen können; ob nicht schon vor dieser Zeit Fettgewebsnekrosen sich entwickelt hatten, müssen wir dahingestellt sein lassen. Während der unmittelbar an die Punktion sich anschließenden Beobachtungen von der Dauer von 1 bis 1½ Stunden haben wir nie an dem Fett der Fettzellen die geringste Veränderung beobachten können.

Verglichen mit dem Umfang der Stase und der Zahl der Ekchymosen ist die Zahl und die Größe der Fettgewebsnekrosen weit geringer und weit größeren Schwankungen unterworfen. Den geringsten Befund stellten zwei Tiere dar, wo nur wenige, einzeln zählbare Fettgewebsnekrosen aufgetreten waren. In der Mehrzahl der Versuche waren sie zahlreich über den größten Teil der bei dem Kaninchen so umfangreichen Pankreasgegend verstreut. Von Eigentümlichkeiten der Lokalisation ist die Häufigkeit ihres Vorkommens in der Nähe der Gangfistel und an größeren Mesenterialgefäßen zu erwähnen. Die Fettgewebsnekrosen fielen als mohnkorngroße bis mikroskopisch kleine Flecken auf von weißer oder weißgrauer Farbe und scharfer Umgrenzung. Mikroskopisch war bei der Untersuchung im lebenden Tier das Fett der Fettzellen daselbst in eine trübe, feinkörnige bis feinfädige, gelbe bis gelbbraunliche Masse verwandelt. Der Kontur der veränderten Zellen war oft noch zu erkennen, in andern Fällen, besonders in größeren Fettgewebsnekrosen, war er im Zentrum derselben nicht mehr erkennbar. Die Fettgewebsnekrose hatte nicht immer die scharfe Grenze, wie es makroskopisch den Anschein hatte, vielmehr fanden sich auch im Grenzgebiet, zum Teil durch intakte Fettzellen getrennt, solche mit trübem Inhalt. Ausnahmslos fanden wir innerhalb der Fettgewebsnekrosen Stasekapillaren, sowohl im Zentrum, als auch in der Peripherie; die Umgebung wies entweder durchströmte Kapillaren auf, oder es fanden sich zwischen den Fettzellen, sei es unveränderten, sei es getrübbten, Stasekapillaren und Ekchymosen.

In den voll ausgebildeten Fettgewebsnekrosen bleibt die Kernfärbung aus. Die Benda'sche Reaktion ist regelmäßig eingetreten und deckte Fettgewebsnekrosen manchmal in größerer Zahl auf, als uns im lebenden Tier aufgefallen waren; dies erklärt sich daraus, daß bei den Vorbereitungen zur mikroskopischen

Untersuchung am lebenden Tier nur ein kleiner Teil der Pankreasgegend auf kurze Zeit zu Gesicht kommt, und daraus, daß nur die dünnen Fettgewebspartien brauchbar sind.

Von den erhobenen Befunden bedarf allein einer weiteren Erläuterung das Auftreten der Trübung des Fetttropfens in den Fettzellen. Im allgemeinen haben wir, auch bei Betrachtung mit enger Blende, weder im lebendem Tier noch im abgekühlten Präparat, ausgebildete Fettsäurenadeln erkennen können, sondern nur eine körnige bis fädige Masse, deren feinfädiger Teil allerdings an Fettsäurenadeln erinnerte. Auch andere Autoren erwähnen, daß es sich nicht immer um ausgebildete Nadeln handle. Nur in einem einzigen Versuche haben auch wir ausgebildete Fettsäurenadeln erhalten. Nichtsdestoweniger kann es nicht zweifelhaft sein, daß es sich stets um Spaltungsprodukte der Fette gehandelt hat, wie der makroskopische Anblick, der positive Ausfall der Benda'schen Reaktion und die später zu erwähnende Berieselung mit Nilblaulösung gezeigt haben. Wir erklären uns das Fehlen der Kristalle durch Bindung der Fettsäuren an die Alkalien der Lymphe, welche beim Pflanzenfresser vielleicht besonders reich daran ist.

Aus den Versuchen hat sich die Tatsache ergeben, daß, wenn der Pankreassaft, wie er im Gangsystem fließt, in die Bauchhöhle gelangt, er regelmäßig eine mehr oder weniger ausgedehnte Fettgewebsnekrose in fleckiger Form hervorruft. Über die zeitliche Beziehung zwischen den ebenfalls regelmäßig auftretenden Blutungen einerseits und der Fettgewebsnekrose andererseits läßt sich sagen, daß das Primäre die Stase und Hämorrhagie ist, und daß sich erst geraume Zeit nachher die Fettgewebsnekrose, in deren Bereich ausnahmslos Stase bestand, einstellt. Dieser Schluß ist geboten, weil die Berührung mit dem Saft unmittelbar oder mindestens sehr rasch Stase und Hämorrhagie macht, wie wir in unsern Versuchen nachgewiesen haben, und weil wir ferner auch die geringsten Anfänge der Fettgewebsnekrose an Orten beobachtet haben, wo ausnahmslos die Stase bereits bestand.

Der einzige Autor, welcher eine gegenteilige Auffassung ausführlich begründet hat, ist Heß¹⁾; er hält die Spaltung des Fettes bei der Berührung mit dem Saft für das Primäre; die dabei entstehenden Seifen sollen die Nekrose erzeugen, während von Stase bei ihm nicht die Rede ist. Die Gründe, die Heß angibt sind folgende: die Injektion von Ölsäure, Seifen und Öl in den Pankreasgang erzeugt unter Vermittlung von Pankreasnekrose Fettgewebsnekrose, dagegen sind Glycerininjektionen dazu nicht imstande; ebenso vermag die Injektion von Galle und von Duodenalinhalt Fettgewebsnekrose zu erzeugen, weil die Galle die Steapsinwirkung bekanntlich verstärkt und fettähnliche Stoffe enthält; der Duodenalinhalt, weil er Fett und Galle enthält.

Gegen diese Auffassung ist auf Grund unserer im ersten Teil mitgeteilten Versuche einzuwenden, daß es sehr wohl und regelmäßig gelingt, durch Injektion von Stoffen, welche gar nichts mit Fett und Fettspaltung zu tun haben, Pankreas-

¹⁾ Heß a. a. O.

und Fettgewebsnekrose zu erzielen. Auch die Hypothesen, die Heß auf diese nicht zutreffende Grundlage aufbaut, können wir nicht teilen, weder die Ansicht, daß die Nekrose des Pankreas durch eine Kalkausfällung innerhalb der Drüsenzellen infolge der aus dem Gang resorbierten Seifen zustande komme, noch die weitere Hypothese, daß die entstehenden Fettsäuren und Seifen in der Fettzelle diese zur Nekrose bringen.

Gegen die erste Hypothese wenden wir ein, daß in den Drüsenzellen des nekrotisierten Pankreas bisher kein fettsaurer Kalk beobachtet ist; gegen die zweite Hypothese, daß es sich nicht um ein direktes Absterben des Fettgewebes handelt; vielmehr liegt wie der Pankreas- so der Fettgewebsnekrose die von Heß übersehene Aufhebung der Blutströmung zugrunde, der der Kernschwund in der üblichen Zeit folgt.

Es könnte nun noch die Vermutung aufgestellt werden, daß sich an die von uns als primär nachgewiesene Stase eine sekundäre schliesse, abhängig von der Wirkung der im Fettgewebe entstehenden Fettsäuren und Seifen. Hiergegen würden wir einwenden, daß das Ausbleiben einer Verkleinerung der Zellen in den Fettgewebsnekrosen dafür spricht, daß keine Resorption des Zellinhaltes stattfindet, vielmehr die Spaltungsprodukte liegen bleiben, um gebunden zu werden. Aber selbst, wenn ein kleiner Teil der entstehenden Seifen in die Nachbarschaft diffundieren würde, so würde er mit Gewebsflüssigkeit und Lymphe verdünnt in einer Konzentration auftreten, die niemals Stase und Hämorrhagie erzeugen könnte. Rufen doch im Experiment selbst hoch konzentrierte Seifenlösungen lediglich eine eitrig-fibrinöse Entzündung hervor.

Wenn schon aus den Versuchen im ersten Teil hervorgeht, daß Pankreassaft, wenn er frei in die Bauchhöhle gelangt, neben der Hämorrhagie auch die Fettgewebsnekrose erzeugt, so haben wir noch zwei Versuche anderer Art dafür anzuführen, welche ebenfalls die Beziehung zwischen Pankreassaft und Fettgewebsnekrose demonstrieren und unsere Kenntnisse in mancher Richtung erweitern. Wir teilen die beiden Versuchsprotokolle abgekürzt mit und schicken voraus, daß wir hier *Berieselungen* im lebendem Tier mit *Nilblausulfatlösung* vorgenommen haben. Der von Smith in die Färbetechnik eingeführte Farbstoff färbt nach allgemeiner und auch unserer Erfahrung das Neutralfett in den Fettzellen rot, gespaltene Fette, Seifen und Fettsäuren tiefblau. Auch die Zellkerne werden tiefblau gefärbt.

1. Versuch.

Berieselung des mesenterialen Fettgewebes in der Nähe des Pankreas auf 12 Minuten mit konzentrierter Nilblausulfatlösung in 0,9 prozentiger Kochsalzlösung. Es tritt sehr rasch rote bis orange Färbung der einzelnen Fettzellen, tiefe blaue Färbung der Kerne, hellblaue der Bindegewebsfasern auf. Es trat bei der Berieselung sofort allgemeine Stase ein, auch das aggregierte Blut in den Stasekapillaren ist tiefblau gefärbt. Es wird noch die Unterbindung des Pankreasganges vorgenommen und darauf die Laparotomiewunde durch Naht geschlossen.

Beobachtung nach 24 Stunden: Geringe Verklebungen der Operationsgegend. Gang sehr stark erweitert. Von den bei der ersten Beobachtung allgemein rot gefärbten Fettzellen sind nur

noch wenige rot gefärbt geblieben. An der Peripherie des längs der Gefäße sich ausbreitenden Fettgewebes finden sich mannigfaltig gestaltete, tiefblau gefärbte Flecken in der Menge und Verteilung, wie wir sie in gleicher Zeit in früheren Versuchen durch Anlegen einer Gangfistel als Fettgewebstnekrosen erzielt haben. Mikroskopisch sind die Flecke zusammengesetzt aus blau gefärbten Fettzellen. In der Umgebung dieser blauen Fettzellen und innerhalb der Flecke besteht wie überall Stase. Frische Quetsch- und Zupfpräparate bestätigen, daß es sich um blau gefärbte, sonst unauffällige Fettzellen handelt.

2. Versuch.

15. März 1911, 4 h. p. m. Unterbindung des Ganges.

16. März 1911, 4½ h. p. m. 18 Minuten Berieselung mit konzentrierter Nilblausulfatlösung in 0,9 prozentiger Kochsalzlösung. Danach Eröffnung des stark erweiterten Ganges, der sehr viel Saft beim Einschnitten entleert.

17. März 1911, 4½ h. p. m. In dem Mesenterium der berieselten Dünndarmschlinge finden sich sehr zahlreiche tief blau gefärbte, scharf begrenzte, rundliche Flecken in der Größe und Verbreitung wie die Fettgewebstnekrosen in den Versuchen mit Gangfistel, aber an Zahl dieselben bedeutend übertreffend. Mikroskopisch sind die meisten Stellen tief blau gefärbt und deswegen undurchsichtig; an einigen brauchbaren Stellen sieht man dann, daß es sich um blau gefärbte Fettzellen handelt, in deren Umgebung mehrkernige Zellen liegen. Das Fettgewebe ist rosa gefärbt, am Rande zum Teil entfärbt; noch allgemeine, zum Teil blau gefärbte Stase. Mesenterium und Pankreas bis auf einige mehrkernige Zellen nicht mehr gefärbt. Frische Quetsch- und Zupfpräparate ergeben, daß zwischen matt rosa gefärbten Fettzellen zahlreiche kleine Inseln von blau gefärbten, zum Teil homogenen, durchsichtigen Fettzellen liegen; einige von ihnen sind leicht gekörnt und undurchsichtig.

Auch im lebenden Tier stellt sich also bei der Berieselung mit Nilblaulösung eine rote Färbung des Fettgewebes ein; dazu bewirkt sie eine allgemeine Stase, von der nur ein Teil wieder nach Ablauf von 24 Stunden zur Lösung gekommen ist. Aus den Versuchen dieser Gruppe ergibt sich, daß sich nach Unterbindung des Pankreasganges eine Veränderung des Fettgewebes einstellt, welche sich in einem Umschlage der roten Färbung in eine mehr oder weniger blaue offenbart und die auf einer Fettspaltung beruhen muß¹⁾. Zweifellos kommt sie dadurch zustande, daß Pankreassaft in das das Pankreas umgebende Gewebe diffundiert. —

¹⁾ Gegen die Verwertung der Nilblaufärbung zur Erkennung von Fettspaltung hat Holthusen gegenüber Sthemann eingewandt, daß das Auftreten der blauen Färbung nicht immer eine Fettspaltung beweise, sondern oft auch zustande komme durch die Färbung des Protoplasmas. Für unseren Fall trifft dieser Einwand nicht zu, da die Färbung vor der Unterbindung des Ganges eine rote gewesen war und erst nach der Unterbindung sich in eine blaue verwandelte, trotzdem sich doch an dem Protoplasma, d. h. an der dünnen Hülle der Fetttropfen, der sogenannten Membran der Fettzellen, keine Veränderung vollzogen hatte. Auch der von Holthusen gegen die Verwendbarkeit der Nilblaufärbung angeführte Versuch, bei welchem er durch Kalilauge emulgiertes Olivenöl in die Nierenarterie eines lebenden Kaninchens injizierte und das Fett in den Gefäßen nicht allein eine rote, sondern zum kleinen Teil auch eine blaue Färbung annahm, kann den Beweis nicht erbringen, da bei jeder durch Alkali bedingten Emulsion nach allgemeiner Auffassung eine partielle Verseifung statthat. (Holthusen, Über den Nachweis verschiedener Fettarten mit Rücksicht auf das Verhalten des Fettes in den Lymphknoten. Ziegl. Beitr. z. path. Anat. Bd. 49, 1910. — Sthemann, Untersuchungen über die Beziehungen des Fettes zu den Lymphdrüsen. Ebenda Bd. 48, 1910.)

Von den mitgeteilten Beobachtungsstatsachen bedarf einer besonderen Erklärung der Gegensatz zwischen dem Umfange der Stase und Hämorrhagie einerseits, der Fettgewebsnekrose anderseits zuungunsten der letzteren.

Bei der Besprechung dieser Frage müssen wir etwas weiter ausholen und an die Tatsache erinnern, daß, wenn ein größeres Stromgebiet gleichmäßig mit einem Stase erzeugenden Mittel berieselt wird, die Stase, sofern das Mittel nicht allzu kräftig gewählt ist, nicht gleichmäßig, sondern in Form von Flecken auftritt, die mit den aus dem Leichenbefund allbekannten, in den serösen Häuten und den Schleimhäuten zu findenden Ekchymesen in jeder Beziehung identisch sind. Eine Erklärung können wir für diesen Befund, nachdem wir die Stase auf den Verlust der Erregbarkeit des Gefäßnervensystems zurückgeführt haben, nur in einem ungleichzeitigen Erlöschen derselben sehen. Seine Ursache muß in den physiologisch vorkommenden Schwankungen der Erregbarkeit zu suchen sein.

Solche Differenzen sind bereits nachgewiesen für die Drüsen, wo man dicht nebeneinander im Pankreas des Kaninchens stark durchströmte, sezernierende und blasse, ruhende Schläuche gefunden hat (Kühne und Lea)¹⁾. Der Stoffwechsel in dicht benachbarten Gebieten von mikroskopischer Größe verläuft mithin in verschiedener Intensität: der Stoffwechsel ist lebhaft im Sinne der Dissimilation, wo eine starke Blutströmung vorhanden ist, er ist schwach im Sinne der Assimilation, da, wo die Blutströmung gering ist. Ähnliche Differenzen nehmen wir für das Fettgewebe an. Wirkt nun die Lipase, die ja doch, wie man sich vorstellen muß, im Saft gleichmäßig verteilt ist und überall, wo dieser hingelangt, gleichmäßig angreift, auf derartig differenzierte Gruppen von Fettzellen, so darf man annehmen, daß die Lipase nur in den bereits physiologischerweise in der Dissimilationsphase des Stoffwechsels befindlichen Fettzellen einen so starken Grad der Fettsplaltung bewirkt, daß sie makroskopisch sichtbar wird. Wie weit diese Hypothese durch andere Befunde am Fettgewebe gestützt werden kann, werden wir im nächsten Abschnitt mitteilen.

Sowohl in unsern Versuchen mit Gangfisteln als in den Versuchen mit Nilblaueriesselungen nach Gangunterbindung ist es aufgefallen, daß die Fettgewebsnekrosen in einer gewissen gesetzmäßigen Anordnung verteilt sind, und zwar so, daß die peripherischen Teile des Fettgewebes, ferner die Umgebung der größeren Gefäße bevorzugt sind. In der auch von einigen andern Autoren geteilten Annahme, daß diese Lokalisation dem Wege der Resorption folgen werde, haben wir zur näheren Aufklärung folgende Versuche angestellt.

Wir injizierten zwischen die Blätter des Mesenteriums der Pankreasgegend eine geringe Menge Tuscheaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, so daß ein tief schwarzer Fleck entstand, den wir maßen.

Nach 4 Tagen fand die erste Beobachtung statt und ergab folgenden Befund: der Fleck ist zentral etwas grau statt schwarz gefärbt. Sein Rand hat sich um einige Millimeter in allen Richtungen verschoben und ist insbesondere unscharf. Dem Verlaufe der Gefäße, insbesondere in der Richtung nach dem Darm zu, folgen 3 bis 4 cm weit deutliche Ausläufer. Außerdem finden sich

¹⁾ Kühne und Lea a. a. O.

in den Randpartien des durch ungefärbtes Mesenterium getrennten Fettgewebes schwarze, mit unbewaffnetem Auge bequem sichtbare Flecke. Mikroskopisch: Ganz allgemein finden sich die Randpartien des Fettgewebes diffus mit Kohlepartikelchen durchsetzt, während die zentral gelegenen Partien weit weniger enthalten. In den Randpartien finden sich Flecke, in denen der Kohlegehalt besonders reichlich ist.

Die zweite Beobachtung desselben Tieres erfolgte nach 8 Tagen, kurz nach der Tötung. Der Tuschefleck hat sich noch leicht vergrößert. Im Verlauf der Gefäße und an den Randpartien des Fettgewebes finden sich schwarze Streifen von (resorbierter) Tusche. Mikroskopisch bestehen alle mehr oder minder tief schwarz gefärbten Stellen aus zahlreichen, Kohlepartikelchen enthaltenden Zellen.

Im ganzen erklärt dieser Versuch die beobachtete Lokalisation der Fettgewebsnekrose insofern, als die mit Tusche beladenen Zellen von der Lymphe in derselben Richtung weitergeschleppt worden sind, die wir dem ausgetretenen Pankreassaft bei seiner Resorption zuschreiben.

Ein weiterer Versuch in ähnlicher Anordnung, nur daß der Pankreasgang dabei noch unterbunden wurde und unterbunden blieb, ergab eine Resorption in geringerer Stärke und zeigte nicht die ausgeprägte Lokalisation der verschleppten Tusche, welche wir oben schilderten. —

Nachdem wir die Fettgewebsnekrose am Pankreas ausführlich besprochen haben, ihre Beziehung zum Pankreassaft bestätigt und als ihre Vorbedingung die Stase nachgewiesen haben, gehen wir zu Untersuchungen über, die sich mit beliebigem Fettgewebe beschäftigen. Die Fragen, die wir uns dabei vorlegten, waren folgende: Ist die Anwesenheit von freien Fettsäuren und von Seifen allein das Attribut der Fettgewebsnekrose, oder kommt auch physiologisch in den lebenden Fettzellen ein nachweisbarer Gehalt von diesen Substanzen vor, und zweitens, ist die Fettgewebsnekrose unbedingt an den Pankreassaft gebunden oder kommt für die Fettgewebsnekrose auch eine andere Genese in Betracht.

In diesem Zusammenhange erinnern wir an die oben mitgeteilten Versuche mit Nilblauberieselung im lebenden Kaninchen, welche uns erkennen ließen, daß mit dieser sehr empfindlichen Methode keine Fettsäuren und keine Seifen im lebenden Fettgewebe nachzuweisen waren; sondern erst dann traten diese Substanzen in nachweisbarer Menge auf, wenn der Pankreasgang unterbunden wurde und mithin lipasehaltige Flüssigkeit an das Fettgewebe herantreten konnte. Ferner haben wir Gefrierschnitte von Nierenfett und Unterhautfettgewebe frisch geschlachteter Tiere angefertigt und dieselben teils nach *Benda-Fischler*, teils nach der Nilblaumethode von *Smith* gefärbt; auch hier konnten wir keine Spaltungsprodukte des Fettes nachweisen.

Läßt man indessen mesenteriales Fettgewebe, aus großer Entfernung vom Pankreas entnommen, einige Tage in der feuchten Kammer liegen, so gab mit der Nilblaufärbung eine ganze Anzahl Fettzellen anstatt einer roten eine blaue Färbung, derart, daß in einer unregelmäßig gelagerten Gruppe von Fettzellen die zentral gelegenen tief dunkelblau, andere in der Umgebung liegende eine hellblaue bis violette Farbe zeigten. Ein ähnliches Resultat erzielten wir, wenn wir ein Stück Fettgewebe vom Schlachttier einige Tage offen an der Luft liegen ließen. Auch da trat die Fettsäurereaktion mit der *Benda* sehen Färbung in Gestalt kleinster

Flecken auf. Fettgewebe, welches einige Zeit in Glyzerin oder in Perhydrol¹⁾ gelegen hat und in diesen Substanzen vor bakterieller Zersetzung geschützt war, ergab Fettsäurereaktion in fleckiger Form. Alle diese Veränderungen waren mit bloßem Auge im ungefärbten Präparat nicht auffällig, wurden vielmehr erst nach Anwendung einer Farbreaktion deutlich. Wir lassen es dahingestellt, ob diese trotz der Spaltung erhalten gebliebene Durchsichtigkeit der Fetttropfen auf einer geringen Menge der Spaltungsprodukte beruht, oder darauf, daß außerhalb des Tierkörpers in den oben genannten Medien keine Gelegenheit vorhanden ist, dieselben als Seifen zu binden.

Mit diesem Resultate haben wir, soweit es im frischen Fettgewebe die Abwesenheit eines durch Färbung nachweisbaren Gehaltes an Fettsäuren und Seifen betrifft, die Angaben von Fischler und Groß²⁾ und Holthusen bestätigen können. Nur Stheemann konnte unter zahlreichen Untersuchungen von Fettgewebe im Mesenterium zweier menschlicher Föten mit der Bendaschen Färbung Nester von Fettzellen nachweisen, welche die Fettsäurereaktion ergaben; ein Befund, welcher der Bestätigung bedarf.

Von den Resultaten dieser Gruppe von Experimenten möchten wir hervorheben, daß trotzdem die einwirkenden Einflüsse, mochten sie nun fermentativer oder nicht fermentativer, organischer oder anorganischer Natur sein, die ganze Oberfläche des Fettgewebes trafen, die Fettspaltung in Form von Flecken aufgetreten ist, d. h. so, wie sie bei der Fettgewebsnekrose erscheint.

Auch Frugoni und Stradiotti (a. a. O.) haben das fleckige Auftreten der Fettspaltung beobachtet, wenn sie ein Stück Netz in Pankreassaft legten. Sie beziehen dieses fleckige Auftreten auf Endotheldefekte und stützen ihre Ansicht dadurch, daß auf einer angelegten Schnittfläche des Fettgewebes die Nekrose gleichmäßig und diffus auftrat. Hierin können wir diesen Autoren nicht beistimmen, da in unsern Versuchen einerseits das Endothel verloren gegangen sein mußte, anderseits dasselbe Phänomen des fleckigen Auftretens in unsern Versuchen auch auf der Schnittfläche durch Fettgewebe auftrat. Wie jene am lebenden Tier gewonnenen Erfahrungen, so verwerten wir auch diese außerhalb des Tierkörpers gewonnenen Beobachtungen dafür, daß die Ursache der leichteren Spaltungsfähigkeit an umschriebenen Orten in einem bestimmten Zustande des Fettgewebes gesucht werden muß, der physiologischerweise vorhanden, das Fett nach Aufhebung der Blutströmung dem fettspaltenden Agens, gleichgültig ob fermentativer oder nicht fermentativer Art, leichter zugänglich macht. — Erst nach langer Einwirkung der fettspaltenden Einflüsse geht die fleckige Form, wie wir uns überzeugt haben, in eine diffuse über; vielleicht, daß dieser Einfluß der Zeit den Gegensatz beseitigen kann, der zwischen den Erfahrungen der beiden italienischen Autoren und unsern eigenen besteht.

¹⁾ Perhydrol (Merck): Wasserstoffsuperoxyd, absolut säurefrei und chemisch rein, enthält 100 Volumenprozent = 30 Gewichtsprozent H_2O_2 .

²⁾ Fischler und Groß, zit. nach Holthusen (a. a. O.).

Die soeben angeführten Versuche haben eine Fettspaltung sehr verschiedenen Ursprungs ergeben. Ohne daß wir auf diesen Gegenstand näher eingehen wollen, möchten wir hier nur mitteilen, daß die Chemie¹⁾ eine große Zahl von fettspaltenden Faktoren kennt; als solche nennen wir außer den Fermenten und bestimmten Bakterien Wärme, Licht, Luft, Sauerstoff und Glyzerin. Durch die Vielseitigkeit dieser fettspaltenden Einflüsse wird der Widerspruch verständlich, welcher zwischen unserm Nachweis der Abwesenheit von Seifen und von Fettsäuren im lebenden Fettgewebe und der Erfahrungstatsache der analytischen Chemie besteht, die fast in jedem Fett freie Fettsäuren nachzuweisen vermag. Auch unsere Untersuchungen, vorgenommen mit dem ausgeschmolzenen Fett frisch geschlachteter Tiere, ergaben ständig bei der Titration mit alkoholischer Kalilauge gegen Phenolphthalein als Indikator eine beträchtliche Säurezahl. Wenn diese Zahl auch für das Fett im lebenden Tier gelten würde, müßten die Fettsäuren auch mit den Färbemethoden nachweisbar sein. Ein solcher Gehalt an freien Fettsäuren ist aber nicht vorhanden und nicht vorstellbar, da dieselben bei dem reichen Gehalt des Körpers an Alkali als Seifen gebunden würden. Es müssen also die bei der chemischen Analyse erforderlichen technischen Eingriffe geeignet sein, eine partielle Fettspaltung zu bewirken.

Nachdem wir so die Spaltungsvorgänge des Fettes außerhalb des Tierkörpers untersucht hatten, gingen wir zu Untersuchungen über, die sich mit der Spaltung von Fett im lebenden Tier unter Ausschluß des Pankreassaftes beschäftigten. In den ersten Versuchen haben wir Kaninchen flüssiges Fett in die Bauchhöhle injiziert²⁾.

1. Versuch.

9. Juni 1911. Injektion von 100 ccm Olivenöl in die Bauchhöhle eines großen Kaninchens. Das Olivenöl zeigte eine sehr niedrige Säurezahl (von 12 ccm $\frac{1}{2}$ n Na OH pro 100 ccm Öl).

17. Juni 1911. Tötung des Tieres. Das Peritonäum ist stark gerötet. Verklebung der Darmschlingen durch Fibrinstränge. Weißgelber, fettiger Belag der Leber. Aus der Bauchhöhle lassen sich 75 ccm trübe, ölige Masse gewinnen, deren Trübung auf die Anwesenheit sehr zahlreicher, durch Emulsion entstandener Fettröpfchen beruht. Beim Stehenlassen setzt sich während 6 Stunden an der Oberfläche eine dünne Schicht klaren Öls ab. 10 ccm der herausgeschöpften Masse zeigt eine Säurezahl von 0,3 ccm $\frac{1}{2}$ n Na OH. Das aus dem Bauchinhalt durch Äther extrahierte Fett ergab isoliert die gleiche Säurezahl. Durch Ausschüttelung der herausgeschöpften Masse mit Wasser konnten keine Seifen nachgewiesen werden.

Eine Bouillonimpfung zeigte die Abwesenheit von Mikroorganismen.

2. Versuch.

9. Juni 1911. Injektion von 100 ccm ausgeschmolzener Adeps humana in die Bauchhöhle eines großen Kaninchens. Das Fett zeigt eine Säurezahl von 4 ccm $\frac{1}{2}$ n Na OH pro 100 ccm Fett.

17. Juni 1911. Tötung des Tieres. Das Peritonäum ist viel weniger gerötet als beim vorigen Tier, ebenfalls ist weniger Fibrin vorhanden. Es lassen sich 60 ccm trübe, ölige Masse heraus-schöpfen. Beim Stehenbleiben setzt sich wenig klares Fett an der Oberfläche ab. 10 ccm der

¹⁾ Vgl. Röttger, Lehrbuch der Nahrungsmittelchemie.

²⁾ Vgl. H ö h n e, Experimentelle Untersuchungen über den Schutz des Tierkörpers gegen peritonäale Infektion. Arch. f. Gyn. Bd. 93.

herausgeschöpften Masse ergibt den Säuregrad von 0,3 cem $\frac{1}{2}$ n Na OH. Das durch Äther isolierte Fett ergab dieselbe Säurezahl. Der Nährboden bleibt steril.

Mikroskopisch erscheint in beiden Fällen der Serosaüberzug der Leber verdickt, zellreich und mit Fibrin bedeckt. Im Serosagewebe finden sich sehr zahlreiche und verschieden große Fetttropfen, welche sich mit Sudan scharlachrot und mit Osmium tief schwarz färben, also sich wie Neutralfett verhalten; in der Nilblaufärbung nehmen diese Fetttropfen zum größten Teil eine rote, zum kleineren Teil aber violette bis blaue Farbe an.

Aus diesen Versuchen können wir schließen, daß eine Resorption des Fettes von dem Peritonäum statthat, wie sich aus der Verminderung der Fettmenge nach 8 Tagen ergibt; ferner, daß sich aus dem größten Teil des Fettes eine Emulsion bildet, zweifellos unter dem Einfluß der alkalischen Körpersäfte, denen auch die Abnahme der Säurezahl der injizierten Fette zum größten Teil zuzuschreiben ist. Eine Vermehrung der Spaltungsprodukte haben wir zwar in dem aus der Bauchhöhle geschöpften Öl chemisch nicht nachweisen können, indessen ist zu berücksichtigen, daß das durch Äther aus dem Bauchhöhleninhalt extrahierte Fett dieselbe Herabsetzung der Säurezahl erfahren hatte, wie das aus Exsudat und Öl bestehende Gemisch. Aus dieser Verminderung der Azidität müssen wir den Schluß ziehen, daß Seifen entstanden sind; da dieselben chemisch nicht nachweisbar waren, müssen wir den weiteren Schluß ziehen, daß dieselben resorbiert worden sind. Den geringen Umfang der auf diese Weise nachgewiesenen Fettspaltung können wir darauf zurückführen, daß nur der kleinste Teil des injizierten Fettes mit der strömenden Lymphe und dem lebenden Gewebe der Bauchorgane in Berührung gekommen ist, besonders dann nicht, wenn sich eine dicke Fibrinschicht gebildet hatte.

Hat schon die Untersuchung des freien Fettes Anhaltspunkte dafür ergeben, daß eine, wenn auch geringfügige Fettspaltung stattgefunden hatte, so wurde dieses Resultat bestätigt durch den Befund an Fett, das in die fibrinösen Beläge der Bauchorgane eingeschlossen war. Hier fanden sich nämlich Fetttropfen, die nicht in Zellen eingeschlossen waren, an denen die Nilblaufärbung eine Spaltung nachwies. Da die Spaltung nicht zu einer Trübung des Fetttropfens geführt hatte, nehmen wir an, daß sie geringen Umfangs gewesen ist, so daß die entstandenen Seifen und Fettsäuren im Fett gelöst erhalten wurden.

Danach versuchten wir mit einer anderen Methode eine Fettspaltung nachzuweisen, nämlich durch intraperitonäale Implantation von Fettgewebstückchen, die mit einem Serosaüberzug bekleidet waren und deren Stil durch eine Seidenligatur verschlossen war. Wir wählten dazu Appendices epiploicae, welche gelegentlich von Operationen von fettleibigen Menschen gewonnen wurden, und brachten dieselben steril in die Bauchhöhle vom Kaninchen.

1. Versuch.

2. Februar 1911 Implantation von zwei Appendices epiploicae.

16. Februar 1911. Entnahme des kleineren Stückes, das in der Nähe des Magenpförtners stielförmig angewachsen war. Die Appendix sieht eigentümlich durchsichtig, wie mit Öl angefüllt, aus. Die Benda'sche Reaktion fiel auf dem Durchschnitt negativ aus.

19. Februar. Entnahme des größeren zweiten Stückes, welches in der Nähe der Mesenterialwurzel stiel förmig festhaftet und das gleiche Aussehen wie oben beschrieben besitzt. Bei diesem Stück finden sich auf der Schnittfläche im Zentrum mehrere stecknadelkopfgroße, voneinander getrennte Stellen, welche die B e n d a'sche Reaktion geben. Mit der Nilblaufärbung nehmen im frischen Zupfpräparate noch weitere Fettzellen in der Umgebung dieser Bezirke eine blaue Farbe an, während das übrige Fett sich rot färbte, also das Verhalten von Neutralfett zeigte.

2. Versuch.

Implantation einer walnußgroßen Appendix epiploica. Tötung des Tieres nach 8 Tagen. Im Zentrum des Stückes finden sich 3 stecknadelkopfgroße Stellen, an denen die B e n d a'sche Reaktion positiv ausfällt. Kalk ist nicht festzustellen.

In mehreren andern Versuchen haben wir mit diesem Verfahren keinen Erfolg gehabt, es trat nur die durchscheinende Beschaffenheit auf. Diese beruht auf einem mehr oder weniger ausgebreiteten Schwund der Membran der Fettzellen, wie die mikroskopische Untersuchung ergab und wie schon daraus zu schließen war, daß beim Einschneiden größere Mengen klaren Fettes abfließen.

Neben dem Ergebnis, daß eine Fettspaltung in einigen Versuchen in der Tat eingetreten ist, ist bemerkenswert, daß dieselbe nicht überall, sondern nur in geringem Umfang und in derselben fleckigen Form erfolgt ist, wie bei der natürlichen Fettgewebsnekrose. Zum Verständnis verweisen wir auf unsere obigen Ausführungen.

Diesen experimentellen Beobachtungen wollen wir andere vom Menschen anfügen, bei denen ebenfalls eine Veränderung des Fettgewebes im Sinne der Nekrose eingetreten und das Fett gespalten worden war, ohne daß der Pankreassaft dafür als Ursache in Betracht kommen könnte. Um die Seltenheit dieses Befundes zu illustrieren, teilen wir mit, daß unter 5143 Objekten des chirurgischen Untersuchungsmaterials der pathologischen Anstalt zu Magdeburg nur dreimal innerhalb von $5\frac{1}{2}$ Jahren dieser Befund erhoben werden konnte.

1. 59 jährige Frau. Seit 40 Jahren bestehende subkutane Fettgeschwulst, welche angeblich vor einigen Jahren nach einem Stoß „entzündet“ gewesen sein soll. Die Geschwulst in der Größe eines Straußeneies inseriert mit breitem Stiele an der rechten Seite der mittleren Bauchregion. Die anatomische Untersuchung ergibt: das im übrigen unauffällige Lipom enthält einen $2 : \frac{1}{2}$ cm messenden Knollen, der versteinert, braun, bröckelig, durch eine weniger als 1 mm dicke Schicht Bindegewebe scharf abgegrenzt ist. Mikroskopisch hat das entkalkte Stück deutliche Fettgewebsstruktur. In der bindegewebigen Kapsel sind ebenfalls verkalkt gewesene strukturlose Stellen eingeschlossen.

2. 42 jährige Frau. Seit 4 Jahren bestehende schmerzhaftes Schwellung der linken Wade. Dieselbe imponiert als eine bretharte Infiltration in der Faszie. Bei der Probeexzision fielen schollenförmige Trübungen auf. Die mikroskopische Untersuchung des exzidierten Stückes ergab folgendes Resultat: Epidermis teils verdünnt, teils dick. Papillarkörperbindegewebe verdickt, mäßig zellreich. Es finden sich verkalkte Fettgewebsläppchen als Ursache der oben erwähnten Trübung.

3. 33 jähriger Mann. Seit $\frac{1}{2}$ Jahre bestehende Geschwulst an der rechten Kniescheibe. Man nimmt an, daß es sich um ein verkalktes Hygrom der Bursa praepatellaris handelt. Die anatomische Untersuchung der Geschwulst ergibt: Durchmesser $4\frac{1}{2}$ cm, Höhe bis 2 cm. Auf dem Durchschnitt

sieht man von einer Art Kapsel ausgehende graue Septen, welche linsengroße, mehr oder minder vollständig verkalkte Stellen einschließen. Andere Stellen fühlen sich nur sandig an. Mikroskopisch: Außen wenig Fettgewebe mit verkleinerten Fetttropfen und zu zahlreichen Kollagenfasern. Daran schließen sich Läppchen, die unter Verkleinerung ganz in faserreiches, dichtes, sehr zellarmes Bindegewebe umgewandelt sind; darin viele sehr kleine, scharf begrenzte, schollenartige, verkalkte Stellen. Von da alle Übergänge zu vollständig verkalkten Fettgewebsläppchen.

Diesen eigenen Beobachtungen reihen wir die bisher in der Literatur veröffentlichten Fälle an, soweit sie uns bekannt geworden sind.

Virchow¹⁾ fand in Lipomen Kalk und unterscheidet zwei Formen der Verkalkung. In der einen handelt es sich um eine Verkalkung von Bindegewebe, in der andern hier uns allein interessierenden Form um verkalktes Fettgewebe.

Eine ausführliche Mitteilung macht Berner²⁾ von einem Fall, in welchem sich unter der Haut des linken Unterschenkels Fettgewebsnekrose mit Fettsäureadeln und Schollen von fettsaurem Kalk fand. Außerdem fand sich aber in diesem Falle Fettgewebsnekrose in der üblichen Form im Pankreas und in der Umgebung einer großen, von der Bauchspeicheldrüse ausgehenden Geschwulst. Trotz der Anwesenheit der Geschwulst und der Erweiterung des Pankreasanges faßt Berner das Auftreten der subkutanen Fettgewebsnekrose als unabhängig vom Pankreas auf. Hierzu hat ihn die folgende, in der Tat einwandfreie Beobachtung veranlaßt: Im Fettgewebe der Mamma einer 34 jährigen Frau war eine Verkalkung in einem erbsengroßen Bezirk aufgetreten. Die Geschwulst war nach einem Stoß gegen die Brust entstanden, welcher eine kleine, subkutane Blutung zur Folge gehabt hatte. — Im Anschluß an diese Beobachtung hat Berner eine Anzahl von Versuchen am Inguinalfett von Katzen gemacht, in denen er dasselbe mit Pinzetten bis auf 10 Minuten quetschte; er konnte in einer Beobachtungsdauer bis zu 11 Tagen regelmäßig kleinste Fettgewebsnekrosen von typischem Aussehen erzeugen.

Erst kürzlich teilte Heyde³⁾ noch folgenden Befund einer subkutanen Fettgewebsnekrose mit. 4 Wochen vor dem Eintritt in die Krankenanstalt bemerkt die 48 jährige Patientin, daß die äußeren Blutadern an den Beinen etwas angeschwollen und schmerzhaft wurden. 4 Wochen später traten Schmerzen im rechten Bein auf, das gleichzeitig besonders im Gebiete des Oberschenkels anschwell. An der Außenseite dieses Oberschenkels bildete sich, ohne daß ein Trauma daselbst eingewirkt hätte, eine unter der Haut gelegene, schmerzhaft Anschwellung von der Größe eines Handtellers und gegen die Haut nicht verschieblich; die Geschwulst setzte sich nach oben in einen sich derb anführenden Strang fort, der gegen die Vena femoralis hinzog, die selber ebenso wie die Vena saphena unverändert erschien. Bei der Operation findet sich eine größere Vene, die aus dem veränderten Gebiete heraustritt, thrombosiert. Eine begleitende Arterie ist frei. Die Untersuchung der Geschwulst ergab positiven Ausfall der Benda'schen Reaktion in fleckiger Form. Mikroskopisch: Massenhaft in Büscheln angeordnete Fettsäurekristalle, außerdem mehr schollige Gebilde und körniges Pigment, das die Eisenreaktion nicht gibt. Die übrigen in die Schnitte gefallenen Venen sind leer. Die Arterien in dem Zentrum der Nekrose enthalten nur wenig Blutkörperchen, während sie am Rande ebenso wie die Kapillaren strotzend gefüllt sind. Mit Recht schließt Heyde aus diesem Befunde auf eine typische subkutane Fettgewebsnekrose. Wir haben diesen Befund ausführlich mitgeteilt, weil er auf diesem Gebiete am sorgfältigsten beschrieben ist⁴⁾.

¹⁾ Virchow, Die krankhaften Geschwülste Bd. 1, 1863.

²⁾ Berner, Subkutane Fettgewebsnekrose. Virch. Arch. Bd. 193, 1908.

³⁾ Heyde, Zur Kenntnis der subkutanen Fettgewebsnekrose. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 109, 1911.

⁴⁾ Die von Heyde als Parallelfall herangezogene Beobachtung von Lanz erscheint uns in der Originalmitteilung nicht einwandfrei als Fettgewebsnekrose nachgewiesen. Ponfick glaubte Fettgewebsnekrose im Knochenmark beobachtet zu haben, beschreibt aber nur Fettkörnchenzellen und aus diesen hervorgegangenen feinkörnigen Detritus. Da der Nachweis,

Es kann also nach den teils durch den Tierversuch, teils an Menschen gewonnenen Erfahrungen nicht zweifelhaft sein, daß es eine Fettgewebsnekrose mit Fettspaltung gibt, ohne daß dabei der Pankreassaft wirksam gewesen wäre. Welcher Einfluß die Fettspaltung bewirkt, werden wir an späterer Stelle besprechen, hier möchten wir erst die Vorbedingungen erörtern, unter denen diese Fettspaltung auftrat.

In diesem Zusammenhange ist die bereits von Virchow hervorgehobene Tatsache von Interesse, daß es sich um Lipome an Traumen stark ausgesetzten Stellen gehandelt hat, und daß in einem unserer Fälle ausdrücklich ein Stoß mitgeteilt ist, durch welchen sich die Geschwulst „entzündete“. Des weiteren wurde bei der anatomischen Untersuchung das nekrotische Fett von uns als braun beschrieben. Daraus muß man schließen, daß Stase und Hämorrhagie im Spiele gewesen sind. Auch in Berners Falle hat ein Stoß gegen die Mamma vorgelegen, welcher zweifellos Stase und Hämorrhagie gemacht hat. Desgleichen darf in jenem Fall eines präpatellaren, zum Teil verkalkten Lipoms angenommen werden, daß die Gegend häufig Traumen ausgesetzt gewesen ist. Die anderen Fettgewebsnekrosen betreffen die untern Extremitäten älterer Menschen, für welche Varizen mit Thrombose in Betracht gezogen werden müssen, um so mehr, als Heyde uns eine genaue Schilderung dieses Zusammenhanges in seinem Falle gibt. Da es auch Berner gelungen ist, durch Experimente, welche eine künstliche Stase und Hämorrhagie im Fettgewebe erzeugten, Fettgewebsnekrose hervorzurufen, so sind wir zu dem Schluß berechtigt, daß wie bei der intra- und peripankreatischen Fettgewebsnekrose so auch bei der subkutanen Form die primäre Stase notwendig ist.

Daß eine solche Stase zusammen mit einer Phlegmone auftreten und dann auch Fettgewebsnekrose erzeugen kann, ist zu erwarten und leicht verständlich. Als Bestätigung teilen wir folgende eigene Beobachtung mit.

Die Leiche eines 8 Wochen alten Kindes (Sektionsprotokoll Nr. 61 A/1911) zeigte ein fünf-pfennigstückgroßes Geschwür in der Haut des rechten Oberschenkels mit Abszedierung des benachbarten Fettgewebes. Das trübe Fettgewebe in der Umgebung dieses Bezirkes enthielt mikroskopisch mehrkernige weiße Blutkörperchen und einige Hämorrhagien, es gab die Fettsäurereaktion von Benda in Form von Flecken. — Auch hier sehen wir also die Beziehung zur Stase und, wie es scheint, auch zu der mit der Eiterung verbundenen Unterbrechung der Blutströmung.

Im Anschluß an die Beobachtungen der menschlichen Pathologie und in Ergänzung der Mitteilungen über Fettgewebsnekrose im Tier, wie sie in der Literatur vorhanden sind, teilen wir mit, daß nach dem mündlichen Bericht der Herren Tierärzte am Schlachthof der Stadt Magdeburg unter dem sehr großen Tiermaterial mehrmals jährlich in der Nierenkapsel, weniger oft im Omentum majus vom Rind, seltener vom Schwein eine grobknollige Form der Fettgewebsnekrose mit und

daß es sich um Fettspaltung gehandelt hat, nicht erbracht ist, so rechnen wir auch diese Beobachtung nicht in das uns hier beschäftigende Gebiet. (Lanz, Traumatische Fettgewebsnekrose. Ztbl. f. Chir. 1898, Bd. 25, S. 1257. — Ponfick, Über die sympathischen Erkrankungen des Knochenmarks bei inneren Krankheiten. Virch. Arch. Bd. 56, S. 541.)

ohne Verkalkung beobachtet wird, ohne daß am Pankreas die geringsten Veränderungen nachzuweisen sind. Wir selbst haben im Laufe des Sommers zwei Präparate erhalten und untersucht, wo sich die Fettgewebsnekrose in der linken Nierenkapsel von zwei Rindern befand. Es ließen sich Fettsäurenadeln und positive B e n d a s c h e Reaktion nachweisen. In dem ersten Falle, wo sich fettsaurer Kalk gebildet hatte, fanden sich reichlich Reste alter Blutungen in Gestalt von viel Blutpigment. In einem andern Falle war davon nichts nachzuweisen. Während also in dem ersten Falle eine hämorrhagische Infarzierung der Nierenkapsel vorgelegen hat, so wie sie auch bei Menschen vorkommt ¹⁾, sind in dem andern Falle die Ekchymosen durch Entfärbung samt den Stasekapillaren verschwunden, wie wir das an einer früheren Stelle als eine am lebenden Tier gewonnene Beobachtung mitgeteilt haben. In unseren beiden Fällen haben wir das Pankreas selbst makroskopisch und mikroskopisch untersucht und vollkommen unverändert gefunden. Das Tier, von dem das erste Präparat stammt, war vollständig gesund gewesen; bei dem zweiten wurde die Schlachtung vorgenommen wegen eines in der Apertura thoracis gelegenen straußeneigroßen, abgekapselten Spindelzellensarkoms ²⁾.

Wie ist nun die ohne Mitwirkung des Pankreassaftes auftretende Fettspaltung zu erklären? In Betracht kommt die Wirkung von Fermenten des Blutes und der Lymphe; ferner die Beeinflussung durch Zellen, die etwa fettspaltende Fermente enthalten.

Beginnen wir mit diesen letzteren, so liegen Untersuchungen vor, nach denen tuberkulöser Eiter, Exsudatflüssigkeit nach Tuberkulininjektionen, Milz- und Lymphdrüsenpreßsaft eine fettspaltende Wirkung auf Wachsplatten, neutrales Butterfett und Knochenöl entfalten (B e r g e l) ³⁾. Außerdem haben ähnliche Untersuchungen von F i s s i n g e r und P i e r r e M a r i e ⁴⁾ mit Preßsaft der Milz und der Lymphdrüsen eine Fettspaltung bei Monobutyrin und Butterfett festgestellt, dagegen gelang der gleiche Nachweis mit Knochenmarkselementen nicht. Sowohl B e r g e l als auch F i s s i n g e r und P i e r r e M a r i e be-

¹⁾ R i c k e r a. a. O.

²⁾ Die veterinär-medizinische Literatur, soweit sie uns zugänglich war, hat uns gezeigt, daß die in ihr niedergelegten Beschreibungen von Fettgewebsnekrose den heutigen wissenschaftlichen Anforderungen nicht genügen, insbesondere über den Zustand des Pankreas keinen genügenden Aufschluß geben. Es ist äußerst wahrscheinlich, daß eine eingehende Untersuchung bei Schlachttieren zu einer beträchtlichen Erweiterung des Gebietes jener Form der Fettgewebsnekrose führen wird, die ohne Beziehung zum Pankreassaft entsteht. Bekanntlich hat z. B. B a l z e r (nach T r u h a r t) bei 100 % der ungarischen Schweine Fettgewebsnekrose gefunden, man vermißt aber dabei Angaben, die die vorhandene oder fehlende Beziehung zum Pankreassaft sicherstellen. Man kann sich schwer vorstellen, daß bei allen diesen Tieren der Pankreassaft Gelegenheit gehabt haben soll, aus dem Gangsysteme der Bauchspeicheldrüse auszutreten.

³⁾ B e r g e l, Fettspaltendes Ferment in den Lymphozyten. Münch. med. Wschr. 1909, Nr. 2.

⁴⁾ F i s s i n g e r et P i e r r e M a r i e, La lipase des Leukocytes dans les organes hématopoiétiques. Comptes rendus vol. 67, p. 107, 1909.

ziehen diese Fettsplaltung auf ein Ferment der Zellen, insbesondere der Lymphocyten. Doch ist zu berücksichtigen, daß diese Untersuchungen nicht mit reinen Zellen angestellt sind, daß vielmehr Gewebssäfte ebenfalls anwesend waren.

In diesem Zusammenhange muß auch *Stheemann*¹⁾ angeführt werden, welcher eine Fettsplaltung in den Lymphdrüsen nachgewiesen haben will und die Hauptbedeutung den Endothelien der Lymphsinus beimißt; seine Befunde sind von *Holthusen*²⁾ teils nicht bestätigt, teils anders gedeutet worden, allerdings mit Hilfe einer, wie wir gesehen haben, nicht unbedingt zu Recht bestehenden Verwerfung der Nilblaufärbung.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Arbeiten sucht *Hanriot*³⁾ das fettsplaltende Ferment in der Blutflüssigkeit. Indessen macht *Arthus*⁴⁾ mit Recht darauf aufmerksam, daß das von *Hanriot* dargestellte Ferment nur auf das leicht zersetzliche Monobutyryn wirksam ist, während die animalischen Fette durch dasselbe keine Spaltung erfahren. *Arthus* stellt daher den Satz auf, daß der Nachweis eines Fermentes, welches die menschlichen Fette spaltet, im Blut bisher noch nicht erbracht ist.

Wenn dieser Schluß auch für die Versuche in vitro richtig ist, so zwingen doch Experimente, wie sie *Hester*⁵⁾ am lebenden Kaninchen angestellt hat, dazu, eine fettsplaltende Wirkung wenn auch nicht des Blutes so doch der Gewebsflüssigkeit anzunehmen. Die Versuche *Hesters* haben darin bestanden, daß Olivenöl in den Muskel und auf die Faszie des lebenden Tieres gebracht wurde; nach einigen Tagen wurde dann mikroskopisch eine Ablagerung von feintropfigem Fett in den Muskelfasern und den Fettzellen in der Nachbarschaft der Fettdepots nachgewiesen, ohne daß Zellen als Vermittler der Fettübertragung in Betracht kamen. *Hester* schließt aus seinen Versuchen, daß eine Fettsplaltung in der Gewebsflüssigkeit statthat; die in der Lymphe gelösten Seifen diffundieren in die Zellen und das Protoplasma derselben vollzieht den Wiederaufbau des Fettes. Auch wir haben einmal in den an die Serosa anstoßenden Leberzellen — und zwar in zwei Reihen derselben — nach Fettinjektion in die Bauchhöhle eines Kaninchens Fetttropfen nachweisen können. Auch dieses Fett ist zweifellos in der Bauchhöhlenflüssigkeit verseift worden und als Seife in die Leberzellen diffundiert; darauf ist die Seife in der Leberzelle wieder zu Neutralfett umgesetzt worden.

Aus diesen Versuchen dürfen wir das Resultat entnehmen, daß von der Lymphe eine Fettsplaltung im Fettgewebe ausgehen kann unter Bedingungen, die wir für die uns hier beschäftigende apankreatische Fettgewebsnekrose oben abgeleitet

¹⁾ *Stheemann* a. a. O.

²⁾ *Holthusen* a. a. O.

³⁾ *Hanriot*, Sur la Lipase. Archives de Physiologie normale et patholog. Paris 1898. S. 798.

⁴⁾ *Arthus*, Sur la Monobutyrase du sang. Journ. de Physiol. et de Pathol. générale vol. IV, 1902.

⁵⁾ *Hester*, Fettsplaltung und Fettaufbau im Gewebe, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der sogenannten fettigen Degeneration. Virch. Arch. Bd. 164, 1901.

und als dieselben kennengelernt haben, wie sie bei der in Beziehung zum Pankreassaft stehenden Fettgewebsnekrose von uns festgestellt sind. Es ist somit der Schluß geboten, daß überall da, wo Fettgewebsnekrose beobachtet wird und nach Lage der Dinge der Pankreassaft nicht in Betracht kommt, die in das Stasegebiet eindringende Gewebsflüssigkeit die Spaltung des Fettes bedingt. —

Außer der bisher behandelten Form der Fettgewebsnekrose, bei welcher das Fett gespalten wird und sich fettsaurer Kalk zu bilden pflegt, kommt, wie wir hier noch anmerken möchten, eine andere Form vor, welche wir die Verflüssigungsnekrose des Fettgewebes nennen möchten. Wir erinnern daran, daß nach der Implantation von größeren Fettgewebstücken in die Bauchhöhle eines Kaninchens in den Fettstücken freies Fett in großer Menge auftrat, so daß es beim Einschneiden herausfloß. Diese Erscheinung haben wir darauf bezogen, daß die Membranen der Fettzellen zugrunde gehen und die Fetttropfen konfluieren. Den gleichen Befund hat bereits H a g e m e i s t e r¹⁾ bei seinen Implantationen feststellen können.

Daß dieser Prozeß auch in der menschlichen Pathologie eine Rolle spielt, zeigt eine Veröffentlichung von V o e c k l e r²⁾, in der ein riesiges retroperitonäales Lipom in großer Ausdehnung diese Erscheinung zeigte; in diesem Falle traten kleinapfelgroße Höhlen auf, welche mit flüssigem Fett gefüllt waren. Beiläufig bemerkt war bei diesem Fall am Rande der verflüssigten Geschwulstlappen eine Kalkschale vorhanden, in welcher jedoch kein fettsaurer Kalk nachweisbar war, sondern es sich um kohlen-sauren und phosphorsauren Kalk gehandelt hat. — Einen ähnlichen Befund hat noch M ü l l e r³⁾ unter dem Titel „Lokale aseptische Fettgewebsnekrose nach Ergotin-injektionen“ beschrieben, bei welchen sich eine Geschwulst in der Gegend der Injektionsstelle in dem sehr dicken Panniculus adiposus eingestellt hatte. Beim Einschneiden entleerte sich ein Tassenkopf flüssigen Fettes, welches auf dem Bettuch erstarrte. Müller bezieht diese Nekrose auf den Gefäßkrampf, den das Ergotin herbeiführt.

Nach diesen Beobachtungen müssen wir also neben der Fettgewebsnekrose mit Verseifung und Verkalkung, der „Spaltungsfettgewebsnekrose“ eine andere Form der Fettgewebsnekrose mit Verflüssigung des Fettes (Kolliquationsnekrose) ohne Verseifung unterscheiden.

Im folgenden wenden wir die im Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen auf die Verhältnisse beim Menschen an. Wir haben dabei nicht die Absicht, die Pankreas- und Fettgewebsnekrose nach allen Seiten hin zu betrachten, sondern beschränken uns darauf, die Ätiologie zu erörtern.

Hier muß zuerst das Verhältnis zwischen Pankreashämorrhagie und Pankreasnekrose besprochen werden. Ohne auf das gesamte Gebiet der Verdauung von lebendem Gewebe eingehen zu wollen, begnügen wir uns damit, festzustellen, daß der Pankreassaft unmittelbar oder sehr bald nach dem Austreten Stase und Hämorrhagie macht und zwar nicht durch Verdauung, sondern durch seine Ein-

¹⁾ H a g e m e i s t e r, Beitrag zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Zirkulationsveränderungen. Virch. Arch. Bd. 172, 1903.

²⁾ V o e c k l e r, Zur Kenntnis der retroperitonäalen Lipome. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 98, 1909.

³⁾ M ü l l e r, Lokale aseptische Fettgewebsnekrose durch Ergotin. Münch. Med. Wschr. 1898, Nr. 19.

wirkung auf das Gefäßnervensystem. Ist aber die Unterbrechung des Blutstromes zustande gekommen und bleibt sie bestehen, so verfällt das zugehörige Parenchym der Nekrose, wie überall, wo lebendes Gewebe außer Beziehung zu Blut und Lymphe gesetzt ist. Ob dabei sekundär das Ferment, sofern es Gelegenheit findet aus dem Zymogen in den aktiven Zustand überzugehen, das sequestrierte Gewebe verdaut, ist eine Frage von untergeordneter Bedeutung, deren Beantwortung zurzeit noch nicht möglich ist. Daß eine primäre Nekrose irgend welchen Ursprungs, insbesondere eine primäre Selbstverdauung des Pankreasgewebes vorkommt, halten wir nicht für nachgewiesen.

Pankreasnekrose und Fettgewebsnekrose stimmen darin überein, daß für beide die Stase Vorbedingung ist, dagegen besteht ein Unterschied darin, daß für die Pankreasnekrose eine sekundäre Fermentwirkung nicht nachgewiesen ist, während dieselbe für die Fettgewebsnekrose einwandfrei festgestellt ist.

Es fragt sich nun, wie beim Menschen der Saft aus dem Gangsystem an das Gewebe gelangt und vermittelt der Stase Pankreas- und Fettgewebsnekrose hervorruft.

An erster Stelle ist hier das — in Zerreißung bestehende — Trauma zu nennen, wobei ähnliche Verhältnisse geschaffen werden wie bei der künstlichen Gangfistel, so daß der Pankreassaft ohne weiteres Hämorrhagie und Nekrose erzeugen kann.

Als eine weitere Ursache der Pankreas- und Fettgewebsnekrose wird eine primäre Venenthrombose angegeben. Obwohl man im Tierexperiment die Venenunterbindung mit Erfolg angewandt hat — was nicht überrascht, da sie ja zur allgemeinen Stase führt —, glauben wir, daß beim Menschen die Venenthrombose noch nicht als erste Ursache der Pankreashämorrhagie festgestellt ist. Es dürfte nur unter ganz besonderen, bisher nicht genügend nachgewiesenen Umständen möglich sein, die Thrombose als primär darzutun und sie von der an die kapilläre Stase sich anschließenden oder mit ihr zusammen auftretenden Venenstase und Thrombose zu unterscheiden.

Daß eine vollständige und plötzlich eintretende Sekretstauung im Gangsystem des Pankreas Hämorrhagie und Fettgewebsnekrose erzeugen kann, ist nach den Tierexperimenten als sicher anzusehen. Daß auch beim Menschen, indem sich ein Gallenstein in die Papilla Vateri einklemmt und dadurch auch den Ductus pancreaticus verschließt, Pankreashämorrhagie und Fettgewebsnekrose entstehen kann, wird zwar allgemein als sehr häufig angenommen; indessen hat uns die Durchsicht der Literatur gezeigt, daß die meisten Autoren, auf die man sich beruft, sich damit begnügt haben, Gallensteine in der Gallenblase und in den Gallengängen oberhalb der Mündung des Pankreasganges festzustellen. Es sind nur 3 Fälle bekannt, in denen ein eingeklemmter Stein kurz vor der Mündung des Ductus choledochus gefunden ist, so daß er durch Druck gleichzeitig den Ductus pancreaticus verschließen konnte. Es sind dies die von Busse¹⁾, Opie²⁾ und

¹⁾ Busse, Beitrag zur Lehre von der Nekrose des Fettgewebes und des Pankreas. Arch. f. klin. Chir. Bd. 72, 1904.

²⁾ Opie, zit. nach v. Brunn, Die Pankreas-Fettnekrose. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie Bd. 14, S. 114, 1903.

Simmonds¹⁾ veröffentlichten Fälle. Diese Genese ist also infolge ihrer großen Seltenheit keineswegs geeignet, eine so wichtige und umfangreiche Rolle zu spielen, wie ihr allgemein und insbesondere von Hess²⁾, Pólya³⁾ und Körte⁴⁾ zugewiesen wird. Auch müßte ein Ikterus vorhanden sein und bei der Sektion das Fehlen des freilich beim Menschen nur in 10 % der Fälle vorhandenen zweiten Ausführungsganges des Pankreas (Ductus Santorini) nachgewiesen werden. Diesen Anforderungen genügen nicht einmal die 3 oben genannten Fälle. — Von den Steinen im Pankreasgang gilt aber, daß sie eine chronische Wirkung entfalten und eine chronische interstitielle Pankreatitis hervorrufen, die mit Pankreashämorrhagie und Fettgewebsnekrose nichts zu tun hat.

Ähnlich wie man einen katarrhalischen Ikterus unterscheiden zu können glaubt und ihn ohne genügenden Grund auf eine Schwellung der Schleimhaut in den Gängen und die Verlegung ihrer Lumina durch Schleim zurückführt, so hat man auch für den Pankreasgang eine Verlegung ähnlichen Charakters angenommen, ohne daß dafür Beweise vorliegen. Wir sind der Ansicht, daß in den zweifellos vorkommenden Fällen, wo der Gang vollkommen frei ist und doch im Bereich oder in der Umgebung des unveränderten Pankreas Fettgewebsnekrose (und nicht nur kadaveröse Fettspaltung) nachzuweisen ist, die Ursache des Saftaustritts, sofern diese überhaupt zugrundeliegt, noch nicht aufgeklärt ist.

Eppinger⁵⁾ nimmt an, daß das gestaute Sekret die Drüsenzellen von der Membrana propria losreißt und die aus ihrem Zusammenhang gerissenen Drüsenzellen der verdauenden Kraft des Saftes anheimfallen. Dieser Annahme können wir nach den von uns bestätigten Beobachtungen von Natus⁶⁾ am Pankreas des lebenden Kaninchens nach Unterbindung des Ausführungsganges nicht zustimmen und noch weniger können wir uns vorstellen, daß eine solche Stauung des Sekretes, wie Eppinger will, ohne ein mechanisches Hindernis zustandekommen kann.

Nachdem die Tierexperimente dargetan hatten, daß durch Injektion von Galle, Duodenalinhalt und von Fetten Pankreashämorrhagie und Fettgewebsnekrose erzeugt werden können, hat man eine entsprechende Entstehungsweise auch für den Menschen angenommen. Die Tierversuche, auf die sich diese Hypothese stützt, sind oben auf Grund eigener Beobachtungen gewürdigt worden, hier scheint uns der Schluß geboten, daß etwas Ähnliches, wie der Experimentator mit der Injektion erreicht, beim Menschen nicht vorkommt. Derartige Druckwerte, wie sie im Experiment bei der Injektion angewandt werden und den Saft mit den injizierten Flüssigkeiten zwischen den Drüsenzellen austreten lassen, kommen für den Menschen

¹⁾ Simmonds, Über disseminierte Fettgewebsnekrose bei Cholelithiasis. Münch. med. Wschr. 1902, S. 899.

²⁾ Hess a. a. O.

³⁾ Pólya a. a. O.

⁴⁾ Körte, Beitrag zur chirurgischen Behandlung der Pankreasantzündung nebst Experimenten über Fettgewebsnekrose. Berliner Klin. H. 102, 1896.

⁵⁾ Eppinger, Zur Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrose. Ztschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 2, 1906.

⁶⁾ Natus a. a. O.

nicht in Betracht. Der durch einen Befund noch nicht gestützten Annahme, daß nach Lähmung des Sphinkter der Papilla Vateri Darminhalt in den Pankreasgang hinein gelangen könne und dort das Proferment des Trypsins aktiviere sowie die Wirkung der Lipase verstärke, halten wir die Untersuchungen Strackers¹⁾ entgegen. Dieser hat am Leichendarm nachgewiesen, daß bei Injektionen in den Darm unter einem Drucke, daß die Darmwand endlich zerplatzte, nichts von der injizierten Flüssigkeit in den Ductus pancreaticus eindrang. Stracker legt den Hauptwert auf den schrägen Verlauf des Duktus bei seinem Durchtritt durch die Darmwand; eine Verlaufsrichtung, die auch bei Lähmung des Sphinkter einen sicheren Verschluß bedingt. Sollten zukünftige Beobachtungen dafür Beweismaterial erbringen, daß trotzdem ein Eindringen von Darminhalt in den Pankreasgang vorkommt und Hämorrhagie und Nekrose erzeugt, so würden wir, wie aus unserer Abhandlung genügend hervorgeht, diese Veränderung nicht auf eine primäre Verdauung des Organes, sondern auf eine primäre Stase beziehen.

Blicken wir zurück, so müssen wir sagen, daß es in den weitaus meisten Fällen nicht gelingt, nachzuweisen, wie der Saft die Pankreashämorrhagie, die Pankreas- und Fettgewebsnekrose erzeugt hat. Es sind unseres Erachtens nur zwei Möglichkeiten vorhanden, mit denen man zu rechnen hat, mit einer Parapedese des Saftes oder aber mit einer Hämorrhagie mehr oder minder großen Umfanges als dem primären Ereignis, an das sich erst sekundär der Saftaustritt anschließt. Ob eine Parapedese des Sekretes, wie man sie auch von der Galle angenommen hat, überhaupt vorkommt, ist völlig unbekannt und müssen wir dahingestellt sein lassen²⁾. Bestimmt können wir aber damit rechnen, daß eine primäre kapilläre Blutung wie an beliebigen anderen Orten so auch im Pankreas vorkommt. Es fragt sich nun, wie die Entstehung der Blutung zu deuten ist. Wir haben eingangs betont, daß die Diapedesisblutungen ausschließlich vom Nervensystem der Blutbahn abhängen, mithin kommt auch für die Pankreashämorrhagie diese Genese allein in Betracht. Von diesem Standpunkte aus wollen wir jetzt die in der Literatur veröffentlichten Fälle summarisch besprechen und die Ursachen zu finden versuchen, durch deren Einwirkung auf das Nervensystem die kapillären Blutungen im Pankreas herbeigeführt werden.

An erster Stelle ist das Trauma zu nennen, und zwar verstehen wir an dieser Stelle das Trauma, das nicht eine Zerreißen des Pankreasgewebes und seiner Gefäße bewirkt, sondern nur eine mechanische Reizung auf das Gefäßnervensystem ausübt, so daß Diapedesisblutungen zustande kommen. Wir haben oben selbst Versuche angeführt, die diese Entstehungsweise zu illustrieren geeignet sind.

¹⁾ Stracker, Die Plica longitudinalis duodeni beim Menschen und bei Tieren. Sitzungsber. d. math.-naturwiss. Klasse d. Kais. Akad. d. Wiss. zu Wien 118. Bd., Abt. III, Jhg. 1909.

²⁾ Vielleicht kann hierfür die interessante Erfahrung A. Biedls Wert gewinnen, der nach Unterbindung des Ductus thoracicus „eine vom Pankreas ausgehende“ Fettgewebsnekrose beim Hunde festgestellt hat (Arthur Biedl, Über eine neue Form des experimentellen Diabetes. Ztbl. f. Physiol. 12. Bd., 1898). — Auch die Fettgewebsnekrose im Pankreas und in seiner Umgebung, die nach Tod infolge von Mitralstenose beobachtet worden ist, könnte hierher gehören.

Ist dies eine direkte Wirkung eines Traumas, so kommt außerdem eine indirekte in Betracht, indem bekanntlich auch an Orten, welche von der Stelle der Gewalteinwirkung entfernt liegen, Blutungen auftreten können, die mit Recht als reflektorische aufgefaßt werden. So dürften auch die Fälle zu erklären sein, wo die Einklemmung eines Gallensteines oder eine Operation im oberen Teile der Bauchhöhle eine Pankreashämorrhagie herbeiführte.

Ebenfalls vom Nervensystem abhängig sind Blutungen, wie sie durch Giftwirkung zustande kommen; Gifte, die den allgemeinen Blutdruck durch Vermittlung der Medulla oblongata herabzusetzen vermögen, können ihn an bestimmten Stellen der Peripherie z. B. im Pankreas aufheben. Ähnliches gilt von dem Einfluß schwerer Blutverluste; hier denken wir an die zahlreichen Fälle von Pankreashämorrhagie mit Fettgewebsnekrose nach großen Blutverlusten bei der Geburt.

Es fragt sich weiter, wie die Fettleibigkeit, insbesondere die durch Alkoholismus bedingte, welche so häufig in Zusammenhang mit der Pankreashämorrhagie gebracht wird, von unserm Standpunkte aus aufzufassen ist. Aus unseren Beobachtungen, welche auch in diesem Punkte die Natuschen Resultate bestätigen, ist regelmäßig hervorgegangen, daß Kapillaren, die im Fettgewebe liegen, langsamer durchströmt sind und leichter und früher zur Stase zu bringen sind als die der Pankreasdrüse angehörigen Kapillaren; ihre Erregbarkeit steht also schon physiologischerweise auf einer niedrigeren Stufe als die der Drüsenkapillaren. Es ist ferner bekannt, daß bei der Lipomatose des Pankreas die Drüsenschläuche atrophisch sind und ihre Epithelzellen Fetttropfen enthalten; hieraus darf geschlossen werden, daß diese Zellen zu einem langsam strömenden Blut in Beziehung stehen, d. h. daß die Kapillaren, welche die Drüsen versorgen, bei der Lipomatose in einer ähnlichen Beziehung zum Nervensystem stehen wie die Kapillaren des Fettgewebes. Da aber die Fettleibigkeit und der ihr zukommende Strömungscharakter etwas Dauerhaftes ist, so muß hier wie in den anderen Fällen herabgesetzter Erregbarkeit noch ein Reiz hinzukommen, der im konkreten Falle die Stase und die Blutung auslöst. In einer großen Zahl der Fälle dürfte es nicht möglich sein, diesen auslösenden Reiz, der bei dem schon herabgesetzten Erregungszustand des Nervensystems gering sein kann, zu ermitteln. Doch möchten wir in diesem Zusammenhang nachdrücklich darauf hinweisen, daß in vielen Mitteilungen über Pankreashämorrhagie und Fettgewebsnekrose der Anfang der Erkrankung in die Zeit der Verdauung, insbesondere einer übermäßig großen Mahlzeit, gefallen ist. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die starken Reize, wie sie vom Magen und vom Darm nach der Nahrungsaufnahme dem Pankreas übermittelt werden, bei der Entstehung eine Rolle spielen.

Ähnliche Erwägungen, wie sie hier für die pankreatische und peripankreatische Stase und Hämorrhagie angestellt sind, treffen auch für die an beliebigen anderen Stellen des Körpers auftretende und, wie wir gesehen haben, zuweilen ebenfalls zur Fettgewebsnekrose führende Blutung zu.
