

I.

Über Pankreasvergiftung.

(Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Turin¹⁾.)

Von

Dr. Leone Lattes.

(Hierzu 6 Kurven.)

Einleitung.

Unter „Pankreasvergiftung“ versteht man nach den Untersuchungen von v. Bergmann und Guleke jene eigenartig zusammengesetzte Krankheit, welche beim Menschen spontan, bei Tieren experimentell im Verlauf bestimmter akuter Pankreasveränderungen auftritt.

Der Tod erfolgt dabei nicht durch Aufhören der Pankreastätigkeit, um ihn herbeizuführen, genügt schon die Nekrose eines Stückes der Drüse, die Implantation eines Stückes von einem anderen organismusfremden Pankreas in die Bauchhöhle oder die Einspritzung von Pankreassaft. Andererseits zeigt der stürmische Verlauf, das gewöhnliche Fehlen typischer Symptome, wie sie bei vollständiger Ausschaltung der Pankreastätigkeit sich einstellen (Glykosurie usw.), daß es sich um etwas anderes als das bloße Ausbleiben der Funktion handelt.

Die eigenartige Veränderung der Drüse darf nicht als Folge einfacher Autolyse betrachtet werden, sondern sie ist abhängig von dem Fermentgehalt; es gelingt daher nicht, durch Nekrose oder durch Implantation eines fremden Organstückes einen ähnlichen Symptomenkomplex hervorzurufen.

Eine gewisse Zahl von Pankreaserkrankungen verläuft beim Menschen spontan oder traumatisch stürmisch zum Tode mit genau denselben Symptomen und pathologisch-anatomischen Befunden wie bei der experimentellen Pankreasvergiftung, d. h. unabhängig von Blutung und Infektion. Diese Fälle kommen selten dem Chirurgen zu Gesicht, wegen der Schwere der Krankheit laufen sie zu schnell ab, desto mehr beschäftigen sie den Pathologen und Gerichtsarzt. Der Sachverständigenarzt hat dagegen wieder Nutzen durch die genaue Kenntnis des Vorganges, durch den der Tod bei bestimmter Pankreasveränderung hervorgerufen wird, eine Aufgabe, die in einigen speziellen Arbeiten von Reubold, Kratzer, Ipsen, Dittrich, Wolff, Nobiling, Shaw, Dreesmann,

¹⁾ Übersetzt von Dr. C. Davidsohn.

Roosen-Runge, Wagner behandelt worden ist. Reubold bezweifelt, daß Pankreasblutungen den Tod herbeiführen können, er fand sie nämlich gelegentlich in Fällen, wo der Tod eine andere Veranlassung hatte, besonders bei Zirkulationsstörungen.

Nobiling und Ipsen bestätigen, daß Pankreasblutungen bei lokalen und allgemeinen Verletzungen, bei Asphyxie und Vergiftungen häufig zu finden sind. Für den Sachverständigen würde als erste Aufgabe die Frage zu entscheiden sein, kann eine Pankreasblutung als Todesursache angesehen werden. Sie wurde nach den ersten Beobachtungen von Zenker, durch Ipsen bei einem Fötus beantwortet, ferner durch Dittrich, Kollmann, Shaw, Wolff, Draper, Rehm usw. Diese Fälle sind schlecht mit der alten Zenker'schen Anschauung zu erklären, nach welcher der Tod bei Pankreasblutung infolge Reizung des Plexus solaris durch reflektorische Herzlähmung eintritt, mangels einer besseren Theorie ist man bis heute immer wieder darauf zurückgekommen.

Das Fehlen von objektiven Zeichen für diesen Vorgang erlaubt Todesfälle ziemlich verschiedener Art auf das Pankreas zu beziehen. Daher kommt eine ständige Unsicherheit im Urteil des Sachverständigen, die mit Recht von Kratter beklagt wird. Viel besser wird der Zusammenhang zwischen einer bestimmten Pankreasveränderung und dem tödlichen Ausgang der Erkrankung durch die neue Theorie der Pankreasvergiftung erklärt, vorausgesetzt, daß sich die Umstände, die dazu führen, erkennen lassen und die Symptome sie bestätigen. Trotzdem herrscht darüber eine große Unsicherheit, besonders abweichende Urteile bestehen über die Bedingungen, unter welchen die Vergiftung auftreten kann.

Während die neuesten Arbeiten (V. Biondi, Lenoir) dem Erguß von Pankreassekret in die Bauchhöhle große Bedeutung beimessen, zeigen die experimentellen Untersuchungen seine relative Unschädlichkeit. Um den Tod zu verursachen, gehören noch andere Momente, die sich bis jetzt schwer bewerten lassen, vielleicht unabhängig von der Verletzung selbst, ohne welche aber die tödliche Vergiftung nicht plötzlich hinzukommen würde. Daß begleitende Umstände eine Rolle spielen, ergeben die übereinstimmenden Urteile aller Forscher, daß die Pankreasveränderungen, wenn sie während der Verdauung entstehen, viel gefährlicher sind, auch unabhängig von Blutungen.

Einige wenige Krankengeschichten verschiedener Forscher mögen, verglichen mit den Experimenten von Pankreasvergiftung, die vollständige Übereinstimmung zwischen beiden zeigen.

Krankengeschichten.

Fall Dehio-Thoma, 1885. 23 jähriger Mann, Alkoholiker, erkrankt nach einer Ausschweifung, stirbt nach wenigen Tagen. In der Bauchhöhle findet sich eine reichliche Menge bräunlicher Flüssigkeit, in der spärliche Fibrinflocken schwimmen. Lebhaftes Rötung des Bauchfells. Sehr reichlich und diffus Fettgewebsnekrose. Ekchymosen im Omentum. Pankreas überall blutig infiltriert, ebenso das nebenliegende Bindegewebe. Das Caput sieht wie ein Blutgerinnsel aus. Pfortaderthrombose. Schleimhautblutungen im Mund und Duodenum. Blutungen im Perikard.

Fall Gade, 1892. 35 jährige Frau erkrankt plötzlich mit peritonitischen Symptomen. Der Tod tritt nach 3 Tagen rasch ein. In der Bauchhöhle 1 l sanguinolenter Flüssigkeit. Disseminierte Fettgewebsnekrosen. Ausgebreitete Blutungen in zwei Dritteln des Pankreas. Blutflecken im Gewebe neben dem Pankreas und neben den Nieren. Ruptur einer Arteria pancreatica infolge diffuser Atheromatose.

Fall Jung-Rosenbach, 1895. 27 jähriger Mann. Plötzlich stürmischer Beginn der Krankheit mit peritonitischer Erscheinung. Laparotomie nach 3 Tagen. Im Bauchfell reichlich bräunliche Flüssigkeit. Peritoneum entzündet, ohne Fibrinbelag. Reichlich Fettgewebsnekrosen. Tod nach 2 Tagen. Außer dem Erwähnten fanden sich noch ausgedehnte anämische und hämorrhagische Nekrosen im Pankreas.

Fall Laup, 1895. 32 jähriger Mann erkrankt stürmisch mit peritonitischen Symptomen. Kollaps und Delirien. Tod nach 5 Tagen. Diffuse Fettgewebsnekrosen in der Bauchhöhle, starke Rötung und Blutungen im Peritoneum. Hämorrhagische Infiltration und Nekrose des größten Teils des Pankreas. Fettsucht.

Fall Bonsdorff, 1895. 26 jähriger Mann. Plötzlicher Beginn, peritonitische Symptome. Laparotomie, starker blutig gefärbter Aszites. Diffuse Fettgewebsnekrose. Tod nach $3\frac{1}{2}$ Tagen. Fast vollständige Nekrose des Pankreas. Blutungen im Netz.

Fall Stadelmann-Benda, 1896. 23 jährige Frau. Krankheit beginnt stürmisch mit peritonitischer Reizung. Depression, Zyanose, Kollaps. Tod nach 7 Tagen. Sehr verbreitete Fettgewebsnekrose, Rötung des Bauchfells. Einige hämorrhagische Infarkte und diffuse Nekrose im Pankreas.

Fall Quensel, 1897. 52 jähriger Mann. Stürmischer Beginn der Krankheit mit Peritonitis. Operation. Außer Fettgewebsnekrose keine Veränderungen zu sehen. Tod nach 2 Tagen. Diffuse Fettgewebsnekrose; Blutungen und Nekrose im Pankreas. Rötung und Blutungen im Omentum, ausgedehnte Arteriosklerose.

Fall König-Franke, 1898. 30 jährige Frau. Stürmischer Beginn der Krankheit mit Peritonitis. Operation. Geringe Menge heller gelbbrauner Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Serosa gerötet, diffuse Fettgewebsnekrose. Tod am folgenden Tage. Außer dem bereits Gesehenen fand sich im mittleren Teil des Pankreas Nekrose mit Blutung, Thrombose der Vena pancreaticoduodenalis, von einer Vena epiploica ausgehend.

Fall Halstedt-Opié, 1901. 48 jähriger Mann. Starke Schmerzen im Epigastrium. Operation am 9. Tage. Pankreas von Blut durchsetzt, zahlreiche Nekrosen im Fettgewebe, blutiger Aszites. Drainage. Tod nach 23 Stunden. Sektion: Öffnung der Papilla Vateri im Duodenum durch einen Stein verschlossen. Pankreasgänge gallig gefärbt; Pancreatitis haemorrhagica.

Fall Kirste, 1902. 50 jähriger Mann. Die Krankheit beginnt ohne Vorzeichen mit sehr starken Leibschmerzen, Erbrechen, Aufstoßen und Schwäche. Temperatur normal, Puls klein und schnell. Der Tod tritt nach 20 Stunden ein. Im Abdomen $\frac{1}{2}$ l blutig gefärbter Flüssigkeit, Entzündung des Bauchfells. Nekrotische Infarzierung mit Blutungen von mehr als einem Drittel des Pankreas.

Fall Körte, Nr. 37, 1911. 46 jähriger Mann, Alkoholiker. Krankheitsbeginn plötzlich mit Bauchschmerzen, Erbrechen, Aufstoßen, Unruhe, Zittern. Tod nach 3 Tagen. Sektion: Pancreatitis haemorrhagica, Fettgewebsnekrose, Peritonitis serosa et haemorrhagica, Myokarditis.

Fall Körte, Nr. 39. 40 jährige Frau, hatte Gallenkolik. Krankheitsbeginn plötzlich mit Erbrechen und starken Leibschmerzen. Puls schnell, Temperatur subnormal, fortschreitende Depression, Tod nach 2 Tagen. Sektion: Pancreatitis haemorrhagica mit Nekrosen, ausgedehnte Fettgewebsnekrose bis ins Mediastinum anticum. Peritonitis haemorrhagica. Cholelithiasis, Cholecystitis chronica.

Viele andere Fälle ließen sich noch aufzählen, ich habe nur einige typische ausgewählt.

Von den nun folgenden traumatischen Fällen, die alle in den speziellen Monographien von Körte, Truhart usw. zu finden sind, wähle ich wiederum nur wenige typische aus, dabei nehme ich Rücksicht auf möglichste Verschiedenheit der Verletzungen.

Fall Jaun. 50 jähriger Mann, durch Fußtritte verletzt, wird mit Hilfe anderer in sein etwa eine Meile weit gelegenes Haus gebracht. Ins Krankenhaus geschafft, stirbt er 18 Stunden später. Die Bauchhöhle enthielt etwa 6 Unzen blutig gefärbte Flüssigkeit, das Bauchfell war fleckweise stark entzündet. Das Pankreas war vertikal in der Mitte zerrissen, ein Koagulum lag auf der Wunde. Das Parenchym war blutig gesprenkelt. (Die weit zurückliegende Zeit dieser Beobachtung — 1855 — erklärt, daß im Sektionsprotokoll die Fettgewebsnekrosen nicht erwähnt sind.)

Fall Sonnenburg-Sarfert, 1887. 39 jähriger Alkoholiker, mehrere Jahre magenleidend. Nach Heben einer Last fühlt er plötzlich starke Schmerzen im linken Hypochondrium Übelkeit, Würgen und Erbrechen. In der Nacht erneutes Erbrechen. Aufstoßen. Depression höchsten Grades. Puls klein, schnell, Temperatur normal. Diagnose: Darmverschluß. Operation 2 Tage darauf. Laparotomie läßt aus der Bauchhöhle eine beträchtliche Menge blutig gefärbter Flüssigkeit austreten. Plötzlicher Tod nach der Operation. Sektion 2 Stunden darauf. Reichliche Fettgewebsnekrosen am Darm, Mesenterium, Netz, Zwerchfell, Peritoneum parietale. Pankreas aufs doppelte vergrößert, in eine blutig infiltrierte Masse verwandelt, milzartig aussehend. Blutige Fleckung des Duodenum. Arteriosklerose der große Gefäße.

Fall Leith, 1895. 4 jähriger Knabe erhielt einen Huftritt gegen das Epigastrium, fiel zur Erde. Kein sofortiges Zeichen einer lokalen Erkrankung. Allmähliche Verschlechterung, Gefühl der Schwere in einem Arm. Im Krankenhaus wurde ein Bruch des linken Humerus festgestellt. Nach und nach stellten sich jedoch so schwere Anzeichen einer abdominalen Erkrankung ein, daß 10 Stunden nach der Verletzung der Tod eintrat. Bei der Sektion fand sich in der Bauchhöhle $\frac{1}{2}$ l klarer dunkelbrauner Flüssigkeit. Peritoneum entzündet. Unter dem Mesocolon transversum ein wenig gelbliche Flüssigkeit mit weißlichen Klumpen, die geronnener Milch ähnelten. Der Darm war im dritten Duodenalteile zerrissen. Geringe Blutung. Vertikaler Riß im mittleren Teil des Pankreas, nach oben vollständig, nach unten partiell. Milzgefäße nicht verletzt. Geringe retroperitoneale Blutung. Leber und Nieren sehr blaß.

Fall Simmonds, 1896. Ein Mann erlitt einen Schuß mit einem Gewehr links am Thorax zwischen 6. und 7. Rippe. Peritonitische Symptome. Laparotomie. Geringe Blutung in der Bauchhöhle an der Wurzel des Mesenteriums. Massenligatur. Kollaps. Tod nach 48 Stunden. In der Bauchhöhle reichlich blutige trübe Flüssigkeit. Der Schußkanal ging durch das Zwerchfell und Pankreas und endete in der Niere, nachdem die Milzvene verletzt war.

Fall Schmidt, 1908. 43 jähriger Mann wurde zwischen zwei Eisenbahnwaggons geklemmt. Peritonitis. Tod nach 58 Stunden. In der Bauchhöhle serös-blutige Flüssigkeit. Aufgetriebene Darmschlingen, Bauchfell ein wenig entzündet. Ausgedehnte Fettgewebsnekrose. Fast vollständige Zerreißung des Pankreas in der Mitte nebst Zerreißung des Ganges. Oberfläche der Rißwunde schwärzlich verfärbt. Blutungen im Schwanz des Pankreas und umliegenden Fettgewebe. Niereninfarkte, Thrombose der Nierenvenen. Rippenbrüche.

Fall Schneider, 1905. 18 jähriger Bursche, erhielt einen Stoß gegen die Magengrube. Peritonitische Symptome veranlaßten die Laparotomie. Riß im Ligamentum hepatogastricum. Entfernung der Koagula. Querriß im Kopf des Pankreas mit Nekrose der Ränder. Ligatur, Tamponade, Drainage. Die Symptome bleiben weiter bestehen. Tod $4\frac{1}{2}$ Tage nach der Verletzung. Im Abdomen wenig sanguinolente Flüssigkeit, Ausdehnung der miteinander verklebten Darmschlingen. Riß im Pankreas, reichliche Fettgewebsnekrosen in weitem Umfang.

Fall Heinecke, 1907. 36 jähriger Mann, kam unter einen Lastwagen zu liegen. Sofort Zeichen einer Peritonitis. Operation nach 2 Tagen. Gefährlicher Zustand. Wenig Blut in der

Bauchhöhle, Darmschlingen gedehnt und entzündet. Einige Risse im Mesenterium werden genäht. Andere Verletzungen sind nicht zu sehen. Tod im Kollaps nach wenigen Stunden. Bei der Sektion fand sich: mehrere Rippen gebrochen, Blut in der linken Pleurahöhle. Hämatom der Bursa omentalis. Pankreas in der Mitte total zerrissen, Milzgefäße unverletzt. Schmutzig graue Färbung der Ränder, sie sehen wie verdaut aus. Reichliche diffuse Fettgewebsnekrosen.

Einige unter vielen ausgewählte Beispiele von Tierexperimenten zeigen deren vollständige Gleichheit mit den menschlichen Fällen.

Hund 40, Guleke. 19 Pfund schwer, erhält ein in mehrere Stücke zerschnittenes Pankreas in die Bauchhöhle. Am folgenden Tage wiederholtes Erbrechen, starke Depression. Zusehends verschlechtert sich der Zustand, der Tod tritt 17½ Stunden nach der Operation ein. Bei der Sektion finden sich 100 ccm trüber serös-blutiger Flüssigkeit in der Bauchhöhle, die eingeführten Pankreasstücke hängen in Auflösung begriffen teils am Netz, teils an den Darmschlingen. Ringsum Fettgewebsnekrosen, Netz ganz zerstört, blutig infiltriert, brandig. Ähnlich verhalten sich die Schlingen, an denen Pankreasstücke kleben. Auch in der Umgebung dieser Stellen ist der Darm noch stark entzündet, dagegen sind die vom Pankreas bzw. dem Sekret unberührten Darmschlingen unversehrt und reaktionslos. Im Pankreas viele Fettgewebsnekrosen; mikroskopisch sieht man jedoch nur eine verminderte Färbbarkeit der Epithelzellenkerne und Trübung des Protoplasma.

Hund 2, Hess. Großer gelber Hund. 4 ccm steriles Öl wird in den Ductus pancreaticus während der Höhe der Verdauung eingespritzt. Ligatur und Durchschneidung. Krämpfe in der Nacht. Tod nach 12 Stunden. Sektion; rötlicher Aszites. Im Pankreas zahlreiche runde, gelbliche nekrotische Herde mit rotem Hof. Wenig Stellen mit Fettgewebsnekrose am Pankreas und in der Umgebung, besonders am Netz. Keine Blutung im Pankreas.

Hund 83, Polya. 4½ kg, während der Verdauung Injektion von 1 ccm Darmsekret in den Hauptgang. Tod nach 24 Stunden. Pankreas vergrößert, zwei linsengroße Blutungen. Zahlreiche Blutungen und Fettgewebsnekrosen im großen Netz, Mesenterium und am Dünndarm. Trübe blutige Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

Hund 21, Polya. Kleiner, männlicher. Injektion von 8 ccm frischen Trypsins Merck in 2 prozentiger Lösung in den Hauptgang. Hund ohne Nahrung, Chylusgänge leer. Blutung beim Einstich. Tod nach 24 Stunden. Pankreas hämorrhagisch geschwollen. Zahlreiche Fettgewebsnekrosen im Netz, epigastrischen Gewebe, am Duodenum, Mesenterium, teilweise zusammenfließend. Einige kleine Herde im retroperitonealen Gewebe, an der Facies thoracica des Zwerchfells, am Perikard, viele kleine Herde subpleural, 200 ccm fleischaftähnliche Flüssigkeit in der Bauchhöhle, die Serosa des Duodenums und einer ihm adhärennten Darmschlinge sieht wie erodiert aus.

Hund 3, Guleke. Laparotomie. Ligatur der Arteria pancreatico-duodenalis superior an ihrer Teilungsstelle. Injektion von 5 ccm sterilen Öls. Vene unverletzt. Naht. Am folgenden Tage liegt der Hund ohne jede Bewegung, stirbt während der folgenden Nacht. Sektion: im Abdomen etwa 150 ccm blutig-seröses Exsudat. Im Netz und Mesenterium zahlreiche Fettgewebsnekrosen, besonders neben der Pars verticalis des Pankreas. Dieses ist schwärzlich, brandig auf 8 cm von der Eintrittsstelle der Arteria pancreatica superior an. Das umliegende Fettgewebe ist vollständig nekrotisch. Der mehr nach abwärts gehende und der horizontale Teil ohne Veränderung. Duodenum an den dem nekrotischen Pankreas anliegenden Stellen brandig.

Hund 100, Guleke. Präparation der Papilla longitudinalis duodeni, Fistel intraperitoneal nach Hervorziehen der Duodenalschleimhaut. Tod 6 Tage später. Im Abdomen 400 ccm klarer sanguinolenter Flüssigkeit. Bauchfell glänzend, stark gerötet. Diffus Ekchymosen. Viele Fettgewebsnekrosen. Duodenum an der fixierten Stelle leicht verdaut. Nekrotische Stellen in der Leber, Hyperämie und Blutungen in den Nieren.

Viele andere Experimente könnte ich noch anführen, da der Tod von den

verschiedenen Forschern noch vielfach auf andere Weise herbeigeführt worden ist. Außer durch Einlegen von Pankreasstücken in die Bauchhöhle kommt dasselbe Resultat zustande durch künstliche Ischämie (Blume, Oser, Milisch, Lewit, Wulf), durch Einspritzung verschiedener Substanzen in den Duktus [Öl (Oser, Hess, Guleke, Eppinger), Galle (Guleke, Flexner, Opie, Oser, Polya), Salzsäure und Darmsekret (Hlava, Flexner und Pearce, Hildebrand, Rosenbach), Darmsekret und aktiver Pankreassaft, käufliches Trypsin, Kalzium und Natriumchlorid (Polya), Papain (Carnot), Adrenalin (Rosenbach), Zinkchlorid (Thirolloix, Oser), Salpetersäure, Chromsäure, Formalin, Soda (Flexner)] oder in die Gefäße (Luft, Paraffin, Wachs, Lykopodium, Öl — Panum, Lépine, Bunge, Guleke), durch Abbinden aller Pankreasgänge während der Verdauung (Hess), durch Massenligatur und grobe Verletzungen des Pankreas (Katz und Winkler).

Besonders ist die schon von Guleke angegebene Tatsache wegen ihrer hohen theoretischen Bedeutung zu beachten, daß der Austritt von Pankreassaft in die Bauchhöhle sowohl infolge von intraperitonealen Fisteln wie auch nach Einspritzung von außen, schon denselben Effekt nach sich zieht.

So wird also wohl mit Recht die Pankreasvergiftung der Wirkung des in der Drüse enthaltenen Sekretes zugeschrieben.

Auf Grund der Experimente und der von mir in einer früheren Arbeit niedergelegten kritischen Beobachtungen ist zu folgern, daß nicht der Saft an sich diese ungeheure Giftwirkung hervorrufen kann, sondern daß er sie erst in Zusammenhang mit dem Darmsekret erwirbt.

Die Annahme, daß durch die Fettspaltung durch Steapsin unter der Form typischer Fettgewebsnekrosen vielleicht die typische Vergiftung zustande kommt, hat schon der Entdecker der Fettgewebsnekrose, Balser, warm befürwortet, er erhielt durch zahlreiche Kliniker Unterstützung, welche den Nekrosen den größten Einfluß zuerteilen und sie für die Ursache der Pankreasveränderungen halten (Ponfick und andere). Die Zeit hat dieser Anschauung Gerechtigkeit widerfahren lassen und trotz der Tierexperimente bestehen auch heute noch (vgl. die Arbeiten von Hess), wenn auch unter anderer Form, eine Menge von Gründen und Tatsachen, um sie zu widerlegen. Um anderes zu übergehen, will ich nur einige fundamentale Tatsachen, die von anderen Forschern und von mir selbst beobachtet sind, hier anführen:

1. Das Vorhandensein beträchtlicher Mengen Flüssigkeit in der Bauchhöhle von Fett und Stärke lösendem Pankreassekret reicht aus zur Erzeugung vieler weitverbreiteter Fettgewebsnekrosen, aber nicht, um irgendein Symptom der Vergiftung hervorzurufen.

2. Ein Sekret, das seiner fettspaltenden Eigenschaft beraubt ist, dagegen mit Darmsaft versetzt ist, bringt typische Vergiftung hervor bei vollständigem Fehlen der Fettgewebsnekrosen.

Die Unschädlichkeit des reinen Pankreassekrets ist jedoch kein Beweis gegen die fermentative Theorie der Pankreasvergiftung, weil bei Anwesenheit kleiner Mengen anderer Substanzen, die an sich unschädlich sind (Darmsaft), ihm eine starke Giftigkeit verliehen wird. Die Hinzufügung von Darmsaft zum Pankreassekret ändert zugleich stark dessen proteolytische Eigenschaften in jedem Fall, während nach der bisher geltenden chemisch-physiologischen Lehre, die sich hauptsächlich auf die Beobachtungen von Delezenne und seiner Schule stützte, im reinen Pankreassekret nur das Trypsinogen vorhanden wäre, dieses Proferment würde erst durch den Darmsaft in Trypsin umgewandelt. Wenn man als Prüfstein nur das Phänomen der Auflösung des koagulierten Eiereiweißes benutzt, dann kommt dem reinen Sekret in der Tat keine proteolytische Kraft zu, diese Kraft entsteht erst später bei der Aktivierung mit sogenannter Enterokinase oder mit Kinasen anderer Herkunft.

Es konnte die Giftwirkung des Pankreassekrets also an das Vorhandensein von Trypsin gebunden sein, vielleicht stellt sogar das Trypsin selbst das toxische Agens dar. Zur Aufklärung der Pathogenese der Pankreasvergiftung habe ich daher mehrere Versuche angestellt, von denen einige, die sich auf die Wirkung des durch Darmsaft aktivierten Pankreassekrets beziehen, schon veröffentlicht sind. Die Schlußfolgerungen, die ich daraus gezogen habe, müssen aber geändert werden, wie aus den folgenden Ausführungen zu sehen ist, weil neue jüngst erst beobachtete Tatsachen und die letzten Versuche, die mit noch anderen Substanzen das Trypsinogen in Trypsin umgewandelt haben, die Erklärung für die bisher ausgeführten Experimente stark erschüttert haben.

Im folgenden will ich die Beziehungen zeigen, die zwischen dem Auftreten der Giftwirkung des Pankreassekrets und den Änderungen seiner proteolytischen Eigenschaft unter dem Einfluß verschiedener bisher für aktivierend gehaltenen Substanzen bestehen. Dann will ich auf Grund der so erworbenen Resultate versuchen, die Pathogenese der Pankreasvergiftung zu erklären, welche beim Menschen spontan oder nach einem Trauma ebenso wie im Tierexperiment nach verschiedenen Eingriffen auftritt, und schließlich werde ich alle möglichen pathologisch-anatomisch und forensisch anwendbaren Schlüsse daraus ziehen.

Experimente mit Darmsaft.

Nach den Mitteilungen von Lombroso (1903), Roger und Garnier (1905), Falloise (1907), Cybulski und Tartsehanow (1907), Roger und Garnier (1908), Fleig (1908), Seidel (1909), Kirchheim (1911) folgt, daß die Einspritzung von mit Darmsaft gemischtem Pankreassekret in die Bauchhöhle oder in eine Vene sehr schwere Zustände und den Tod der Tiere verursacht, während die Injektion inaktiven Sekretes fast ohne jeden Schaden verläuft.

Dagegen versichern Schittenhelm und Weichardt (1911), daß die Einspritzung sehr großer Mengen aktivierten Sekrets in die Vene ohne

Störung ertragen wurde. Auch Fragoni und Stradiotti (1909) sahen keine Krankheitssymptome nach Einspritzung von aktivem Sekret in die Bauchhöhle. Die Forscher geben keine genaue Auskunft, worin die „Aktivität“ besteht.

Vollständig gegenüber stehen sich die Anschauungen der Forscher, welche dem proteolytischen Trypsin die allgemeine Giftwirkung zuschreiben (Lombroso, Roger und Garnier, Kirchheim), und der anderen, welche an keine Beziehung dieser beiden Vorgänge glauben (v. Bergmann, Guleke, Fleig). Bei der großen Wichtigkeit dieser Frage in bezug auf das Eintreten des Todes nach Pankreasverletzungen habe ich eine Reihe von Experimenten, die schon anderswo veröffentlicht sind, angestellt, darauf werde ich zurückkommen, um direkt die Beziehungen zwischen der im Reagensglase dargestellten Aktivität und der allgemeinen Giftwirkung des Pankreassekrets klarzustellen. Zu diesen Versuchen benutzte ich ausschließlich reinen Pankreassaft, der von einem Hunde mit künstlicher Pankreasfistel geliefert wurde in der von mir an anderer Stelle beschriebenen dauernden Weise.

Auf koaguliertes Eiweiß war das Sekret fast stets wirkungslos; einige Male waren, ohne daß ich den Grund genau feststellen konnte, vielleicht war Zelldetritus vorhanden, ganz leichte proteolytische Vorgänge wahrzunehmen (an Mettschen Röhren nach 24 stündigem Stehen im Thermostaten). Wie dem auch sei, für meine Versuche brauchte ich inaktiven Saft, die Inaktivität wurde geprüft und bei Beginn des Experiments nochmals festgestellt.

Als aktiven Saft benutzte ich spontan aktive Sekrete oder künstlich durch Stücke von mazerierter Duodenalschleimhaut aktivierte Sekrete. Ich erhielt sie von nach Vella operierten Hunden mit Darmfistel, der Saft floß ab durch Reizung der Schleimhaut mit gelöster verdünnter Salzsäure oder mechanischer Anregung.

Von dem Pankreassekret war natürlich die proteolytische Kraft vorher mit Mettschen Röhren geprüft worden, außerdem die fettspaltende Kraft; 24 Stunden im Thermostaten gehaltene Mischung von 2 cem Öl, um die Süßstoffe auszuscheiden, mit 1 cem Sekret: die freigewordene Säure wurde so angezeigt. Von den Kinasen wurde die Kraft mittels inaktiven Pankreassaftes geprüft.

Versuche mit reinem Sekret.

Nr. 16. 7. Dezember. Hund, 1,4 kg schwer, erhält 7 cem inaktives Pankreassekret in die Bauchhöhle gespritzt; Fettlösung 26,6 cem bei $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge. Kein Krankheitssymptom. Das Tier fraß zuerst wenig, kein Erbrechen; es ist frisch und frißt.

10. Dezember. Probeparotomie: diffuse punktförmige Fettgewebsnekrose. Gutes Verhalten.

Nr. 17. 16. Dezember. Hund, 20,5 kg schwer, 103 cem inaktiven Sekrets intraperitoneal eingespritzt. Fettlösung 27 cem bei $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge. Wie der vorhergehende.

19. Dezember. Bei vollständigem Wohlbefinden wird der Hund getötet. Wenige nekrotische Herde am Mesenterium und Netz, Opazität gering, hyperämischer Hof.

Zwei andere Experimente mit etwa 5 cem pro Kilogramm Hund mit nicht eiweißlösendem, aber stark fettspaltendem Sekret ergaben die gleichen Resultate wie die vorher angeführten.

Versuche mit aktiviertem und fettspaltendem Sekret.

Nr. 8. 5. November. Hund, 6,2 kg schwer, 27 ccm Sekret aus Pawlow'scher Fistel intraperitoneal eingespritzt, Eiweißverdauung in der Mett'schen Röhre, Fettlösung = 7 ccm $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge. Symptome sofort auftretend: wiederholtes Erbrechen mit starker Anstrengung, Jammern, Paresen in falscher Stellung, allgemeine Kontrakturen, darauf Apathie und Abgeschlagenheit. Tod nach 12 Stunden. In der Bauchhöhle 77 ccm klarer, stark blutiggefärbter Flüssigkeit, unregelmäßige Rötung und Gefäßfüllung des Bauchfells, ausgedehnte zahlreiche Herde von Fettgewebnekrosen, Blutstauung und Blutungen in den Nieren.

Nr. 12. 2. November. Hund, 5 kg schwer, Einspritzung von 25,5 ccm des gleichen Sekretes. Gleiche Symptome. Tod nach 9 Stunden. Gleicher pathologisch-anatomischer Befund bei 35 ccm dunkelroter klarer Flüssigkeit in der Bauchhöhle.

Nr. 9. 18. Oktober. Hund, 3 kg schwer, Einspritzung von demselben Sekret. Fettlösung = 13 ccm $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge. Gleiche Symptome, Tod nach 30 Stunden. In der Bauchhöhle 4—5 ccm rötlich gelber, kaum getrüberter Flüssigkeit, Hyperämie fleckweise, unregelmäßig mit sehr zartem Fibrinbelag und diffusen zahlreichen Fettgewebnekrosen.

Nr. 14. 30. November. Fetter Hund, 6,3 kg schwer, Einspritzung von 30 ccm des gleichen Sekretes (eiweißlösende Kraft 1 mm in 24 Stunden, Fettlösung = 22,8 ccm, $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge). Gleiche Symptome wie bei den vorangehenden Fällen. Tod nach 63 Stunden. In der Bauchhöhle 10 ccm etwas trüber zitronengelber Flüssigkeit, sehr zarter Fibrinbelag. Viele Fettgewebnekrosen, auch am Perikard und im Mediastinum, jede von einem deutlichen hyperämischen Hof umgeben. Nephritis acuta, Hyperämie der Bauchorgane.

Versuche mit aktiviertem, aber nicht fettspaltendem Sekret.

Nr. 11. 1. Oktober. Hund, 4 kg schwer. 18 ccm Sekret, 36 Stunden bei Zimmertemperatur unter Toluol gehalten und stark eiweißlösend durch Zusatz von 3 ccm frischen Darmsafts. Fettlösung = 1,2 ccm. $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge. Gleiche Symptome wie in den vorigen Fällen. Tod nach 11 Stunden. In der Bauchhöhle 23 ccm klarer blutiger Flüssigkeit, Hyperämie des Bauchfells mit punktförmigen Blutungen, keine Fettgewebnekrose.

Nr. 20. 29. Dezember. Hund, 5,25 kg schwer, Einspritzung von 30 ccm Sekret, das 3 Stunden bei 38° gehalten und mit 6 ccm Darmsaft von schwach proteolytischer Kraft ohne Fettlösung gemischt war. Die gleichen Symptome wie vorher. Das Tier ziemlich schwer erkrankt, erholt sich wieder. Kein plötzlicher Tod, in den folgenden Tagen findet sich Blut und Eiweiß, auch Zylinder im reichlichen Urinsediment.

16. Januar. Tod. Starke Zyanose der Bauchorgane, Nephritis haemorrhagica.

Bei diesen Tieren deckte die mikroskopische Untersuchung der Nieren schwere Schädigungen auf, welche sich bei den plötzlichen Todesfällen in dem Befunde einer starken Hyperämie mit Nekrose einzelner Tubuli und punktförmigen Blutungen zusammenfassen lassen. Bei den langsamer eintretenden Todesfällen — Nr. 14 und 20 — war das Bild einer schweren parenchymatösen, hämorrhagischen und nekrotischen Nephritis vorhanden mit diffuser fettiger Degeneration der Harnkanälchen, beträchtlicher Ausdehnung der Glomeruluskapseln, die mit lipoiden Massen gefüllt waren, ausgedehnten Blutungen und sehr vielen Zylindern. Auch Milzblutungen waren vorhanden.

In einer anderen Reihe von Experimenten habe ich eine intraperitoneale Pankreasfistel in der Absicht angelegt, das Tier durch seinen eigenen Pankreassaft zu vergiften.

Ich habe bei sechs Hunden den Ductus Wirsungianus angeschnitten, dabei in verschiedenster Weise die Art der Operation verändert, d. h. Narkosen mit Morphinum, Atropin, Chloroform, Chloro-

form und Äther, bei leerem Magen und während der Verdauung, mit und ohne Ligatur des Duodenalstumpfes, mit Benutzung des Spaltes des Ductus und mit Pilokarpineinspritzung. In zwei anderen Experimenten habe ich das Pankreas vollständig quer durchgeschnitten, die Stücke disloziert, so weit als es ging; in keinem der Fälle war das geringste Krankheitssymptom zu erkennen. Bei den nach 15 bis 30 Tagen getöteten Tieren fand sich nur eine bindegewebige Narbe an der Operationsstelle.

Das Fehlen klinischer und anatomischer Symptome bei diesen Fällen ist von anderen Forschern als Folge des sofortigen Verschlusses des Ganges durch Verwachsungen oder Gerinnsel gedeutet worden. Aber weil der inaktive Pankreassaft unschädlich ist, und weil die Nekrosen rasch verschwinden, reichen die negativen Befunde nach vielen Tagen nicht aus, um die Annahme einer Ausflußbehinderung des Sekretes zu stützen. In gewissen Fällen zeigt das Auftreten von ausgebreiteten Fettgewebsnekrosen an, daß wirklich das Sekret abgeflossen ist, wenigstens eine Zeitlang (vgl. Frugoni und Stradiotti).

Versuche mit intraperitonealer Pankreasfistel.

Nr. 4. 30. September. Hund, 9 kg schwer. 4 Stunden nach reichlicher Fütterung Durchschneidung und Spaltung des Duktus unter Chloroformnarkose.

Chylusgefäße stark gefüllt. 2. Oktober: Probelaparotomie. Es finden sich diffus am Peritoneum Fettgewebsnekrosen, die zum Teil punktförmig sind, zum Teil zusammenfließen. Kein weiteres Krankheitssymptom.

15. Oktober. Tötung des Hundes. Fibröse Narbenbildung an der Operationsstelle. Keine Spur einer Fettgewebsnekrose.

Nr. 6. 27. Oktober. Hund, 10 kg schwer. 14 Stunden nach der letzten Fütterung Einschnitt in den Ductus Wirsungianus. Chylusgefäße gefüllt, Pankreas normal. Depression, Durst, Tod nach 48 Stunden. Diffuse fibrinös-eitrige Peritonitis mit gelblichem Exsudat. Viele einzelne und zusammenfließende Herde von Fettgewebsnekrose.

Diesem Experiment ist das folgende gegenüberzustellen:

Nr. 7. 23. Oktober. Hund, 10 kg schwer. Nach 40 stündigem Fasten: Aufschneiden des Ductus Wirsungianus. Chylusgefäße leer; Pankreas blaß. 14 Stunden später noch anscheinend Wohlbefinden, nach 48 Stunden tot aufgefunden. Fibrinös-eitrige Peritonitis mit Verklebung fast aller Darmschlingen, reichliches rötlich-gelbes trübes Exsudat im Becken. Keine Fettgewebsnekrose.

Trotz des Dazwischentretens der septischen zu Tode führenden Peritonitis kann man als Resultat der Experimente feststellen, was man mit Recht auch voraussetzen konnte, daß nämlich bei Tieren in Verdauung der Pankreassaft sich in die Bauchhöhle reichlich ergießt, die zahlreichen Fettgewebsnekrosen sind ein Beweis dafür. Dieser Sekretabfluß schadet jedoch dem Tiere nichts, da er keine proteolytische Kraft hat, er wirkt also ähnlich wie der eingespritzte Saft einer inaktiven Fistel.

Ich nahm nun Experimente in Angriff, bei denen dieser Saft künstlich aktiviert wurde.

Versuche mit intraperitonealer Pankreasfistel und Einspritzung von Darmsaft.

Nr. 10. 5. November. 10,5 kg schwerer Hund, 3 Stunden nach der Fütterung Schnitt und Spaltung des Ductus Wirsungianus. Chylusgefäße und Pankreas stark gerötet, Magen halbvoll.

Nach Beginn des Peritonealverschlusses durch die Naht werden 5,25 ccm Zentrifugat eines Duodenal-schleimhautmazerationsproduktes in 1 : 4 facher Verdünnung eingespritzt. Fortdauernde Abgeschlagenheit, Tod nach 10 Stunden. In der Bauchhöhle 15 ccm klarer stark blutiggefärbter Flüssigkeit. Peritoneum fleckweise gerötet, Ductus pancreaticus klaffend, überall im Peritoneum zahlreiche dicke Fettgewebsektosen. Nephritis acuta, nekrotische Herde in der Leber.

Nr. 15. 30. November. 15 kg schwerer Hund. 3½ Stunden nach reichlicher Fütterung Schnitt und Spaltung des Ductus Wirsungianus, Ligatur des Duodenalstumpfes. Chylusgefäße und Pankreas gerötet. Magen voll. Zwischen die einzelnen Nahtstellen werden 20 ccm Kinase (Darmsaft) eingespritzt. Abgeschlagenheit. Futter verweigert. Tod nach 28 Stunden. In der Bauchhöhle 7—8 ccm klarer, stark blutig gefärbter Flüssigkeit. Sehr reichliche Fettgewebsektosen überall im Peritoneum, von hyperämischem Hof umgeben. Duktus klaffend, Nephritis acuta, starke fleckige Rötung des Peritoneums.

Diesen Versuchen nach Fütterung der Tiere stehen die folgenden bei fastenden Tieren gegenüber:

Nr. 13. 23. November. 10 kg schwerer Hund, Duktusschnitt, Chylusgefäße leer. Einspritzung von 5 ccm Darmsaft in die Bauchhöhle. Kein Krankheitszeichen.

28. November. Laparotomie: keine Fettgewebsektose, leere Chylusgefäße. Das Pankreas wird in drei gleiche Stücke zerschnitten, Dislokation der Stücke, Einspritzung von 6 ccm Kinase (Duodenummazeration). Brechversuche, Abgeschlagenheit. Nahrungsaufnahme in den folgenden Tagen vorhanden, aber fortschreitende Abmagerung, Widerwille gegen das Futter. Nylander-sche Urinprobe positiv. Tod am 13. Dezember, am 15. Tage. Gewicht 6 kg. Starke Abmagerung, schiefrige Färbung des Netzes. Das mittlere Pankreasstück ist verschwunden, die beiden anderen atrophisch, hart. Nieren trübe, verfettet. Im Urin rote und weiße Blutkörperchen. Nylander negativ.

Bei diesem Tier fand kein Ausfluß von Pankreassaft statt, der späte langsam eintretende Tod muß der Nekrose und Atrophie des Pankreas zugerechnet werden.

Der letzte Fall zeigt auch, daß die von mir benutzte Kinase nicht an sich irgendein Krankheitssymptom unmittelbar zur Folge hat. Um die Unschädlichkeit zu erweisen, habe ich noch einige andere Experimente angestellt:

Versuche mit Einspritzung von Darmsaft.

Nr. 19. 26. November. 7 kg schwerer Hund. 14 ccm frischen Darmsafts, aus Vellia scher Fistel durch mechanische Reizung gewonnen, werden in die Bauchhöhle gespritzt. Deutliche kinasische Kraft am inaktiven Pankreassaft. Kein Symptom, weder sogleich noch nach längerer Zeit.

Gleiches Ergebnis hatten Einspritzungen von 5 ccm Darmsaft bei einem 10 kg und von 2 ccm bei einem 1,6 kg schweren Hunde.

Diese Versuche bestätigen die von Roger und Garnier, Kirchheim usw. festgestellte Unschädlichkeit des Darmsaftes, stehen indessen den schweren, wenn auch vorübergehenden von Lombroso beobachteten Schädigungen gegenüber. Ich kann mir diesen Zwiespalt nicht hinreichend erklären: vielleicht ist die Lage der operierten Darmschlinge dabei von Bedeutung, da ja, wie bekannt, die Darmsekrete in den verschiedenen Abschnitten verschiedene Zusammensetzung haben. Jedenfalls zeigen meine Versuche, daß der Darmsaft, der die inaktiven Pankreassekrete zu aktivieren fähig ist, an sich ungiftig ist.

Der Schluß, den ich aus meinen Versuchen gezogen habe, ist folgender: die Giftigkeit ist an die proteolytische Kraft gebunden, wohlverstanden in gewöhnlicher Weise auf die Eigenschaft bewertet, koaguliertes Eiereiweiß aufzulösen.

Ich verglich also in bezug auf die Wirkung auf den lebenden Organismus den aktiven proteolytischen Saft, d. h. kinasiert und nach der bisherigen Annahme trypsinhaltig, mit dem inaktiven, nicht proteolytischen Saft, der nur Trypsinogen enthält. Diese Schlüsse mußten jedoch geändert und revidiert werden bei Beobachtung neuer Tatsachen, die sich auf das Trypsinferment beziehen.

Über die proteolytischen Fermente des Pankreassekretes ist eine Arbeit L o m b r o s o s in unserem Institute zum Teil nachgeprüft und bestätigt worden. Dabei zeigte sich die interessante Tatsache, daß die Auflösung von koaguliertem Eiereiweiß kein Wertmesser für die wahre proteolytische Kraft sein kann, ein viel besserer Indikator ist die Formoltitration der Aminosäuren nach S ö r e n s e n.

In der Tat ist das reine Pankreassekret imstande, eine Reihe genuiner Eiweißsubstanzen zu hydrolysieren, koagulierte Eiereiweiß aber nicht aufzulösen, immer jedoch entstehen dabei beachtenswerte Mengen Amidosäuren. Dagegen läßt das zur schnelleren Lösung mit Kalziumchlorür versetzte aktivierte Sekret in der M e t t s c h e n Röhre keine deutlicher wahrzunehmende Hydrolysisierung erkennen als der reine Saft.

L o m b r o s o verwirft daher die Theorie, nach welcher im Saft nur Trypsinogen vorhanden ist, das erst unter dem Einfluß einer Kinase in Trypsin umgewandelt wird; er vertritt wie B a y l i s s und S t e r l i n g, S c h ä f f e r und T e r r o i n e, Z u n t z, die Annahme eines im Pankreas enthaltenen Erepsins, und behauptet, daß das Pankreassekret ein proteolytisches und ohne fremde Beimengung aktives Enzym enthält.

Auf Grund dieser Untersuchungen würde die Annahme von der Kinase vollständig umgestoßen, und die Beziehungen, die ich zwischen der toxischen Kraft des Saftes und seiner proteolytischen Kraft aufstellte, in der gewöhnlichen Weise gemessen, ihrer notwendigen Stütze ermangeln. Nach L o m b r o s o bemerkt man jedoch bei Benutzung des aktivierten Sekrets eine vermehrte Schnelligkeit, wenn der höchste Grad bei der Herstellung der Aminosäuren erreicht werden soll, und sieht oft, auch bei Verlängerung der Verdauungszeit, daß die Aminosäuren vermehrt sind im Gegensatz zu den entsprechenden Versuchen mit reinem Pankreassaft. Er glaubt daher, daß diese Unterschiede dem Zutritt einer geringen Menge von Duodenalerepsin zuerteilt werden müssen.

Da der Unterschied zwischen Trypsin und Trypsinogen nicht länger aufrecht erhalten werden kann, habe ich klarzustellen versucht, ob die hohe Giftigkeit des mit Darmsaft versetzten Pankreassekrets wirklich von Änderungen seiner proteolytischen Kraft abhängig ist, wie sein Verhalten in den M e t t s c h e n Röhren anzuzeigen scheint.

Die ganz verschiedene Angreifbarkeit der vielen Proteine mittelst des Pankreassaftes, wie sie L o m b r o s o ermittelt hat, bringt es mit sich, daß die von ihm und von anderen Forschern für viele Eiweißsubstanzen (Kasein, Pepton, Gliadin, Elastin, Ovalbumin usw.) gefundenen Resultate nicht ohne weiteres auf die Eiweißstoffe des Tierkörpers bezogen werden können. Um die Wirkung des reinen

und des mit Darmsaft versetzten Pankreassekrets auf den Tierkörper in vitro zu prüfen, habe ich als Versuchsobjekt das Blutserum gewählt. Es mußten die widersprechenden Beobachtungen von Schaefer und Terroine und von Zuntz, nach denen das reine Sekret des Hundes nicht das Blutserum des Kaninchens angreift (bei allerdings kurzen Verdauungsversuchen von 20–25 Stunden), mit denjenigen Lombrosos in Einklang gebracht werden, nach welchem es mit reinem Sekret (in Wirklichkeit leicht aktiv in Mettschen Röhren) gelingt, das Serum des Kaninchens zu hydrolysieren.

Ich habe künstliche Verdauung des Hundeblutserums mit Pankreassekret angestellt, das ich aus Dauerfisteln als einen auf Eiereiweiß vollständig inaktiven Saft gewonnen hatte, und mit demselben Sekret, das ich mit mazerierter Duodenalschleimhaut versetzt hatte.

Die Technik aller dieser Reagenzglasversuche, ebenso aller weiterhin beschriebenen, ist folgende:

Wenn die Verdauungsmischungen und die bezüglichlichen Kontrollen angesetzt sind, nimmt man zuerst eine Probe von 1 ccm, um damit die auflösende Eigenschaft auf Mettsche Röhren zu prüfen. Sind die Proben für die Mettschen Röhren fortgenommen, so mischt man den Rest mit gleichen Teilen frischen Hundeserums. Nachdem nun eine andere Probe für sofortige Titrierung fortgenommen ist, werden die übrigen mit Toluol geschüttelt und kommen in den Wärmeschrank. Man nimmt dann in verschiedenen Zeiträumen Proben von 1 ccm, an denen man die Formoltitration der vorher neutralisierten Aminosäuren vornimmt und $N_{10}NaHO$ bis zur entscheidenden Rotfärbung zusetzt. Die Zahlen geben an 1 ccm $N_{10}NaHO$ der Formoltitrierung.

Ich berichte über zwei Versuche, die ich mit reinem Saft und Darmsekret ausgeführt habe:

5. Mai. Folgende Lösungen werden hergestellt:

- 10 ccm Saft mit 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
- 10 ccm Saft mit 2 ccm Duodenalschleimhaut-Mazerationsprodukt in Lösung 1 : 3.
- 10 ccm physiol. Lösung mit 2 ccm Duodenalschleimhaut-Mazerationsprodukt.

Die Mischungen a) und c) hatten keine Wirkung auf die Mettsche Röhre, sogar nicht nach 100 Stunden.

Die Mischung b) brachte eine vollständige Lösung (1 cm) in 24 Stunden zustande.

Die Formoltitrierung nach Zusatz von Serum gibt folgende Resultate:

Tage:	0	1	2	3	4	5	6	7	8
a) NaHO ccm	0,3	0,3	0,3	0,5	1,0	1,5	1,6	1,6	1,7
b) „ „	0,35	1,8	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1	2,1
c) „ „	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

11. Mai. Zweiter Versuch mit den gleichen Mischungen a), b), c).

a) und c) ohne Wirkung auf die Mettsche Röhre bis zu 100 Stunden; b) vollständige Lösung nach 72 Stunden.

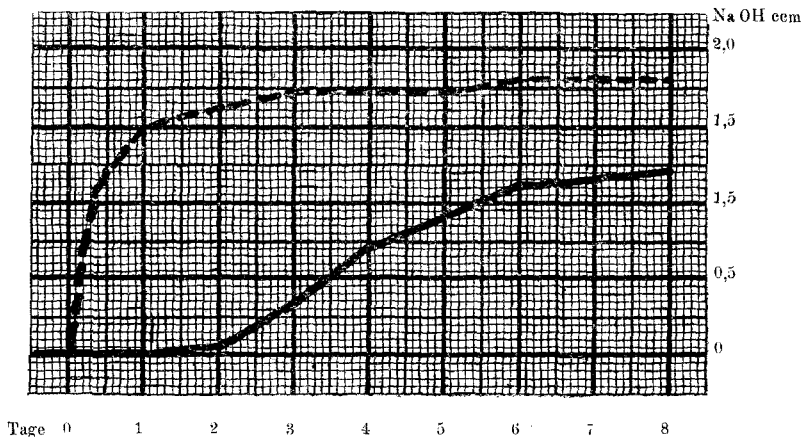
Nach Zusatz von Serum gibt die Formoltitrierung folgende Resultate:

Stunden:	0	4	8	12	16	20	24	Tage:	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a) NaOH ccm	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3		0,3	0,6	1,1	1,1	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4
b) „ „	0,5	1,1	1,4	1,7	1,8	1,9	2,0		2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2
c) „ „	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3		0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Eine Kurve dieser beiden und vier weiterer Versuche stellt die Resultate klar da:

Kurve 1.

———— Pankreassaft. - - - - - Pankreassaft und Darmsaft.



Aus diesen Versuchen folgt, daß der reine Pankreassaft des Hundes imstande ist, Blutserum des Hundes zu hydrolysieren, während er koagulierte Eiereiweiß nicht aufzulösen vermag. Die Spaltung des Blutserums beginnt erst nach 3 Tagen bei Blutwärme, daher haben Schaefer und Terrvine und Zuntz bei ihren nur 24 stündigen Verdauungsversuchen nichts davon merken können. Häufig geht die Lösung so langsam vor sich, daß sie erst in 6 Tagen beendet ist. Der für die Serumlösung unnötige Zusatz von Darmsaft bewirkt, daß die Hydrolyse sehr rasch eintritt und schon vor Ablauf von 24 Stunden ihren Höhepunkt erreicht, später nur geringe Änderungen noch auftreten.

Die Schnelligkeit der Hydrolyse ist in den ersten Stunden am stärksten, vermindert sich etwas in den folgenden, nach 12 Stunden ist die Spaltung schon zu $\frac{3}{5}$ vollendet. Die Gegenwart von Darmsaft hebt die proteolytische Kraft bedeutend, um etwa 30–40%. Im ganzen bestätigen diese Versuche die Angaben Lombrosos, daß das proteolytische Ferment schon in reinem Saft vorhanden wäre und imstande sei, wenn auch langsam, die Proteine des Serums zu hydrolysieren.

Die Anwesenheit von Mazerationsprodukten der Duodenalschleimhaut, denen jede direkte proteolytische Kraft gegenüber dem Serum fehlt, erhöht die Aktivität des Pankreassaftes, verstärkt und beschleunigt sie.

Worin besteht nun die Wirkung der Darmextrakte auf die Proteolyse des Serums vermittelt Pankreassaft?

Ohne weiteres darf man sie nicht dem Darmerepsin allein zurechnen, weil eine gewisse Veränderung des Pankreassekrets durch den Darmsaft nicht vollständig von der Hand zu weisen ist. Andererseits könnte man für die Verstärkung und Beschleunigung der Proteolyse nach Zusatz von Darmsekret eine Veränderung der Umgebung verantwortlich machen, in der sich die Digestion vollzieht, ein Analogon besteht, ohne Rücksicht auf die Zeit, in der Anwesenheit von Galle bei der Fettlösung.

In der Überzeugung, daß das Peritonealexsudat bei der Pankreasvergiftung und bei Injektion von aktiviertem Sekret immer stark hämolytisch ist, habe ich festzustellen versucht, ob das Verhalten des Pankreassaftes zu den roten Blutkörperchen des Hundes durch Zusatz von Darmsaft geändert wird.

Ich habe eigens die roten Blutkörperchen trotz ihrer Fragilität genommen, um Verhältnisse zu schaffen, die denen in vivo möglichst gleich wären. Ich habe einige hämolytische Vergleichsversuche zurechtgemacht, ohne daraus positive Resultate zu erhalten.

Ich nahm inaktiven Saft (für Mettsche Röhren), der zu $\frac{2}{10}$ seines Volumens mit dem gewöhnlichen Mazerationsprodukt der Duodenalschleimhaut versetzt war, und zum Vergleich den Saft allein und die Mazeration allein, durch Kochsalzlösung auf das gleiche Volumen gebracht. Zu 1 ccm dieser Lösungen setzte ich 1 ccm 5 prozentige Lösung dreimal sorgfältig gewaschener roter Blutkörperchen. Ich stellte die Röhren $\frac{1}{2}$ Stunde in den Brutofen und nach Ablesen 14—16 Stunden in den Eisschrank. Die Resultate mehrerer Versuche waren übereinstimmend, ich gebe deswegen nur den Bericht über einen Fall hier wieder:

Reiner Saft ccm	1	0,8	0,6	0,4	0,2	0
Physiolog. Kochsalzlösung ccm	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0
Rote Blutkörperchen ccm ..	1	1	1	1	1	1
Hämolyse	vollst.	vollst.	vollst.	vollst.	vollst.	fehlt.
Saft + Darmsaft ccm	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	
Na Cl-Lösung ccm	1	0,2	0,4	0,6	0,8	
Rote Blutkörperchen ccm ..	1	1	1	1	1	
Hämolyse	vollst.	vollst.	vollst.	sehr stark	stark	
Darmsaft ccm	0,4	0,2				
Na Cl-Lösung ccm	0,6	0,8				
Rote Blutkörperchen ccm ..	1	1				
Hämolyse	vollst.	fehlt				

Nach diesen Versuchen, die nicht mit solchen von anderen Forschern an roten Blutkörperchen anderer Tiere (Rind, Hammel) angestellten gleichgestellt werden dürfen, ergibt sich, daß der Pankreassaft beim Hunde schon ohne Aktivierung eine bedeutende hämolytische Kraft auf die roten Hundebloodkörperchen hat.

Darmsekret ist dabei ohne großen Einfluß, jedenfalls sieht man eine geringe Verminderung der hämolytischen Wirkung eintreten.

Inwieweit darf man nun die Versuche in vitro mit den im Tierkörper erhaltenen in Beziehungen bringen?

Sicher ist, daß die auf das Verfahren mit Mettschen Röhren und auf die Theorie der Umwandlung von Trypsinogen in Trypsin aufgebauten Schlüsse nicht mehr aufrecht gehalten werden können, nachdem im reinen unschädlichen Saft eine besondere richtige proteolytische Kraft erkannt worden ist. Modifiziert werden die Schlußfolgerungen durch die genauere Kenntnis der Eigenschaften, die der reine Saft durch Zusatz von Darmsaft erhält.

Die Annahme, daß die toxische Substanz von dem proteolytischen Ferment oder vom Trypsin dargestellt werde, ist aufzugeben, nachdem die Theorie von der

Umwandlung einer Substanz in eine andere vollständig verlassen worden ist, aber nichts hindert in der Meinung, daß die toxische Wirkung mit dem proteolytischen Vorgang in Zusammenhang steht.

Bei Anwendung des reinen Saftes geht die Proteolyse so langsam vor sich, daß der eingespritzte Saft wahrscheinlich zerstört und resorbiert ist, bevor er wahrnehmbare Wirkungen hervorrufen konnte. Dagegen ist die Wirkung bei Zusatz von Darmsaft erhöht und beschleunigt, greift ohne weiteres die lebenden Gewebe an (Kirchheim), ruft die Auswanderung roter Blutkörperchen aus den Gefäßen hervor, erweicht die Gewebe und hat bei gehörigen Dosen sicher den Tod zur Folge in einem Zeitraum, der ungefähr der Kulmination der *in vitro* dargestellten proteolytischen Wirkung entspricht. Die Steigerung der Wirkung und der Schnelligkeit der Proteolyse macht also allein schon die Erklärung möglich, warum unter solchen Bedingungen die toxische bzw. letale Wirkung eintritt.

Die Arbeiten von Egdahl und Hartoch, Szirensky zeigen die starke Giftigkeit gewisser Produkte der Pankreasverdauung; wenn auf solche Produkte und nicht auf das Trypsin an sich die Wirkungen des eingespritzten Saftes bezogen werden, dann müssen sie sich in genügender Menge und hinreichend schnell bilden. Mit dem reinen Saft wird diese Wirkung weder *in vitro*, noch viel weniger *in vivo* erzielt.

Schlußfolgerungen aus den Versuchen mit reinem und mit Darmsaft versetztem Pankreassekret:

Der Erguß des Saftes in die Bauchhöhle nach Anschneiden des Ductus Wirsungianus oder die Einspritzung reinen Pankreassaftes, dessen proteolytische Kraft auf die Eiweißstoffe des Körpers sich nur sehr langsam zeigt, bringt keine allgemeine Vergiftung hervor, die lokale Wirkung beschränkt sich auf Fettgewebse Nekrosen, die die Gesundheit der Tiere in keiner Weise benachteiligen.

Der Erguß des Saftes, dessen proteolytische Wirkung gesteigert und beschleunigt ist durch Anwesenheit von Darmkinase, wenn auch nicht fettsplattender, bringt schnell den Tod herbei mit charakteristischen Symptomen und pathologisch-anatomischen Befunden.

Darmkinase allein eingespritzt ist vollkommen wirkungslos.

Die tödliche Wirkung ist also an die Steigerung der proteolytischen Kraft durch Darmkinase gebunden und steht daher in Zusammenhang mit der vermehrten Schnelligkeit der Proteolyse.

Kapitel II.

Experimente mit Kalksalzen.

Die Kalksalze sollen nach Delezenne imstande sein, eine typische Kinase zu erzeugen, indem sie, dem reinen Pankreassaft zugesetzt, ihm die Kraft verleihen, koaguliertes Eiereiweiß aufzulösen.

Ich versetzte reinen Saft mit Kalziumchlorür, um festzustellen, ob auch hierbei ein Parallelismus zwischen der toxischen Wirkung und der an *Mett* sehen Röhren bewerteten proteolytischen Kraft bestände, die Wirkung wurde auch an Serumdigestion gemessen. Zu diesem Zwecke führte ich die folgenden Versuche aus:

Nr. 27. 4,4 kg schwerer Hund. Am 2. April Einspritzung von 20 ccm Pankreassaft mit 1,33 g CaCl_2 gemischt. Der reine Saft löste in *Mett* sehen Röhren nach 72 Stunden nichts, der mit CaCl_2 alles in 48 Stunden.

Im ersten Augenblick war das Verhalten des Hundes gut, er läuft und frißt, nach und nach wird er matt, nach 5—6 Minuten beginnt er laut zu winseln und kauert sich zusammen. Am folgenden Tage erholt er sich wieder, zeigt ein leidlich gutes Verhalten. Am 6. April kleine Probeparotomie. Wenig zitronengelbe klare Flüssigkeit in der Bauchhöhle, Verklebung des Netzes und der Darmschlingen mit gelblichem, in Organisation begriffenen Fibrin. Ausgedehnte Fettgewebsnekrose in großer Zahl am Netz und Magenfundus. 8. April: Morgens tot aufgefunden. In der Bauchhöhle 20 ccm gelber Flüssigkeit, die spontan gerinnt. Sehr viel Fibrin in Organisation. Wenig kleine Fettgewebsnekrosen. Bauchfell blaß mit subseröser Ablagerung von unlöslichen Kalksalzen (mit H_2SO_4 typische Gipskristalle mikrochemisch ergebend).

Nr. 28. 4,6 kg schwerer Hund. 5. April, 10 Uhr: Einspritzung von 30 ccm reinem Saft mit 1,2 g CaCl_2 in die Bauchhöhle. Dieser Saft löste die *Mett* sehe Röhre in 24 Stunden. Im ersten Augenblick gutes Verhalten, das Tier frißt, nach 6—7 Minuten beginnt es laut zu jammern und macht unzuverlässige Bewegungen. Erholt sich wieder und läuft durchs Zimmer. 6. April: Äußerste Abgeschlagenheit, soporös. Um 9 Uhr Tod. In der Bauchhöhle 200 ccm klarer zitronengelber Flüssigkeit, die von selbst gerinnt, mit geringem Niederschlag von oxalsaurem Kalium. Alle Eingeweide sind mit großen Fibrinflocken bedeckt und miteinander verklebt. Viele punktförmige weitverbreitete Fettgewebsnekrosen. Mäßige Rötung des trüben Bauchfells. Nierenhyperämie.

Pankreassaft mit Kalziumchlorür ruft also den Tod der Tiere hervor. Die klinischen und besonders die pathologisch-anatomischen Symptome sind ganz anders als bei der Pankreasvergiftung. Neben den Fettgewebsnekrosen findet sich jedesmal eine beträchtliche fibrinöse Exsudatbildung mit spärlichen Leukozyten. Rötung des Bauchfells gering oder fehlend, im Exsudat weder rote Blutkörperchen noch Hämoglobin. Im Exsudat sind Kalksalze mikrochemisch nachzuweisen. Bisweilen liegen am Pankreas und am Magen einzelne Ekchymosen. Bei der Pankreasvergiftung findet sich dagegen eine starke Rötung des Bauchfells und im Exsudat sehr viel Hämoglobin, aber keine Spur von Fibrin. Die Einspritzung von CaCl_2 in gleicher Menge wie in dem erwähnten Falle als Kontrollversuch hat den Tod des Tieres herbeigeführt mit den gleichen Symptomen.

Nr. 31. 2,8 kg schwerer Hund. 2. April, 6 Uhr abends: Einspritzung von 1,2 g CaCl_2 in 20 ccm Wasser gelöst. Jammert etwas und hat Erbrechen, aber nach 10 Minuten erholt er sich wieder; gutes Befinden. Am Morgen des 25. wird er früh tot aufgefunden. In der Bauchhöhle 60 ccm klarer gelber Flüssigkeit. Auf allen Organen reichlich Fibrinbelag. Bauchfell trübe, körnig, mäßig gerötet mit wenigen kleinen Ekchymosen am Mesenterium und Pankreas.

Bei Behandlung des Pankreassaftes mit CaCl_2 kommt ein großer Teil des letzteren zur Ausfällung in der Form des Karbonats oder Phosphats, es scheint daher, daß dieser Versuch keine wahre Kontrolle des ersten darstellt, weil die

Menge des löslichen Salzes etwas größer war. Im folgenden Versuch nahm ich Pankreassaft mit CaCl_2 , nachdem ich die Mischung, um die Fermentwirkung auszuschalten, aber ohne daß die beiden Eiweißsubstanzen niedergeschlagen werden sollten, vorher erwärmt hatte.

Nr. 26. 4 kg schwerer Hund. 24. Mai, 6 Uhr nachmittags: 30 ccm Saft, 30 Minuten auf 80° gehalten, mit 1,2 g CaCl_2 werden in die Bauchhöhle gespritzt. Kein sofortiges Krankheitszeichen. Nach 5—6 Minuten kauert sich das Tier winselnd zusammen, wiederholtes Erbrechen. Am Morgen des 25. wird der Hund tot aufgefunden.

In der Bauchhöhle 60 ccm klarer gelber dunkler Flüssigkeit. Alle Organe sind durch reichliche Fibrinbeschläge miteinander verklebt. Peritoneum trübe mit Ablagerung von Kalksalzen in der Subserosa. Geringe Rötung des Bauchfells mit einigen punktförmigen Blutungen am Mesenterium, Magen, Milzübergang. Etwas stärkere am Pankreaskopf. Keine Fettgewebsnekrose.

Nr. 29. 3,8 kg schwerer Hund. 10 April, 11 Uhr: 23 ccm reinen Saftes, 20 Minuten bei 75° gehalten, mit 3 g CaCl_2 versetzt, werden in die Bauchhöhle eingespritzt (Wirkung auf eine Mettsche Röhre = 0). Nach einigen Minuten kauert sich das Tier zusammen und stöhnt. Erbrechen, Abgeschlagenheit. Tod nach 22 Stunden. Sektion am folgenden Tag. In der Bauchhöhle 80 ccm dunkelgelber Flüssigkeit mit einigen roten Blutkörperchen, spontan gerinnend. Reichliche Fibrinbeschläge in Flocken und Pseudomembranen auf allen Organen. Bauchfell blaß, trübe. Einige punktförmige Blutungen subserös am Pankreas.

Auch dieser Kontrollversuch war also positiv bei hinreichender Menge von Kalzium. Das Resultat konnte bei der geringen Giftigkeit der Kalksalze nicht erwartet werden; ist es möglich, daß es die Folge einer besonderen lokalen Wirkung ist, weil in einigen Fällen nur am Pankreas Blutungen gefunden wurden. Andererseits wurde die Einspritzung von 1,2 g CaCl_2 in 30 ccm Aqua destillata in die Vena jugularis von einem 3 kg schweren Hund vollkommen gut ertragen. Ich will nicht auf dieser Wirkung des Kalziumchlorürs beharren, jedenfalls bleibt als Tatsache bestehen, daß es bei der eigenen tödlichen Wirkung der in die Bauchhöhle in einer so großen Menge eingespritzten Kalksalze, wie sie nötig ist, um eine bestimmte Quantität inaktiven Pankreassaftes zu aktivieren, nicht möglich ist, eine eventuelle toxische Kraft abzusondern, die auf der Aktivierung des Saftes selbst beruht. Die Gleichheit der Symptome, wie sie durch Saft mit Kalksalzen und mit Kalksalzen allein hervorgerufen werden und im direkten Gegensatz zur Pankreasvergiftung stehen, macht es wahrscheinlich, daß die Aktivierung mit Kalzium dem Saft keine besondere Giftigkeit verleiht.

Die Verdauungs- und hämolytischen Versuche in vitro, denen in vivo ähnlich gestaltet, ergaben folgende Resultate:

Es wurden angesetzt

a) 10 ccm reinen Saftes + 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

b) 10 ccm reinen Saftes + 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 0,4 g CaCl_2 .

Nach Einwirkung auf die Mettschen Röhren wird der Rückstand mit dem gleichen Volumen Hundebloodserum und ein wenig Toluol gemischt. Die Titrierung der Aminosäuren ging ebenso vor sich wie bei den schon erwähnten Versuchen, abhängig von der Wirkung der Darmkinase.

5. Mai. Die Probe a) veränderte die Mettsche Röhre in 100 Stunden gar nicht.

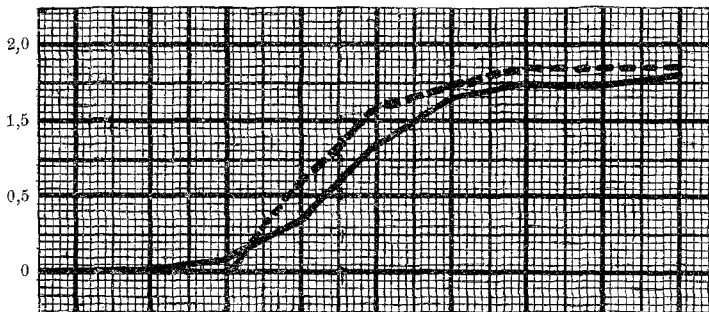
Die Probe b) löste vollständig in 48 Stunden.

Die Formoltitrierung ergab

Tage: 0 1 2 3 4 5 5 7 8
a) NaOH ccm 0,3 0,3 0,3 0,5 1,0 1,5 1,6 1,6 1,7
b) „ „ 0,2 0,2 0,2 0,7 1,2 1,4 1,7 1,7 1,7
11. Mai. Probe a) veränderte die Mett'sche Röhre in 100 Stunden gar nicht.
Probe b) löste vollständig in 48 Stunden.
Die Formoltitration ergab
Tage: 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
a) NaOH ccm 0,2 0,2 0,3 0,6 1,1 1,2 1,3 1,3 1,3 1,3 1,4
b) „ „ 0,3 0,3 0,3 0,9 1,4 1,4 1,5 1,5 1,5 1,5
In einer Kurve dargestellt

Kurve 2.

Fig. 2. ——— reiner Saft. - - - - - reiner Saft + Ca Cl₂.



Daraus sieht man mit größter Deutlichkeit, daß der Zusatz von Ca Cl₂ weder die proteolytische Kraft verstärkt noch beschleunigt.

Hämolytische Versuche mit Pankreassaft + Ca Cl₂

5. Mai. Reiner Saft ccm ...	1	0,8	0,6	0,4	0,2	0
Physiolog. Kochsalz-						
lösung ccm.....	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1
1 ccm Hundebloodkörper-						
chen 1	1	1	1	1	1	1
Hämolyse	vollst.	vollst.	vollst.	vollst.	vollst.	fehlt
Saft + Ca Cl ₂ ccm	1	0,8	0,6	0,4	0,2	
Physiolog. Kochsalzlösung ccm	0	0,2	0,4	0,6	0,8	
Hundebloodkörperchen	1	1	1	1	1	
Hämolyse	mäßig	mäßig	gering	sehr gering	Spuren	
Kontrollversuch:						
Saft + Ca Cl ₂ gekocht ccm .	1	0,5	0,2			
Physiolog. Kochsalzlösung ccm	0	0,5	0,8			
Hundebloodkörperchen	1	1	1			
Hämolyse	Spuren	0	0			

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Kalziumchlorür die hämolytische Kraft des Pankreassaftes hindert, analog der Wirkung des Antiserums, Chinins, Antipyrins, Pyrogallols, Schwefelkohlenstoffsilikats, Schlangengiftes (V i n c e n t

und Dopter 1905) und des Chloroforms und Äthers (Parisot und Neuilly 1912).

Beim Vergleich der Resultate der Versuche in vitro mit denen in vivo (bei letzteren konnten die Kalksalze wegen ihrer eigenen Giftigkeit nicht gut bewertet werden) ergibt sich, daß die Anwesenheit der Kalksalze dem Pankreassaft zwar eine besondere Giftigkeit nicht verleiht wie der Zusatz von Darmsaft, daß aber die proteolytische Kraft gegenüber dem Serum nicht verändert wird und nur die gewöhnliche hämolytische Wirkung auf Hundebuttkörperchen behindert ist.

Es ergeben diese Versuche den lange vermißten Zusammenhang zwischen Stärke und Schnelligkeit der Proteolyse (nicht an Mettschen Röhren, nur am Verdauungsversuch geprüft) und allgemeiner Giftwirkung.

Kapitel III.

Versuche mit Leukozyten und Bakterien.

Den Leukozyten und Bakterien kommen nach Delezenne und anderen aktivierende Eigenschaften gegenüber dem Pankreassaft zu. Nicht alle Forscher treten für Delezennes Ansicht ein, zustimmend äußerten sich Camus und Gley, Foà, Welsh, Bayliss und Starling, Hekma. Falloise.

Ich war nicht in der Lage, tief in diese Frage eindringen zu können, immerhin bin ich in der von Delezenne geübten Weise, die auch von Stassano und Billon angewendet wurde, an die Versuche herangegangen, indem ich den sterilen durch Terpentininjektion erzeugten Eiter von Hunden benutzte. Man kann 5—6 Tage nach der Injektion einen dicken, gleichmäßig zusammengesetzten, vollständig emulgierbaren, blutfreien Eiter erhalten. Zu reinem Saft verleiht er demselben, nach Delezenne, Stassano und Billon, eine schwache Mettsche Röhren lösende Kraft.

Um zu sehen, ob ihm gleichzeitig eine toxische Kraft zukäme, habe ich einige Versuche angestellt.

31 kg schwerer Hund. 5. Juni: In die Bauchhöhle werden 15 ccm reinen Saftes + 5 ccm sterilen Eiters eingespritzt. Unmittelbar darnach geringe Schmerzen, die rasch verschwinden. Vollständiges Wohlbefinden. Der reine Saft hatte bis zu 6 Tagen keine Einwirkung auf Mettsche Röhren. Der mit Eiter versetzte löste 3 mm in derselben Zeit.

5 kg schwerer Hund. 19. Juni: Einspritzung von 26 ccm reinen Saftes + 10 ccm durch Terpentin erzeugten Eiters. Wenig Geheul während der Injektion. Kein Krankheitszeichen, weder sogleich noch später.

Der Saft hat auf Mettsche Röhren keine Einwirkung. Der Saft, mit Eiter versetzt, löst 4 mm innerhalb 8 Tagen.

Drei weitere Versuche ergaben vollkommen negative Resultate, ich halte es für überflüssig, sie ausführlich hier wiederzugeben.

Ich habe auch mit Leukozyten einige Digestionsversuche an Serum ausgeführt, alle haben dasselbe Resultat ergeben.

13. Juni. Durch Terpentin erzeugter Eiter wird frisch mit dreifachem Volumen physiologischer Kochsalzlösung versetzt, $\frac{1}{2}$ Stunde geschüttelt, zentrifugiert. Mit reinem Pankreassaft und mit diesem Zentrifugat werden drei Lösungen hergestellt:

- a) 10 ccm Saft + 2 ccm Kochsalzlösung (Mettische Röhre in 7 Tagen unverändert).
- b) 10 ccm Saft + 2 ccm Zentrifugateiter (löst $3\frac{1}{2}$ mm in 7 Tagen).
- c) 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 2 ccm zentrifugierten Eiters (Mettische Röhre in 7 Tagen ohne Veränderung).

Diese Lösungen werden mit gleichen Teilen Hundeblutserum gemischt.

Die Formoltitrierung ergibt:

Tage:	0	1	2	3	4	5	6	7	8
a) Na OH ccm	0,3	0,3	0,3	0,5	0,8	1,3	1,7	1,8	1,8
b) „ „	0,3	0,3	0,3	0,5	1,1	1,6	1,8	2,0	2,0
c) „ „	0,2	0,2	0,25	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Der Zusatz frischen Eiters hat also die proteolytische Kraft des Pankreassaftes nicht wesentlich verändert. Die leichte Erhöhung bei den Versuchen mit Eiter ist ohne weiteres auf die größere Menge verdauungsfähiger Substanz zu beziehen.

Der folgende Versuch zeigt, daß auch autolysierter Eiter keinen Einfluß auf die Proteolyse hat:

d) 10 ccm Saft + 2 ccm Zentrifugat von autolysiertem Eiter (löst Mettische Röhren 3 mm in 7 Tagen).

e) 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 2 ccm Zentrifugat von autolysiertem Eiter (löst nichts in 7 Tagen).

Diese Mischungen zu gleichen Teilen mit dem Serum vom Hund versetzt, ergaben bei Formoltitrierung:

Tage:	0	1	2	3	4	5	6	7	8
d) Na OH ccm	0,3	0,3	0,3	0,55	1,0	1,6	1,8	1,9	2,0
e) „ „	0,2	0,2	0,2	0,25	0,25	0,35	0,3	0,3	0,3

*

*

*

Ich habe nur feststellen wollen, ob die sogenannten Bakterienkinasen Delezenes, denen Poly a großen Wert in bezug auf die Pathogenese der Pankreasnekrose beilegt, dem Pankreassaft eine toxische Kraft verleihen und seine proteolytische vermehren. Wegen der großen Verschiedenheit der Bakterienarten habe ich meine Versuche auf den Kolibazillus beschränkt, auch Poly a hat diese Art bei seinen Experimenten bevorzugt.

Eine Bouillonkultur von 48 Stunden, trübe, wird filtriert (Papier und Berkefeld-Kerze). Mit Saft versetzt ist eine geringe Lösung an Mettischen Röhren zu sehen, etwa 2 mm in 5—6 Tagen. Eine Giftwirkung erlangte der Saft dadurch nicht, wie einige von mir angestellte Versuche ergeben haben:

3,2 kg schwerer Hund. 23. Juli: Einspritzung in die Bauchhöhle von 16 ccm reinen Saftes + 14 ccm Berkefeld-Filtrat einer 48 Stunden alten Bouillonkultur. Der Hund ist etwas unruhig, heult, darauf einige Stunden deprimiert, dann erholt er sich vollkommen und ist gesund.

Reiner Saft und Bouillon allein verändern Mettische Röhren in 5 Tagen nicht.

Saft + Bouillon lösten $2\frac{1}{2}$ mm in 5 Tagen.

Um die Wirkung dieser Filtrate auf die Proteolyse zu prüfen, habe ich einige künstliche Serumverdauungsversuche ausgeführt, welche gleiche Resultate ergaben.

48 Stunden alte Bouillonkulturen wurden zu gleichen Teilen mit reinem Saft versetzt (nach Delezenne ist dieses Verhältnis das Optimum).

22. Juni. Mit Kulturfiltrat und reinem Pankreassaft werden drei Lösungen hergestellt:

a) 6 ccm Saft + 6 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

b) 8 ccm Saft + 8 ccm Kultur.

c) 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 5 ccm Kultur.

a) und c) veränderten Mettsche Röhren in 6 Tagen nicht, b) löste 2 mm in 6 Tagen.

Die Lösungen wurden mit gleichen Teilen Hundeserum versetzt.

Die Formoltitrierung ergab

Tage:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
a) Na OH ccm	0,3	0,3	0,3	0,4	1,0	1,4	1,6	1,6	1,6	1,6
b)	0,4	0,4	0,4	0,6	1,3	1,5	1,7	1,6	1,7	1,7
c)	0,35	0,35	—	0,35	—	—	—	0,35	—	0,4

Es folgt hieraus, daß der Zusatz von Bac. coli-Bouillonkultur zu reinem Pankreassaft ihm zwar eine gewisse Kraft in bezug auf Lösung geronnenen Eiereiweißes verleiht, seine proteolytische Eigenschaft aber nicht verändert, weil die Verdauungsversuche genau so vor sich gehen wie in den Kontrollröhren. Gleiche Resultate hatte ich mit steril aufgefangenem Saft, in dem ich Bac. coli kultiviert hatte.

Als Resultat dieser Versuche ergibt sich:

Leukozyten aus sterilen Abszessen und Bakterienkulturen (Bac. coli) zeigen eine gewisse aktivierende Kraft gegenüber der Auflösung von koaguliertem Eiereiweiß durch Pankreassaft, ohne ihm jedoch eine toxische Kraft zu verleihen. Sie haben keinen Einfluß auf die Proteolyse, gemessen durch Formoltitrierung der während der Serumverdauung gebildeten Aminosäuren.

Dieses negative Resultat trägt dazu bei, die allgemeine Übereinstimmung zwischen toxischer Kraft und Steigerung der proteolytischen Kraft zu verstärken.

Kapitel IV.

Versuche mit Pankreasgewebe.

Da die Folgen einer Pankreasnekrose mit denen einer Einspritzung durch Darmsaft aktivierten Pankreassekrets übereinstimmen, und da ferner das Pankreassekret in der von der Drüse abgeschiedenen Form unschädlich ist, so entsteht natürlich die Annahme, daß bei der spontanen und künstlichen Pankreasnekrose eine Aktivierung des Sekrets erfolgt, analog in ihren Wirkungen der physiologischen Darmsaftaktivierung.

Die Anhänger der Lehre, nach welcher die Pankreasnekrose eine Folge der

Selbstverdauung der Drüse ist (zuerst hat 1896 Chiari diesen Gedanken ausgesprochen, Marchand, Lukjanow, Hansemann, Pförringer, Opie usw. schlossen sich dem an), gehen indessen immer von dem Gesichtspunkt aus, daß das Pankreassekret und seine Verdauungskraft in der Drüse immer gleich wären, daß dagegen die pathologischen Veränderungen nur in der Widerstandsfähigkeit der Gewebe zu suchen wären.

Die Theorie, daß das Pankreassekret nicht in der Drüse, sondern erst im Darm seine volle proteolytische Kraft erhält, ließ daran denken (zuerst Poly a und Eppinger 1905, dann Seidel, Rosenbach, Brugnattelli u. a.), daß der erste Grund zur Autodigestion des Pankreas nicht in der verminderten Resistenz zu suchen ist, sondern in dem veränderten Sekret, besonders in der Weise, daß „das Sekret durch irgendeinen Anlaß schon innerhalb der Drüse die proteolytische Kraft gewinnt, das unschuldige Trypsinogen in der Drüse in Trypsin verwandelt wird und nun eine stark zerstörende Wirkung auf die Gewebe entfalten kann“. In welcher Weise die Aktivierung zustande kommt, darüber äußert sich Poly a, der über diese Fragen am ausführlichsten gearbeitet hat. Er zeigte, daß die Einspritzung von aktivem Trypsin in den Gang die Pankreasnekrose mit ihren Folgen, den Tod, herbeiführen kann. Die Einspritzung von Darmsaft oder mazerierter Darmschleimhaut hat gleiche Folgen. Spontan, meint er, könnte ein Rückfluß von Darminhalt in den Gang nicht stattfinden, ein solcher Vorgang käme bei der spontanen Pankreasnekrose nicht in Betracht. Er glaubt vielmehr, daß der wahre Grund für die Aktivierung des Saftes innerhalb der Drüse in dem Eindringen von Mikroorganismen in den Gang zu suchen ist, besonders von infizierter Galle; tatsächlich ruft sie, in den Gang eingespritzt, häufig durch Erzeugung der Pankreasnekrose den Tod hervor. Zu bemerken ist hierbei, daß der Tod nicht etwa durch Infektion eintritt, sondern vielmehr, wie Poly a sagt, als Folge der Aktivierung des Pankreassekrets, wie es in vitro zu demonstrieren ist.

Dem kann man den negativen Ausfall der Kontrollversuche mit filtrierten Mikrobenkulturen entgegenhalten, welche nach Delezenne ebenfalls aktivierend wirken. Auch Eppinger meint, daß die Aktivierung durch Galle hervorgebracht werden kann, ebenso durch Darmsaft und Milzblut. Jedenfalls muß, um Nekrose oder Selbstverdauung des Pankreas mit seinen Folgen zu erzeugen, eine aktivierende Substanz von außen kommen, von dem Darm, der Leber oder der Milz.

Mir scheint dieser Schluß nicht nur ganz falsch zu sein, sondern er ist auch nicht ausreichend, um die Frage des Vergiftungsmechanismus und des der Pankreasnekrose folgenden Todes zu lösen.

Poly a sagt selbst, die pathogene Wirkung des in den Gang eingespritzten Trypsins ist ausschließlich eine lokale, die Drüse zur Nekrose führende, das Bild der Pankreasvergiftung wäre davon unabhängig. Dieselbe Wirkung haben zwar auch die anderen aktivierenden Substanzen, daneben aber auch zahlreiche indifferente, wie z. B. Öl, Salzsäure, Adrenalin usw., dann Embolie der Pankreas-

gefäße, Traumen usw. Immer sieht man, daß die darauf folgende Pankreasnekrose den Tod des Tieres unter den Zeichen der Pankreasvergiftung herbeiführt.

Das Eindringen aktivierender Substanzen in den Gang kann also keine andere Wirkung haben als allgemein eine Schädigung und Nekrose des Pankreasgewebes.

Polya sagt noch: „die Fettgewebnekrose und die tödliche Vergiftung sind nur sekundäre Folgen des Gewebszerfalls“. Weil dieser unabhängig von der intrapankreatischen Aktivierung des Saftes im Sinne Polyas, d. h. von dem Eindringen aktiven Sekrets oder aktivierender Substanzen in den Duktus ist, so bleibt ungeklärt, wie das im Pankreas enthaltene inaktive Sekret in der Weise aktiviert wird, um die Symptome der Pankreasvergiftung hervorzurufen.

In Wahrheit können alle die Pankreasnekrose erzeugenden Ereignisse diese Symptome hervorrufen, u. a. auch die Einpflanzung eines Pankreas von einem anderen Tier. Ist die Vergiftung, wie man jetzt annimmt, von aktiviertem Pankreassaft abhängig, dann wäre der Schluß richtig, daß eine das im Pankreas enthaltene Sekret aktivierende Substanz im nekrotischen Pankreas vorhanden ist oder sich da bildet. Die intrapankreatische Aktivierung würde dann nicht, wie Polya und Eppinger annehmen, exogenen Ursprungs sein, sondern endogen autochthon entstehen.

Eine ganze Reihe von Tatsachen stützt diese Annahme, auch die, daß ganz frisches Pankreasextrakt koaguliertes Eiereiweiß und Gelatine nicht löst. Diese Extrakte können mit Darmkinase aktiviert werden, verhalten sich also wie ein aktiver Saft (Brugnatelli). Das der Autolyse kurze Zeit überlassene Pankreas gibt dagegen ein aktives Extrakt. Nach einer einzeln dastehenden Beobachtung Delezennes, welche ich nachgeprüft habe, verdanken diese Extrakte ihre Aktivität der Anwesenheit des inaktiven Fermentes und einer Substanz mit Kinasewirkung. Ist ersteres durch Erwärmung einer Merckschen Pankreatinlösung auf 60° zerstört, so bleibt letztere übrig, sie ist fähig, einen inaktiven Saft zu aktivieren. Obwohl allein dastehend, bewiese diese letzte Beobachtung direkt das Vorhandensein einer im Pankreas gebildeten Kinase. Ich habe diese Versuche nachgeprüft und habe sie auch auf das Pankreasgewebe ausgedehnt.

Eine 5 prozentige, leicht mit Soda alkalisierte Lösung von Trypsin Merck, 15 Minuten auf 60° gehalten, wirkt nicht mehr auf Mettsche Röhren ein. Zu inaktivem Saft zugesetzt in verschiedenen Verhältnissen (0,5 : 1,0 bis 1,0 : 1,0) verleiht sie dem Saft eine lösende Kraft bis zu 1 cm der Röhre innerhalb 70 Stunden.

Pankreasgewebe frisch, getrocknet, mazeriert in physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1 Teil frischen Gewebes zu 3—5 Teilen Kochsalzlösung, 15 Minuten bei 60° gehalten, besitzt gegenüber den Mettschen Röhren keine lösende Kraft. Mit inaktivem Saft versetzt (das Filtrat oder Zentrifugat 0,5 : 1,0 bis 1,0 : 1,0), verleiht es diesem deutlich lösende Eigenschaft (1 cm in 48 Stunden).

Pankreassaft inaktiv, trocken aufbewahrt, wieder aufgelöst und auf 60° erwärmt, besitzt keine aktivierende Kraft.

Aus diesen Versuchen folgt, daß es im Pankreasgewebe eine Substanz mit aktivierenden Eigenschaften gibt. Sie leistet der Erwärmung auf 60° eine Zeitlang

Widerstand, so daß man sie bei Wiedererwärmung des Mazerationsproduktes 15 Minuten auf 60° von dem proteolytischen Ferment trennen kann.

Sie ist sehr labil, wird bei 75° in 15 Minuten zerstört, ebenso in längerer Zeit schon bei niederen Wärmegraden (in 25 Minuten bei 60°, in einigen Tagen im Brutschrank). Diese aktivierende Substanz ist nicht im Pankreas vorgebildet, sondern entsteht erst allmählich während der Autolyse. Das beweist der folgende Versuch, den ich an Stelle mehrerer anderer hier wiedergebe:

Frisches Pankreasgewebe wird zerkleinert und mit dem dreifachen Gewicht physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Man nimmt gleich eine kleine Menge ab, den Rest stellt man mit Toluolzusatz in einen Ofen von 38°. In regelmäßigen Intervallen nimmt man von der Flüssigkeit Teile ab, jedesmal wird die Menge zentrifugiert, um Zellen abzuschneiden.

Die lösende Kraft auf M e t t sche Röhren wird festgestellt sowohl mit der Flüssigkeit allein als auch nach Zusatz von $\frac{2}{10}$ Enterokinase (mazerierte Duodenalschleimhaut 1 : 5).

Es ergeben sich folgende Werte:

Zentrifugierte Flüssigkeitsproben	nach	mm von Mettschen Röhren nach		
	Stunden	24	48	72 Std.
ohne Enterokinase	0	0	0	0
und mit „	0	0	0	0
ohne „	4	Spuren	1	1
mit „	4	4	10	=
ohne „	8	Spuren	1½	2
mit „	8	3	6	10
ohne „	12	1½	2	2½
mit „	12	2	3	3
ohne „	15	1	1	1½
mit „	15	1	1	1½
ohne „	18	½	1	1
mit „	18	1	1½	1½
ohne „	24	½	1	1
mit „	24	½	1	1½

Aus dieser Tabelle folgt, ohne daß man auf die Zahlen einen entscheidenden Wert legen darf, daß im Pankreas anfangs ein für Eiereiweiß inaktives Sekret vorhanden ist, das durch Darmsaft aktiviert werden kann. Allmählich entsteht endogen eine Kinase dadurch, daß die Extrakte die Eigenschaft bekommen, M e t t sche Röhren zu lösen. Die Tatsache, daß die Mazerationsprodukte ein wenig koaguliertes Eiweiß lösen können, wird vor allem auf den Umstand bezogen, daß während des Stehens im Brutschrank das tryptische Ferment geschädigt wird; man sieht wirklich eine starke Verminderung in der Wirksamkeit der Mazerationsprodukte auf M e t t sche Röhren auch bei Anwesenheit von Darmsaft. Beendet man aber den Versuch nach 24 Stunden im Thermostaten, dann löst das zu gleichen Teilen mit inaktivem Pankreassaft versetzte Mazerationsprodukt die M e t t sche Röhre vollständig in 72 Stunden.

Noch vor Sichtung dieser unvollständigen und unsicheren Befunde mit der Methode der Serumverdauung habe ich am Tier Versuche angestellt, ob man mit dieser im Pankreas innen entstehenden Kinase, dem Darmsaft analog dem inaktiven

Pankreassaft toxische Eigenschaften verleihen könnte. Ein positiver Ausfall würde helles Licht auf die Genese der Pankreasvergiftung bei Nekrose der Drüse geworfen haben.

Dadurch allein konnte man die im Pankreas entstehende Aktivierung des Sekrets, die für die tötliche Wirkung verantwortlich ist, genau erkennen, unabhängig von der Aktivierung durch Darmkinase oder infizierte Galle.

Die nach diesem Plan ausgeführten Versuche:

Nr. 21. 10 kg schwerer Hund. 26. Januar. 1,3 g rasch im Exsikkator bei gewöhnlicher Temperatur getrocknetes Pankreaspulver (etwa gleich einem halben Pankreas eines 6 kg schweren Hundes) wird in 25 ccm destilliertem Wasser gelöst, stark geschüttelt und auf $\frac{1}{2}$ Stunde in den Brutschrank gestellt. Für $\frac{1}{4}$ Stunde genau bei 60° gehalten, wird die Mazeration (22,5 ccm) mit 50 ccm reinem frischem Pankreassaft um 11 Uhr 30 Minuten in die Bauchhöhle gespritzt.

Der reine Saft und die erwärmte Mazeration für sich lösten *Mett*sche Röhren nicht innerhalb 72 Stunden, die Mischung brachte in 72 Stunden eine vollständige Lösung. Das Tier heulte laut, zeigte Muskelparesen und -kontrakturen. Es liegt unbeweglich auf der Seite, stöhnt bei jedem Anstoßen. Fortschreitende Depression, Anurie, Aufstoßen. Am 28. um 10 Uhr Tod (nach 46 Stunden). In der Bauchhöhle wenig blutiggefärbte Flüssigkeit, überall Fettgewebnekrosen, punktförmig, wenig opak. Bauchfell glatt. Fleckweise Rötung mit Blutungen am Pankreas vorzugsweise. Zyranotische Leber mit strichweise trüber Zeichnung. Nieren blaß mit dunkelroten Streifen.

Nr. 22. 6 kg schwerer Hund. 31. Januar. Das halbe Pankreas eines 30 kg schweren Hundes wird zerrieben und in physiologischer Kochsalzlösung $\frac{1}{4}$ Stunde bei 60° gehalten mit 30 ccm reinem Pankreassaft gemischt. Unter Morphiumnarkose wird die Einspritzung in die Bauchhöhle vorgenommen 5 Uhr 30 Minuten. Der Saft und ebenso die Mazeration allein lösen *Mett*sche Röhren in 48 Stunden nicht, die Mischung tut es in 48 Stunden vollständig. Das Tier liegt ohne weitere Krankheitszeichen ruhig da, 14 Stunden nach der Einspritzung tritt der Tod ein. In der Bauchhöhle 15 ccm klarer, sehr stark blutiggefärbter Flüssigkeit. Fleckweise Hyperämie und Ekchymosen am Bauchfell. Überall punktförmige und ineinanderfließende Fettgewebnekrosen auch am Mesenterium. Hyperämie und Blutungen in der Nierenrinde. Punktförmige und miliare Blutungen unter der Milzkapsel und in der rechten Nebenniere. Bauchfell glatt und glänzend. Keine Spur von freiem Pankreasgewebe.

Nr. 30. 4 kg schwerer Hund. 19. April. Das Pankreas eines 5 kg schweren Hundes wird zerrieben, mit drei Teilen physiologischer Kochsalzlösung versetzt, 20 Minuten auf genau 60° erwärmt, darauf 3—4 Stunden bei Zimmertemperatur eingedampft, der Rückstand mit 18 ccm reinem Saft gemischt und um 6 Uhr in die Bauchhöhle eingespritzt.

Der Saft allein löste *Mett*sche Röhren ebenso wenig wie die Mazeration in 48 Stunden. Die Mischung tat es, das Tier schrie laut auf, legt sich in gespreizter Stellung mit Kontrakturen und Lähmungen hin, hat wiederholt Erbrechen. Nach kurzer Zeit völlige Apathie, fortschreitende Verschlechterung, am nächsten Morgen (nach etwa 15 Stunden) Tod. In der Bauchhöhle etwa 40 ccm klarer, stark blutiggefärbter Flüssigkeit. Reichliche Fettgewebnekrosen am Bauchfell und im Perikardium. Starke, fleckweise Hyperämie des Bauchfells mit vielen Ekchymosen. Bauchfell glatt glänzend. In der Leber helle trübe Stellen. Nierenhyperämie, in der Rinde einige mikroskopisch sichtbare Blutungen, ebenso im Mark und unter der Milzkapsel.

Das Gemisch aus Pankreasmazeration, $\frac{1}{4}$ Stunde auf 60° erwärmt, das dem reinen Saft eine auflösende Kraft auf *Mett*sche Röhren verleiht, bringt unter dem Bilde der Pankreasvergiftung den Tod der Tiere mit sich. Kontrollversuche mit 15—20 Minuten lang auf 60° erwärmter Suspension allein fielen negativ aus, wie sich aus folgendem ergibt:

Nr. 18. 10 kg schwerer Hund. In Äther-Morphiumnarkose wird die Hälfte eines Pankreas von einem 21 kg schweren Hunde 15 Minuten auf 60° erwärmt, von großbröckligem Brei verrührt dem Tier in die Bauchhöhle gebracht. Beim Erwachen zeigt das Tier kein Krankheitszeichen. Nach 1 Monat wird es getötet. In der Bauchhöhle mehrere Verwachsungen. Rötliche, fibröse Knoten im großen Netz von Stecknadelkopfgroße.

Nr. 24. 5 kg schwerer Hund. Das Pankreas eines 7 kg schweren Hundes wird ihm in 30 ccm Kochsalzlösung, 20 Minuten bei 60° gehalten, in die Bauchhöhle gebracht. Kein Krankheitszeichen außer einer schnell vorübergehenden Parese der Hinterfüße.

Wenn die Pankreasmazeration mehr erwärmt wird, entweder 15 Minuten bei 75° oder längere Zeit bei 60°, so vertragen die Tiere die Einspritzungen im Gemisch mit inaktivem Saft. Das zeigen die folgenden Versuche, bei denen noch die Wirkung in vivo mit der in vitro in Parallele gestellt ist.

Nr. 19. 5 kg schwerer Hund erhält die andere Hälfte des Pankreas (vgl. Nr. 22) $\frac{1}{4}$ Stunde bei 75° gehalten, mit 35 ccm reinem Saft versetzt, nachdem die Mischung 1 Stunde im Brutschrank gestanden hat, in die Bauchhöhle gespritzt (60 ccm Flüssigkeit). Einige Brechversuche, Heulen, Krampf der Bauchmuskeln. Plötzlich hören diese Krankheitszeichen auf, das Tier ist wohl. Nach einem Monat getötet, zeigt es umschriebene Bauchfellverwachsungen, hie und da verstreut weißliche Knötchen.

Saft und Mazeration allein lösten Mettsche Röhren nicht in 48 Stunden, das Gemisch löste 1 mm in 48 Stunden.

Nr. 29. 4,3 kg schwerer Hund. 1. April 1912. Eine Pankreasmenge, die einem Hunde von 3 kg Gewicht entspricht, wird in physiologischer Kochsalzlösung, $\frac{1}{2}$ Stunde bei 60° gehalten, mit 22 ccm reinem Saft gemischt in die Bauchhöhle gespritzt. Saft und Mazeration allein hatten auf Mettsche Röhren keine Wirkung, das Gemisch löste davon 2 mm in 72 Stunden.

Das Tier winselte laut, machte unweckmäßige Bewegungen, hatte wiederholtes Erbrechen, in den folgenden Stunden trat starke Niedergeschlagenheit zutage. Am folgenden Tage ist eine Besserung vorhanden, Freßlust. Am 4. April bei anscheinendem Wohlbefinden Probelaparotomie. Leichte Bauchfellhyperämie, einige Verwachsungen. Diffuse gelbliche opake Fettgewebsnekrosen. Naht. Vollkommenes Wohlbefinden.

Nr. 31. 3,4 kg schwerer Hund. Pankreas eines 3,8 kg schweren Hundes im Exsikkator getrocknet, gepulvert, in physiologischer Kochsalzlösung 25 Minuten bei 60° gehalten, mit 8 ccm reinem Pankreassaft gemischt, 10 Minuten im Brutschrank gelassen, zentrifugiert: von den 11 ccm werden 10 ccm dem Hunde in die Bauchhöhle gespritzt. Das Tier heult sogleich, ist etwas niedergeschlagen am ersten Tage, an den folgenden Wohlbefinden.

Ich versicherte mich außerdem noch persönlich der schon erwähnten Tatsache, daß die Einpflanzung eines einem anderen Tiere von gleichem Gewicht angehörenden Pankreas den Tod hervorruft, immer mit den der Pankreasvergiftung gleichen Symptomen. Im folgenden gebe ich einige typische Fälle davon wieder:

Nr. 23. 13 kg schwerer Hund. 19. März. Aseptische Einlagerung eines in Stücke geschnittenen Pankreas von einem 13,5 kg schweren Hunde, der während der Verdauung plötzlich durch Entbluten getötet war. Sofort nach Erwachen aus der Morphium-Chloralnarkose steht das Tier auf, wedelt mit dem Schwanz und trinkt. 20. März: Mäßig guter Zustand, Futteraufnahme verweigert. 21. März: Große Niedergeschlagenheit, oberflächliche Atmung, Unempfindlichkeit. Nach 46 Stunden tritt der Tod ein.

In der Bauchhöhle 500 ccm klarer, stark blutiggefärbter Flüssigkeit. Bauchfell glänzend, fleckig stark gerötet, besonders um die eingelegten Pankreasstücke herum, die hellgelb gangränös aussehen. Um sie herum liegen einige kleine Bezirke von Fettgewebsnekrosen. Spärlich im Bauchfell verstreute Ekchymosen. Hyperämie der Nieren. Pankreas normal.

Nr. 25. 10,5 kg schwerer Hund. 17. Februar. Die Hälfte eines Pankreas von einem 19 kg schweren Hunde, der rasch durch Verbluten getötet war, wird mit der Schere grob zu Brei zerschnitten in die Bauchhöhle gebracht. Nach der Operation, die mit einer dicken Metallkanüle ausgeführt ist, winselt der Hund stark, erbricht wiederholt, hat Krämpfe und Lähmungen. Nach kurzer Zeit scheint er sich wieder zu erholen. Am 18. Februar früh tritt der Tod ein nach starker Niedergeschlagenheit und Unempfindlichkeit.

In der Bauchhöhle finden sich 180 ccm klarer, stark blutiger Flüssigkeit. Bauchfell glatt, fleckweise gerötet, kleine Blutungen unter der Serosa. An mehreren Stellen liegen kleine Stücke des eingeführten Pankreas, von starker Hyperämie und verstreuten Fettgewebstekrosen umgeben. Leber mit gelben trüben Stellen. Nieren stark bluthaltig. Punktförmige Blutungen unter der Milzkapsel. Pankreas normal.

Über die Giftwirkung des Pankreas ist jüngst eine Arbeit von D. Maragliano erschienen. Nach ihm wirkt das zu Brei zerschnittene Pankreas, in die Bauchhöhle eingeführt, nur in großen Mengen tödlich. Stets tritt jedoch der Tod ein, wenn gleichzeitig eine gewisse Menge Öl eingespritzt wird. Ich habe mehrere Versuche mit der vom Autor angegebenen Modifikation ausgeführt, um zu erkennen, ob die tödliche Wirkung nicht vom Öl als vielmehr von irgendwelcher Änderung der proteolytischen Eigenschaft abhängig wäre. Ich gebe hier einen der Versuche wieder, der nach den Angaben Maraglianos ausgeführt ist, und bemerke, daß ich bei weiteren Versuchen dieselben Resultate erhalten habe.

7 ccm frischen Pankreasbreies werden mit 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 15 ccm süßen Mandelöls versetzt. Nach Zusatz von Toluol kommt die Mischung auf 40 Stunden in den Brutschrank von 38°. Im abgeklärten Öl werden die Fettsäuren bestimmt, welche gleich 60 ccm $\frac{N}{10}$ NaOH sind.

Der Rückstand wird von neuem mit 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Nach Zentrifugieren beider Mazerationen wird die auflösende Kraft der Mettschen Röhren geprüft bei Anwesenheit von Darmkinase.

	mm Mettscher Röhre nach		
	24	48	72 Std.
Extrakt frisch, mit physiologischer Kochsalzlösung	0	Spuren	$\frac{1}{2}$
Extrakt frisch, mit physiologischer Kochsalzlösung + Darmkinase	Spuren	1	$1\frac{1}{2}$
Extrakt nach Einwirkung des Öls	$1\frac{1}{2}$	6	10
Extrakt nach Einwirkung des Öls + Darmkinase	$1\frac{1}{2}$	6	10

Ich will diesem Versuch keinen absoluten Wert beimessen und nicht weiter darauf beharren, es folgt jedoch aus den Versuchen Maraglianos, daß das Öl imstande ist, die Zerstörung der proteolytischen Fermente zu verlangsamen oder zu verhindern, wie man sie während 40 Stunden Dauer im Brutofen bemerken kann.

Indes kann dieser neue Versuch, die Giftigkeit der Pankreasmazeration auf deren Wirkung auf die Fette zu beziehen, nicht ohne weiteres als gelungen angesehen werden, weil er nicht dem proteolytischen Vermögen Rechnung trägt, welches viel wahrscheinlicher der Grund für die Giftwirkung des Pankreasgewebes ist.

Ich werde jetzt die Verdauungsversuche in vitro wiedergeben, zum Vergleich mit denen in vivo und auch in der Absicht, zu sehen, ob die Auflösung der *Mett*-schen Röhren dank der Aktivierung mit Pankreasgewebe wirklich einer Steigerung der Proteolyse entspricht wie bei der Anwesenheit von Darmkinase, oder ob sie nicht vielmehr davon unabhängig wäre wie bei Aktivierung mit Kalziumchlorür. Weiterhin will ich noch feststellen, ob die Giftigkeit Tieren gegenüber auf einer eventuellen Steigerung der Proteolyse beruht.

Die Versuche wurden in der oben angeführten generellen Weise ausgeführt.

Frisches Pankreas vom entbluteten Hunde wird fein zerschnitten mit dem dreifachen Volum Kochsalzlösung versetzt. Die Flüssigkeit wird abzentrifugiert, mit Toluol in den Brutschrank gestellt, sie dient zu den Versuchen. Ich ordne die Versuche in Gruppen, um leichter die Resultate ablesen zu können. Die Zahlen geben die Kubikzentimeter ein Zehntel Normalnatronlauge an, die für die Formoltitrierung von 1 ccm der zur Untersuchung stehenden Flüssigkeit gebraucht werden, und die Millimeter *Mett*scher Röhre, die von dem Gemisch gelöst werden, das vor Zusatz des Serums abgenommen wurde. Das Serum wurde in derselben Menge wie die zu prüfende Flüssigkeit genommen.

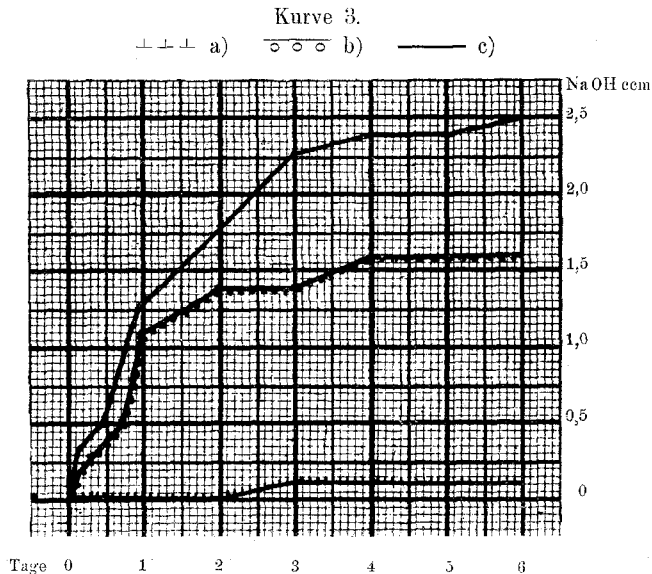
a) Zentrifugat von Pankreasmazeration 90 Minuten bei 38° gehalten (löste 0 mm *Mett*scher Röhre in 72 Stunden).

b) Zentrifugat von Pankreasmazeration 15 Stunden bei 38° gehalten (löste 3 mm *Mett*scher Röhre in 60 Stunden).

c) Zentrifugat von Pankreasmazeration 24 Stunden bei 38° gehalten (löste 10 mm *Mett*scher Röhre in 48 Stunden).

Nach Zusatz von Serum ergab die Formoltitrierung folgende Resultate:

Stunden:	0	4	8	12	16	20	24	Tage	2	3	4	5	6
a) Na OH ccm	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2		0,2	0,4	0,4	0,4	0,4
b) „ „	0,4	0,6	0,7	0,8	0,9	=	1,5		1,8	1,8	2,0	2,0	2,0
c) „ „	1,6	1,9	=	2,1	=	=	2,9		3,4	3,9	4,0	4,0	4,1



In den ganz frischen Pankreasextrakten, auch nach kurzer Mazeration im Brutschrank, merkt man nicht die geringste proteolytische Wirkung. Bei den Versuchen ergab sich eine ganz geringe Veränderung in den Zahlen der Formoltitrierung. Nach 15 und noch mehr nach 24 Stunden Aufenthalt im Brutschrank erlangen die Extrakte dagegen eine starke proteolytische Kraft, die plötzlich auftritt, ähnlich wie bei dem durch Darmkinase aktivierten Saft, und fast auf 48 Stunden beschränkt ist. Es ist also in diesen Mazerationsprodukten das aktivierte proteolytische Ferment vorhanden, das in seiner Wirkung von dem von der Drüse abgesonderten Sekret wohl zu trennen ist. In den frisch bereiteten Zentrifugaten der Mazerationsflüssigkeit ist die proteolytische Wirkung nicht sehr deutlich, auch nicht nach einer Zeit, welche der für die Wirkung des inaktiven Sekrets notwendigen entspricht. Das muß davon abhängen, daß die Methode der Extraktion aus einem grobklumpigen Organbrei mit physiologischer Kochsalzlösung keine sehr geeignete Art ist, um eine Lösung zu erhalten, in welcher die endozellulären Fermente sicher enthalten sind.

Sie gehen allmählich in die Lösung über, wenn die Mazeration genügend lange fortgesetzt wird; dazwischen kommen dann aber die Folgen der Autolyse, welche die Eigenart der Fermente vollständig zu ändern fähig sind.

Das Zurückgreifen auf die Preßsäfte wäre sicher viel geeigneter gewesen, um die proteolytische Eigenschaft des ganz frischen Pankreassaftes zu beurteilen, aber leider hatte ich keine Gelegenheit, diese Methode anzuwenden. Auch bei kurz dauernder Mazeration geht eine gewisse Menge von Fermenten in die Flüssigkeit über, wie man an den oben angeführten Versuchen mit *Mett* sehen Röhren sehen kann, in den Verdauungsversuchen ist diese kleine Fermentmenge daran zu erkennen, daß kleine Änderungen in den Zahlen der Formoltitrierung auftreten, die sich spät einstellen. Wenn man aber Darmsaft zusetzt, dessen Inaktivität auf Serum geprüft ist, so beschleunigt und verstärkt sich die proteolytische Kraft in augenfälliger Weise. So z. B. in folgendem Versuch:

Ein frischer Pankreasbrei wird $\frac{1}{2}$ Stunde mit dem dreifachen Volum physiologischer Kochsalzlösung geschüttelt. Es werden sodann folgende Lösungen hergestellt:

a) 10 ccm Zentrifugat mit 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung (löste 10 mm *Mett* sehe Röhre in 4 Tagen).

b) 10 ccm Zentrifugat mit 2 ccm Darmmazeration (löste 10 mm *Mett* sehe Röhre in 5 Tagen).

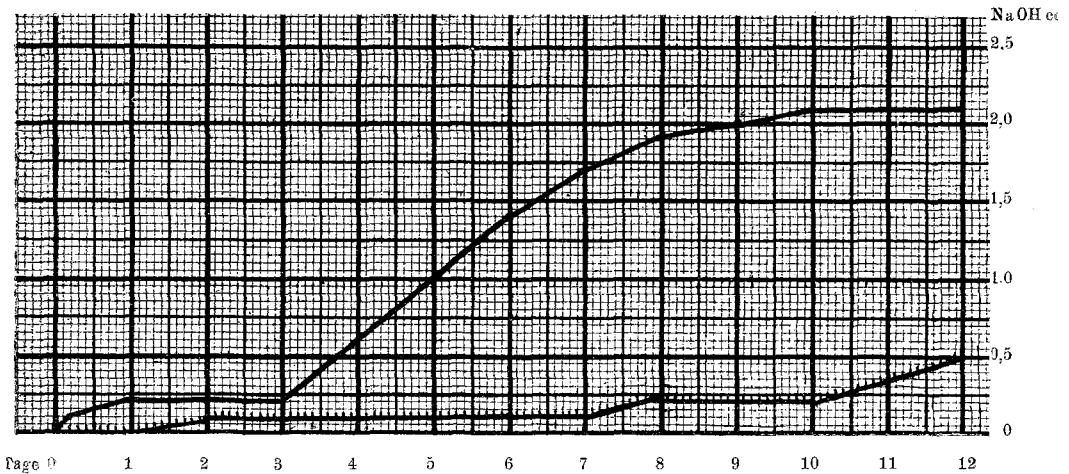
Nach Fortnahme der Proben für die *Mett* sehen Röhren wird die Flüssigkeit mit gleichen Teilen Serum versetzt. Die Titrierung ergibt:

Stunden:	0	5	10	24 Tage:	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
a) Na OH ccm	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,7
b) „ „	0,4	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	1,0	1,4	1,8	2,1	2,3	2,4	2,5	2,5	2,5

Die starke Verzögerung bei der Verdauung ist zweifellos eine Folge des spärlichen Fermentgehalts der Flüssigkeit. Eine gewisse Menge Ferment ist jedoch tatsächlich vorhanden mit dem Charakter des reinen nicht aktivierten Saftes. Der Zusatz von Darmkinase hat die proteolytische Kraft deutlich beschleunigt

Kurve 4.

--- a) — b)



und erhöht, und die Mazeration sichtlich in ihrer Wirkung der einer autolysierten Pankreasmazeration wieder genähert.

Der große Unterschied zwischen den beiden Kurven beweist, daß, im Gegensatz zum autolysierten Pankreas, beim frischen Pankreas eine in ihren Wirkungen der Darmkinase entsprechende aktivierende Kraft fehlt. Das war auch schon an den mit Mettschen Röhren angestellten Versuchen zu erkennen.

Um noch genauer das Vorhandensein dieser Substanz festzustellen, habe ich noch mit Hilfe der Serumverdauung versucht, mittelst Wärme das sogenannte proteolytische Ferment von der aktivierenden Substanz zu scheiden.

Folgende Lösungen wurden hergestellt:

a) 10 ccm reiner Pankreassaft + 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

b) 10 ccm reiner Pankreassaft + 2 ccm zentrifugierter Pankreasmazeration 1 : 2, die 90 Minuten im Ofen gestanden und 15 Minuten auf 60° erwärmt war.

c) 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 2 ccm desselben Zentrifugats.

Die Mettschen Röhren blieben bis 72 Stunden im Thermostaten unverändert.

Die Formoltitrierung gibt nach Zusatz von Serum die folgenden Resultate:

Tage:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a) Na OH ccm	0,2	0,2	0,3	0,6	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4
b) „ „	0,3	0,3	0,3	0,8	1,2	1,3	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6
c) „ „	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Daraus ergibt sich, daß im frischen Pankreas keine aktivierende Substanz vorhanden ist, die 15 Minuten der Wärme von 60° Widerstand leisten kann.

Nachdem die Pankreasmazeration 15 Stunden mit Toluol versetzt im Brutschrank gestanden, werden damit folgende Lösungen hergestellt:

d) 10 ccm reinen Saftes + 2 ccm Zentrifugat der Mazeration (15 Minuten auf 60° erwärmt)

e) 10 ccm reinen Saftes + 2 ccm Zentrifugat der Mazeration (25 Minuten auf 60° erwärmt)

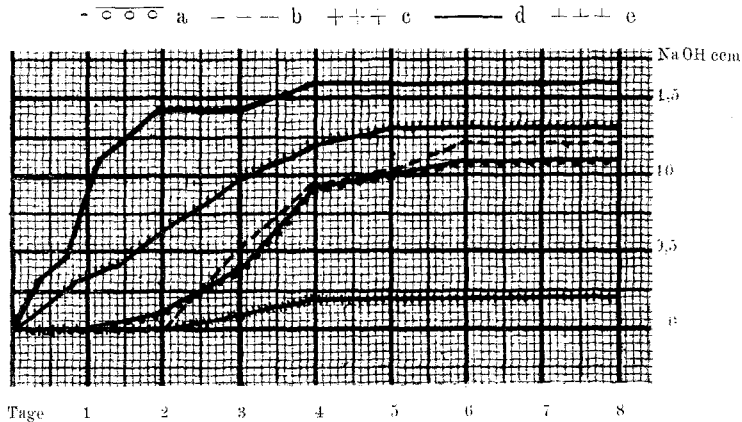
f) 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 2 ccm Zentrifugat der Mazeration (25 Minuten auf 60° erwärmt).

Nach 84 Stunden lösten die Lösungen d) und e) 1 cm Mettsche Röhren, die Lösung f) etwa 2 mm.

Die Formoltitrierung ergab nach Zusatz von Serum folgende Zahlen:

Stunden:	0	4	8	12	16	22	28	32	40	48	Tage: 3	4	5	6
d) Na OH cem	0,4	0,6	0,2	0,8	0,9	1,1	1,5	1,5	1,5	1,8	1,8	2,0	2,0	2,0
e) „ „	0,55	0,6	0,6	0,6	0,6	0,9	0,9	1,0	—	1,2	1,6	1,8	1,9	1,9
f) „ „	0,4	—	—	—	—	—	0,4	—	0,4	0,5	—	0,6	—	0,6

Kurve 5.



Im autolysierten Pankreas wird also auch mit dieser Methode die Anwesenheit einer aktivierenden Substanz neben dem proteolytischen Ferment festgestellt, welche einer Erhitzung auf 60° 15 Minuten Widerstand zu leisten vermag. In 25 Minuten tritt schon eine sichtliche Verlangsamung der Wirkung ein. Läßt man dieselben Lösungen 24 Stunden im Brutschrank mit einem autolysierten Pankreas, dessen Extrakt stark proteolytisch wirkt, so schadet die Erwärmung auf 60–62° während 15 Minuten beträchtlich, in 25 Minuten ist die aktivierende Substanz vollständig zerstört; das proteolytische Ferment außerdem natürlich auch. Folgende Versuche beweisen das:

Die Pankreasmazeration, 24 Stunden im Brutschrank, wird zentrifugiert, 15 bzw. 25 Minuten auf 60–62° erwärmt und mit reinem Saft gemischt, der Lösung, nach Fortnahme von Proben für die Mettschen Röhren, gleiche Teile Serum zugesetzt:

a) 10 cem reinen Saftes + 2 cem physiologische Kochsalzlösung.

b) 10 cem reinen Saftes + 2 cem Zentrifugat einer 15 Minuten auf 60° erwärmten Mazeration.

a¹) 10 cem reinen Saftes + 2 cem physiologische Kochsalzlösung.

b¹) 10 cem reinen Saftes + 2 cem Zentrifugat einer 25 Minuten auf 60° erwärmten Mazeration.

Beide Saftlösungen ließen Mettsche Röhren während 4 Tagen unverändert, Lösung b) löste in derselben Zeit 3½ mm, Lösung b¹) 2½ mm.

Die Formoltitrierung ergab folgende Zahlen:

Stunden:	0	4	8	24	Tage: 2	3	4	5	6	7	8
a) Na OH cem	0,3	=	=	0,3	0,3	0,5	0,6	0,7	0,9	1,2	1,3
b) „ „	0,4	0,6	=	0,65	0,7	0,8	1,0	1,2	1,4	1,5	1,6
a ¹) „ „	0,3	=	=	0,3	0,3	0,5	0,8	1,3	1,7	1,8	1,8
b ¹) „ „	0,5	=	0,5	0,5	0,5	0,9	1,1	1,5	2,0	2,2	2,2

Dieser Versuch läßt die Wärmeempfindlichkeit der aktivierenden Substanz überzeugend hervortreten. Während das Zentrifugat des 24 Stunden auf 38° erhitzten Pankreas stark proteolytisch ist und eine Kurve hat, die der des aktivierten Saftes ähnlich verläuft, schädigt ein allmähliches Erwärmen auf 60°, ein Vorgang, der zur Zerstörung des proteolytischen Ferments vorgenommen wird, auch die aktivierende Substanz außerordentlich. Nach kürzerem Verweilen im Brutschrank gelingt es indessen, die beiden Substanzen durch Erwärmen auf 60° in abgemessener Zeit voneinander zu scheiden. Besser geht es noch, wenn das Mazerationsprodukt mehrere Tage (5—6) bei Zimmertemperatur gelassen, dann erst 15 Minuten auf 60° erwärmt wird.

Die Versuche wurden mit einer dermaßen behandelten Mazeration angestellt, nach Fortnahme der für die Mettschen Röhren nötigen Mengen mit gleichen Teilen Serum versetzt:

Versuch I:

- a) 10 ccm reinen Saftes + 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung.
- b) 10 ccm reinen Saftes + 2 ccm Zentrifugat der Mazeration.
- c) 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 2 ccm Zentrifugat der Mazeration.

Lösung a) löste die Mettsche Röhre in 100 Stunden nicht.

Lösung b) löste vollständig (10 mm) in 72 Stunden.

Lösung c) löste nur Spuren in 72 Stunden.

Die Formoltitrierung ergab folgende Zahlen:

Tage:	0	1	2	3	4	5	6	7	8
a) Na OH ccm	0,3	0,3	0,3	0,5	1,0	1,5	1,6	1,6	1,7
b) „ „	0,5	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,0	2,0
c) „ „	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8	0,8

Versuch II.

Ein zerriebenes und mit dem dreifachen Volum physiologischer Kochsalzlösung versetztes Pankreas bleibt 6 Tage unter 10ulzusatz bei Zimmertemperatur. Darauf wird die Lösung 15 Minuten auf 60° erwärmt, dann nach Fortnahme der für die Mettschen Röhren nötigen Mengen mit gleichen Teilen Serum versetzt und zu folgenden Mischungen verwendet:

a) 10 ccm Saft + 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung (Mettsche Röhre blieb davon in 6 Tagen unverändert).

b) 10 ccm Saft + 2 ccm Zentrifugat (Mettsche Röhre in 48 Stunden vollständig gelöst).

c) 10 ccm physiologische Kochsalzlösung + 2 ccm Zentrifugat (in 6 Tagen wurden nur Spuren gelöst).

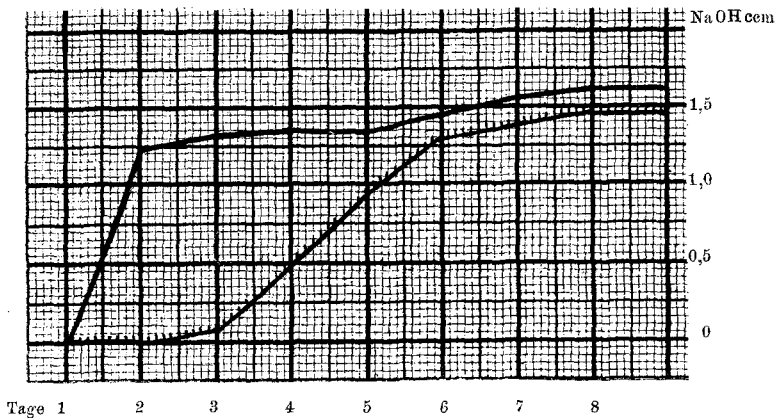
Die Formoltitrierung ergab folgende Zahlen:

Tage:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
a) Na OH ccm	0,3	0,3	0,4	1,0	1,5	1,7	1,8	1,9	1,9	1,9
b) „ „	0,5	1,8	1,9	1,9	1,9	2,0	2,1	2,2	2,2	2,2
c) „ „	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,55	0,55	0,55	0,6	0,6

Diese beiden Versuche in Kurven dargestellt:

Kurve 6.

--- a — b



Die Proteolyse ist also bei Anwesenheit des autolysierten Pankreasextraktes erhöht und beträchtlich beschleunigt.

Ebenso wie mit der Darmkinase habe ich auch mit den aktivierenden Pankreas-mazerationen unter gleichen Bedingungen hämolytische Versuche an roten Blutkörperchen des Hundes angestellt. Das Ergebnis ist genau wie mit Darmkinase, d. h. diese Mazerationen beeinflussen nicht sehr die Hämolyse des reinen Saftes, man findet nur eine ganz geringe Behinderung.

Es besteht also eine vollständige Übereinstimmung zwischen der Wirkung des Darmsaftes und der der im Pankreas selber gebildeten aktivierenden Substanz. Diese Ähnlichkeit findet ihre Begründung in dem gemeinsamen embryologischen Ursprung des Darmepithels und der Pankreasepithelzellen.

Folgende Schlüsse sind das Ergebnis der letzten Versuche:

Im frischen Pankreas findet sich das proteolytische Ferment in einer Gestalt, die der des reinen sogenannten inaktiven Pankreassaftes gleich ist.

Das proteolytische Ferment wird durch Zusatz von Darmkinase ebenso wie durch autolytische Vorgänge aktiviert, seine Wirkung dadurch erhöht und beträchtlich verstärkt.

Diese Aktivierung beruht auf Bildung einer thermolabilen Substanz, die aber widerstandsfähiger gegenüber der Erhitzung ist als das proteolytische Ferment, so daß die beiden mittelst der Wärme voneinander geschieden werden können.

Man erhält auf diese Weise Pankreasextrakte, in denen nur mehr die aktivierende Substanz vorhanden ist, ohne daß eine Spur von Proteolyse besteht, wie man in der Wirkung auf Serum sehen kann. Mit reinem

Pankreas gemischt, ändern diese Extrakte dessen proteolytische Wirkung ebenso wie der Zusatz von Darmkinase, d. h. sie steigern und beschleunigen beträchtlich seine Wirkung.

Die Tierversuche stimmen mit den Reagenzglasexperimenten vollständig überein. Während die Extrakte des autolysierten Pankreas, vorschriftsmäßig in der Weise erwärmt, daß sie aktivierend wirken, ohne proteolytisch zu werden, und der reine Saft in den angewendeten Mengen unschädlich sind, ruft ihre Mischung, in die Bauchhöhle gespritzt, sehr rasch den Tod des Tieres hervor unter den charakteristischen Zeichen der Pankreasnekrose.

Wenn dagegen die Extrakte in der Weise erwärmt werden, daß sie ihre aktivierende Kraft verlieren, dann ruft ihre Mischung mit reinem Saft unter den gleichen Bedingungen kein Krankheitszeichen hervor.

Die giftigen und tödlichen Folgen der Einpflanzung von Pankreasgewebe in die Bauchhöhle sind also gebunden an die Aktivierung des Pankreassekrets, sie hängt ab von der Bildung einer Substanz, welche die proteolytische Kraft des Sekrets beschleunigt und steigert.

Hiernach lassen sich die zwei anscheinend einander gegenüberstehenden Theorien verbinden und in Einklang bringen, die von Bergmann und Guleke, welche die Giftwirkung dem Pankreassekret zuschreiben, und die von Doberauer, nach welchem die Giftwirkung auf Produkte der autolytischen Zersetzung des Pankreas zu beziehen ist.

So wird auch die Beobachtung Doberauers erklärt, daß das autolysierte Pankreasgewebe in seiner Giftigkeit stärker und rascher wirkt als frisches; mit ersterem wird die schon gebildete aktivierende Substanz eingespritzt, im zweiten bildet sie sich allmählich im Innern des Körpers.

Ein anderes von Brugnattelli beobachtetes und von mir mehrfach nachgeprüftes Phänomen findet so gleichfalls seine Erklärung: die Einspritzung fein hergerichteten Pankreasbreies wird gut vertragen, während die Einpflanzung gröberer Stücke den Tod des Tieres im Gefolge hat. Unter dieser Voraussetzung kann man die auseinandergehenden Ansichten der Forscher (Doberauer, Hess, Guleke) über die giftige Wirkung des normalen Pankreas erklären.

Auf Grund der oben auseinandergesetzten Tatsachen kann man denken, daß das zu feinem Brei verriebene Pankreas ohne weiteres in die fixen und wandernden Phagozyten der Bauchhöhle gelangt, noch bevor eine hinreichend lange Zeit

vergangen ist, um eine Aktivierung des Sekretes eintreten zu lassen ¹⁾). Die großen eingepflanzten Pankreasstücke können dagegen frei die autolytischen Veränderungen eingehen, wenigstens in ihren tieferen Teilen, so daß sie erst das Sekret aktivieren und darauf ihre Giftwirkung äußern können.

Kapitel V.

Pathogenese der Pankreasvergiftung an der kranken und durch Trauma veränderten Drüse.

Aus den vorliegenden Versuchen folgt, daß das in der Drüse vorhandene Sekret keine entschieden giftigen Eigenschaften besitzt. Andererseits muß man mit Bergmann, Guleke und allen neueren Forschern annehmen, daß als Ursache der Pankreasvergiftung der Pankreassaft selbst zu gelten hat. Zu dem Saft kommen die giftigen Eigenschaften der aktivierenden Substanzen hinzu, welche die langsame normale proteolytische Kraft zu steigern imstande sind. Man muß nun die Ergebnisse der Experimente mit denen der menschlichen Pathologie in Beziehung setzen. Es gibt, wie eingangs erwähnt ist, beim Menschen zahlreiche Fälle, sowohl bei Krankheiten wie bei Verletzungen, bei denen die typischen Anzeichen der Pankreasvergiftung auftreten, und bei denen der Tod sehr rasch ohne Spuren einer Bauchfellinfektion oder Verblutung eintritt. Die Übereinstimmung dieser Formen mit den experimentell erzeugten gestattet ohne weiteres, auch jene als Vergiftungen von seiten des aktivierten Pankreassaftes aufzufassen. Bei meinen Versuchen mit Substanzen, denen nach ihrer Einwirkung auf Serum aktivierende Eigenschaften zukommen, konnte ich nur in zweien diese Kraft erkennen, einmal im Extrakt der Darmschleimhaut und zweitens in den Extrakten des Pankreasgewebes.

Die sogenannte Salzkinase hat in Wahrheit keine irgendwie aktivierende Kraft, ebensowenig die Leukozyten- und Bakterienextrakte.

Besonders in Beziehung auf letztere erfordern die vielen Arten noch ausgedehntere Untersuchungen, um allgemein gültige Gesetze aufstellen zu können.

Die erhaltenen Resultate gestatten, die Pathogenese der Pankreasvergiftung im größten Teil der Fälle klarzustellen, ohne auf eine problematische, von Entzündungsprodukten gebildete aktivierende Kraft zurückgreifen zu müssen.

Die Aktivierung des Sekrets geschieht bei Krankheiten in der von Hess, Seidel und anderen angenommenen Weise, daß Duodenalin in die Pankreasgänge hineinfließt. Diese Ansicht haben sie durch geistreiche Experimente unterstützt, sie verengern oder unterbinden das Duodenum unterhalb der Papilla pancreatica. Aber auch so ist oft kein Krankheitszeichen zu erzielen, infolge der anatomischen Einrichtung der schrägen Darmwanddurchsetzung seitens der Pankreasgänge. Nach den Versuchen von Strackers und Polya kann man unter sehr großem Druck Einspritzungen ins Duodenum machen, so daß das

¹⁾ Im Versuch 22 findet sich 14 Stunden nach der Einspritzung des Breies makroskopisch keine Spur mehr davon vor.

Duodenum platzt, ohne daß ein Tropfen Flüssigkeit aus dem abgeschnittenen Pankreasgang herauskommt. Nur wenn man die Stauung im Duodenum mit der Einführung einer Kanüle in die Papilla longitudinalis kombiniert, konnte H e s s eine Nekrose der Pankreassubstanz erhalten, Bedingungen, die für Grundlage einer Theorie viel zu künstlich sind. Andererseits gibt die geringste Menge Darmsaft oder aktivierter Pankreassaft, wie sie zur Erzeugung der Pankreasvergiftung nötig ist, keine direkte giftige Wirkung, wenn sie in die Gänge eingespritzt wird, sondern wirkt wie viele andere Substanzen indifferent, indem in sie nur eine Nekrose des Drüsengewebes hervorruft. Daher hat man sich vorzustellen, daß bei der spontanen Pankreasvergiftung die Aktivierung des Drüsensekrets, an welche die Giftwirkung gebunden ist, niemals vermittelt des Darmsaftes zustande kommt.

Anders liegen die Verhältnisse bei der traumatischen Vergiftung.

In der Literatur sind einige seltene Fälle beschrieben, bei denen eine Zerreißung des Pankreas und eine gleichzeitige Zerreißung des Magendarmkanals während der Verdauungsperiode vorlag. Der von L e i t h erwähnte Fall ist dafür typisch.

Die Schnelligkeit des Todes und der charakteristische Befund zeigen an, daß der Tod nicht durch die gewöhnliche Perforationsperitonitis veranlaßt wird, sondern durch die hochgradige Giftwirkung, die der Mischung von Pankreassaft mit Darminhalt in die Bauchhöhle ergossen entspringt.

In diesem Falle finden wir daher ziemlich deutlich, wie die Aktivierung des Pankreassaftes durch Anwesenheit des Darmsekrets zustande kommt, die Pathogenese der Pankreasvergiftung steht zugleich ziemlich klar vor Augen.

So interessant diese Fälle für den pathologischen Anatomen aber auch sein mögen, besonders die Möglichkeit, den Eintritt eines so raschen Todes zu erklären ohne Schock durch Blutung und echte eigentliche Peritonitis, so wird die Wichtigkeit dieser Fälle doch beträchtlich durch ihre außerordentliche Seltenheit gemindert und in zweiter Linie dadurch, daß die Darmverletzung ohne Operation allein ausreichend wäre, um den Tod in kurzer Zeit durch Peritonitis herbeizuführen.

Vom gerichtlich-medizinischen Gesichtspunkte aus betrachtet, würden ähnliche Fälle nur dann beachtet werden, wenn zwei verschiedene Ursachen für die Pankreas- und Darmverletzung in Betracht kommen würden, was praktisch jedoch nicht leicht zutreffen wird.

In allen Fällen, in denen die Pankreasvergiftung nicht durch direkte Mischung von Drüsensekret mit Darmsaft erzeugt wird, also in der großen Mehrzahl der Fälle, muß man die Aktivierung durch Autolyse von Pankreasgewebe in Betracht ziehen.

Gewöhnlich ist die Pankreasvergiftung Folge einer ausgedehnten und schnell auftretenden Nekrose des Pankreas. Die einfache oder apostematöse Entzündung bringen keine weiteren Folgen als Entzündungen an irgendwelchen anderen Organen. Dagegen führt die Nekrose, welche rasch entweder als Folge bakterieller Infektion oder Gefäßembolie und Thrombose mit Infarktbildung auftritt, falls sie eine ge-

nügend große Ausdehnung erreicht hat, von Anfang an in rascher, oft blitzschneller Weise zum Tode mit den klinischen und pathologisch-anatomischen Anzeichen der Pankreasvergiftung. Die chirurgische Literatur unterstützt hier sehr die Wichtigkeit der Nekrose; einer der besten Kenner, Körte, hat eine in dieser Beziehung sehr wertvolle Statistik erst jüngst zusammengestellt. Sie umfaßt nicht die Fälle, in denen die äußerst rasch zu Tode führende Nekrose dem Chirurgen keine Zeit zum Eingriff ließ.

Die operierten Fälle ergaben folgende Resultate, die ich vollständig hier wiedergebe:

	Fälle	Heilungen	Tod
Entzündung des Pankreas, Fettgewebse Nekrose und seröser Erguß.....	3	3	—
Hämorrhagische Entzündung mit später Abstoßung von Drüsensequestern in größeren und kleineren Stücken ..	8	5	3
Eiterung im Pankreas und in der Umgebung ohne Nekrosen	4	3	1
Akute Entzündung mit Bildung abgekapselter blutiger Ergüsse	3	3	—
Eiterung im Pankreas oder in der Umgebung mit späterer Nekrosebildung	3	2	1
Akute Entzündungen ohne Nekrosen	21	16	5
Ausgedehnte Nekrosen des Pankreas mit Gangrän.....	13	2	11

Die Gefährlichkeit der Entzündungen mit und ohne Eiterung ist daher ganz gering im Vergleich mit den eigentlichen Nekrosen. Auch bei der tödlichen traumatischen Pankreasvergiftung findet sich häufig eine Zerstörung oder eine primäre oder sekundäre hämorrhagische Infarzierung (nach Tru h a r t durch Trypsin-arrasion der Gefäße) eines großen Pankreasteiles.

Die Ergebnisse der pathologischen Anatomie stimmen aufs beste mit den experimentellen überein, um festzustellen, daß als gewöhnliche Todesursache bei der Pankreasvergiftung die Nekrose zu gelten hat, daß dagegen Eiterherde und Infektionen, die an sich für die Drüse von Wichtigkeit sein können, in dieser Beziehung ohne großen Einfluß sind.

In den nekrotischen Teilen des Pankreas, durch jedwede Ursache entstanden, wird die proteolytische Kraft des darin enthaltenen oder von benachbarten gesunden Teilen dorthin gelangten Sekrets gesteigert, und eben von dieser Aktivierung hängen nach meinen oben wiedergegebenen Versuchen die giftigen bzw. tödlichen Wirkungen ab. Alle anderen für die Aktivierung des Sekrets herbeigezogenen Vorgänge haben, mit alleiniger Ausnahme des Darmsaftes, keinen Einfluß auf die Entstehung der Pankreasvergiftung. So haben die Bakterien, deren aktivierende Eigenschaften sehr wenig sicher stehen, an sich keine Wirkung, können aber indirekt wirken insofern, als sie Drüsennekrose erzeugen, wie dies aus den Protokollen P o l y a s sehr deutlich hervorgeht.

Der Lehre von P o l y a und E p p i n g e r, nach denen die Nekrose hauptsächlich durch intrapankreatische Aktivierung des Sekrets zustande kommt, stelle ich die

gerade umgekehrte entgegen, daß nämlich die im Pankreas vor sich gehende Sekretaktivierung und die anschließende Vergiftung durch die irgendwie entstandene Nekrose verursacht wird.

Mit dieser Erklärung würden sich die Fälle aufhellen lassen, bei denen sonst für die Aktivierung des Sekrets und den nachfolgenden Tod keine Ursache gefunden werden könnte, z. B. die traumatischen Fälle oder die Nekrosen nach Gefäßverletzungen.

Wie jedoch immer hat das Tierexperiment nur teilweise Übereinstimmung mit den Ergebnissen der menschlichen Pathologie und bei diesen wird die Pankreasnekrose ganz verschiedene Folgen haben können je nach den Umständen, ohne daß man deswegen an eine Änderung ihrer Grundwirkung zu denken braucht. So wird oft eine umschriebene Nekrose sich direkt mittelst des aktivierten Sekrets oder mittelst der Blutungen ausbreiten können und verschiedene Ausgänge haben, je nach der Schnelligkeit ihrer Ausbreitung. Bald wird eine tödliche Vergiftung folgen, bald jedoch, vielleicht auch infolge Immunisierung gegen die Wirkungen des Pankreassaftes (vgl. Achalme, v. Bergmann, Seidel), mit einem einfachen Abszeß der Prozeß abschließen. Besonders tragen die Immunitätsfälle dazu bei, unser Urteil, das sich auf die angeführten Tatsachen stützen muß, unsicher zu machen, sie können noch besser die vielfache Entstehung der akuten Pankreaskrankheiten aufhellen.

Außer allen am Ende der einzelnen Abschnitte aufgeführten Schlüssen lassen sich mit Rücksicht auf die menschliche Pathologie noch folgende Sätze aufstellen:

Der plötzliche Tod im Anschluß an Pankreasverletzungen ist nicht Folge einer Verblutung oder Peritonitis, sondern von der sogenannten Pankreasvergiftung abhängig. Diese Vergiftung entsteht nicht einfach durch das in der Drüse enthaltene Sekret oder dadurch, daß es von ihr in die Umgebung ergossen wird, sondern durch Steigerung der proteolytischen Kraft, die dem Sekret zukommt, indem seine Wirkung vermehrt und beträchtlich beschleunigt wird. Weder Leukozyten noch Bakterienkeime spielen dabei mit, nur in den seltenen Fällen, wenn der Inhalt des Magendarmkanals sich dazugesellt hat, kann die Steigerung auf die Wirkung des Darmsaftes bezogen werden; gewöhnlich aber hängt sie von der Nekrose des Pankreasgewebes ab, bei dessen Autolyse sich eine Substanz bildet, die das Sekret im Reagenzglas aktiviert.

Nicht jede Nekrose ist fähig, einen tödlichen Ausgang hervorzurufen, sie muß eine genügende Ausbreitung haben und rasch auftreten.

Die praktischen Ergebnisse dieser Arbeit überlasse ich den Chirurgen, ich will nur noch das hervorheben, was für die gerichtliche Medizin von Wert ist, damit glaube ich die eingangs aufgestellten Fragen zu beantworten:

Wenn kein objektives Anzeichen dafür zu finden ist, daß der Tod durch Schock, Verbluten, Peritonitis hervorgerufen ist, so können die Pankreasverletzungen als Todesursache nur dann gelten, wenn eine Nekrose des Pankreas vorhanden ist und die Symptome der Pankreasvergiftung gefunden werden: blutig-seröses Exsudat, Fettgewebsnekrose, fleckweise Bauchfellhyperämie, Fehlen einer eigentlichen Bauchfellentzündung.

Die einfache traumatische Lösung von Pankreasstücken oder vom Inhalt seiner Gänge, der sich in der Folge in die Bauchhöhle ergießt, kann nicht als Todesursache betrachtet werden, nicht einmal als lebensgefährlich oder die Gesundheit schädigend.

Nur wenn gleichzeitig eine Zerreißung des Magendarmkanals vorliegt oder sich ausgedehntere Herde von Nekrose im Pankreas bilden, können die Pankreasverletzungen als Ursache der Vergiftung betrachtet werden. Im allgemeinen sind diese Umstände für die gerichtliche Medizin jedoch ohne großen Wert, weil sie niemals von dem Vorgang des Trauma unabhängig sind, sondern nur dessen direkte oder indirekte Folgen darstellen. Die Zerreißung des Darmes ist dagegen schon an sich, mag sie primär oder sekundär nach Stoß auftreten, eine hinreichende Todesursache, ihre Vergesellschaftung mit einer Pankreasverletzung ändert nur den Mechanismus des Todes.

Infektion und Eiterung haben an sich mit der Entstehung der Pankreasvergiftung nichts zu tun, sie können gelegentlich zu Traumen hinzutreten und allein oder in Zusammenhang mit dem Trauma als Todesursachen angesehen werden, aber nicht als Vorgänge, welche die Wirkung der Pankreasverletzung erschweren.

Literatur.

1. Achalmé, Ann. de l'Institut Pasteur 1901, 151. — 2. Balser, Über Fettnekrose, eine zuweilen tödliche Krankheit des Menschen. Virch. Arch. 90, 520, 1882. — 3. Bayliss and Starling, The proteolytic activities of the pancreatic juice. Journ. of Physiol. 30, 61, 1903. — 4. v. Bergmann, Über die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 3, 401, 1906. — 5. v. Bergmann und Guleke, Zur Theorie der Pankreas-

vergiftung. Münch. med. Wschr. 1910, 1673. — 6. Biondi, D., Contributo clinico e sperimentale alla chirurgia del pancreas Cagliari-Sassari, 1896. — 7. Blume, Festschrift zur Naturforscherversammlung. Braunschweig 1897. — 8. v. Bonsdorff, Pancreatitis gangraenosa acuta. Ref. in Jahresbericht f. Chirurgie, I, 1895. — 9. Brugnattelli, Esperienze sulla patogenesi della sindrome da necrosi pancreatica. Boll. Soc. med.-chir. Pavia 1910, 49. — 10. Bunge, Zur Pathogenese und Therapie der akuten Pankreashämorrhagie und abdom. Fettgewebsnekrose. Arch. f. klin. Chir. 71, 726, 1903. — 11. Camus et Gley, A propos de l'action de la rate sur le pancréas C. R. Soc. Biol. 1902, 800. — 12. Dieselben, Sur la sécrétion pancréatique active. Ibidem 1902, 895. — 13. Carnot, Les Pancréatites. Thèse de Paris 1898. — 14. Chiari, Über Selbstverdauung des menschlichen Pankreas. Ztschr. f. Heilk. 1896, 17. — 15. Derselbe, Über die Beziehungen zwischen dem Pankreas und der Fettgewebsnekrose. XV. Congr. Intern. de Méd. Lisbonne 1906, 3. Section. — 16. Cybulsky et Taschanoff, A propos des poisons normaux de l'intestin. Arch. intern. de Physiol. 5, 257, 1907. — 17. Delezenne, Sur la présence dans les leucocytes et les ganglions lymphatiques d'une diastase favorisant la digestion tryptique des matières albuminoïdes. C. R. Soc. Biol. 1902, 283. — 18. Derselbe, Les Kinases leucocytaires et la digestion de la fibrine par les sucs pancréatiques inactifs. Ibid. 1902, 590. — 19. Derselbe, Sur l'action protéolytique de certains sucs pancréatiques de fistule temporaire. Ibid. 1902, 693. — 20. Derselbe, Sur l'action protéolytique des certains sucs pancréatiques de pilocarpine, etc., 1902, 890. — 21. Derselbe, Sur les différents procédés permettant de mettre en évidence la kinase leucocytaire. Ibid. 1902, 893. — 22. Derselbe, Les Kinases microbiennes etc. Ibid. 1902, 998. — 23. Derselbe, Sur l'action antikinase du sérum sanguin. Ibid. 1903, 132. — 24. Derselbe, Activation du suc pancréatique par les sels de Calcium. Ibid. 1905, II, 476. — 25. Derselbe, L'activation du suc pancréatique par les sels et la spécificité du Calcium. Ibid. 1906, I, 1070. — 26. Dehio-Thoma nach Truhart, Pankreopathologie, I, 193. — 27. Dittrich, Über einen Fall von genuiner akuter Pankreasentzündung nebst Bemerkungen über die anatomische und forensische Bedeutung der Pankreasblutung. Viertelj. f. ger. Med. 43, 52, 1890. — 29. Doberauer, Über die sogenannte akute Pankreatitis und die Ursache des schweren oft tödlichen Verlaufs derselben. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 48, 2, 1906. — 29. Derselbe, Über die Todesursache bei akuter Pankreatitis. Arch. f. klin. Chir. 79, 4, 1906. — 30. Dreesmann, Über Pankreatitis und Unfall. Ztschr. f. ärztl. Fortbildung 9, 5, 1912. — 31. Draper, Pancreatic Haemorrhage and sudden death. Transact. of the Assoc. of Amer. Physic. I, 243, 1887. — 32. Egdahl, A study of the effect of intravenous injections of solutions of pancreatic tissues, with a special reference to the cause of collapse in acute pancreatitis. Journ. of exp. Med. 9, 4, 1903. — 33. Eppinger, Zur Pathogenese der Pankreasfettnekrose. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 2, 216, 1905. — 34. Falloise, Distribution et origine des ferments digestifs. Arch. intern. de Physiol. II, 299, 1905. — 35. Derselbe, Les poisons normaux de l'intestin chez l'homme. Ibid. 5, 1907. — 36. Fleig, Propriétés physiologiques et toxicité du suc pancréatique normal et du suc de sécrétine. C. R. Soc. Biol. 1908, II, 718. — 37. Flexner, On the occurrence of the fat-splitting ferment in peritoneal fat necroses and the histology of these lesions. Journ. of exp. Med. II, 1897. — 38. Flexner and Pearce, Med. Bull. University of Pennsylvania 1901, 94 (Polya). — 39. Foà, Sulla digestione pancreatica ed intestinale delle sostanze proteiche. Arch. di Fisiol. 4, 81, 1906. — 40. Franke, Beitrag zur Kenntnis der abdom. Fettgewebsnekrose. I.-Diss. Rostock 1903. — 41. Frugoni Stradiotti, Contributo alla conoscenza della citosteatonecrosi. Arch. per le Sc. med. 34, 38, 1910. — 42. Gade, Norsk Magazin 1892, 903. Ref. in Virchows Jahresbericht 1892, 200. — 43. Guleke, Über die experimentelle Pankreasnekrose und die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Arch. f. klin. Chir. 78, 44, 1906; 85, 43, 1908. — 44. Derselbe, Über subkutane Pankreasverletzungen. Münch. med. Wschr. 1910, 75. — 45. Hanseman, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Ztschr. f. klin. Med. 26, 1894; Berl. klin. Wschr. 1889, 1115. — 46. Hartoch und Sirensky, Azione dei prodotti della digestione triptica degli albuminoidi del siero. Ztschr. f. Imm.-Forsch. 7, H. 3, 1912. — 47. Hekma, Über die Umwandlung des Trypsinzymogen in Trypsin. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 343, 1904. — 48. Heinecke, Über Pankreasrupturen. Arch. f. klin. Chir. 84, 4, 1907. — 49. Heß, Experimentelle Beiträge zur Ätiologie der Pankreas- und Fettgewebsnekrose. Münch. med. Wschr. 1903, 1905. — 50. Derselbe, Pankreasnekrose und chronische Pankreatitis. Grenz. d. Med. u. Chir. 19, 637, 1909. — 51. Hildebrand, Neue Experimente zur Erzeugung von Pankreatitis haemorrhagica und Fettgewebsnekrose. Arch. f. klin. Chir. 57, 1898. — 52. Derselbe und Dettmer, Ztbl. f. Chir. 1895. — 53. Hlava, Sur la pancréatite hémorragique. C. R. du XII Congrès Intern. de Médecine. Moscou 1897. III. section, p. 106. — 54. Ipsen, Über Pankreasblutung in ihrer Beziehung zum Tode Neugeborener. 79. Vers. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. Dresden, September 1907; Viertelj. f. ger. Med., 85. Suppl.-H., 1908. — 55. Derselbe, Vers. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. München 1899, 552. — 56. Jaun, Indian Annales of med. sciences. III, 721, 1855 (nach Leith). — 57. Jung, Beiträge zur

- Pathogenese der akuten Pankreatitis im Anschluß an einen Fall dieser Erkrankung. I.-Diss. Göttingen 1895. — 58. Katz und Winkler, Arch. f. Verdauungskrankh. 4, 1898; Monogr. Berlin 1899. — 59. Kirchheim, Über die Giftwirkung des Trypsins und seine Fähigkeit, lebende Gewebe zu verdauen. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 66, 352, 1911. — 60. Kirste, Pankreatitis haemorrhagica. Nürnberger Med. Ges., 18. Dezember 1902. — 61. Kollmann, Zur Kasuistik der Hämorrhagie des Pankreas. Bayr. ärztl. Intelligenzblatt 1880, 39. — 62. Körte, Beiträge zur chirurgischen Behandlung der Pankreasentzündung nebst Experimenten über Fettgewebnekrosen. Berl. Klin. 1896, 102. — 63. Derselbe, Die chirurgischen Krankheiten und die Verletzungen des Pankreas. D. Chir., Lief. 45. Stuttgart 1898. — 64. Derselbe, Die chirurgische Behandlung der akuten Pankreatitis. III Congrès Intern. de Chirurgie. Bruxelles 1911. Arch. f. klin. Chir. 96, 3, 1911. — 65. Kratter, Über Pankreasblutungen und ihre Beziehung zum plötzlichen Tod. Viertelj. f. ger. Med. 23, 13, 1902. — 66. Lattes, Sull' azione tossica del succo pancreatico. Arch. di farmacol. speriment. e sc. aff. 13, 1912. — 67. Derselbe, Sull' attivazione del secreto pancreatico. Ibid. 1912. — 68. Derselbe, Sulla patogenesi dell' intossicazione pancreatica. Pathologica, 1912. — 69. Derselbe, Eine Methode zur Herstellung kontinenter Pankreasdauerfisteln. Ztschr. f. biol. Technik u. Methodik 1912. — 70. Laup nach Truhart, Pankreaspathologie, I, 92, 113, 1895. — 71. Leith, Ruptures of the Pancreas. Lancet 28. sept. 1895; Edinb. med. Journ. 1895, 423. — 72. Lenoir, Les contusions du pancreas. Thèse de Paris 1911. — 73. Lépine, Lyon médical 1892, 302. — 74. Lewit, Über Pankreasnekrose durch experimentelle Ischämie. I.-Diss. Königsberg 1906. — 75. Lombröse, Sull' iniezione di succo enterico e pancreatico. Giornale della accademia di medicina di Torino 66, 225, 1903. — 76. Derselbe, Contributo alla conoscenza degli enzimi proteolitici. Arch. di Fisiol. 10, 601, 1912. — 77. Lukjanow, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Verdauung. 1899. — 78. Maragliano, Le cause della morte per necrosi pancreatica. Policlinico sez. chirurg. 19, 49, 1912. — 79. Marchand, 68. Vers. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. Frankfurt a. M. 1896. Ztbl. f. Path. VII, 854. — 80. v. Mikulicz, Chirurgie des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Verletzungen und Entzündungen des Organes. Grenz. d. Med. u. Chir. 12, 1, 1913. — 81. Milisch, Experimenteller Beitrag zur Lehre von dem Zusammenhange entzündlicher Pankreaserkrankungen mit Nekrose des Fettgewebes. I.-Diss. Berlin 1897. — 82. Nobiling, Verh. d. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. 71. Vers. München 1899, II, 2, 552. — 83. Opie, Diseases of the pancreas, 130. — 84. Derselbe, The relations of cholelithiasis to diseases of the pancreas and to fat necrosis. John Hopkins Hosp. Bull. 12, 19, 1901. — 85. Oser, Erkrankungen des Pankreas. Nothnagels Handb. f. spez. Path. u. Ther. 18, 1898. — 86. Panum, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. Virch. Arch. 25, 308, 1862. — 87. Parisot et Neuilly, Chlorure de Calcium et Résistance globulaire. C. R. Soc. Biol. 72, 39, 1912. — 88. Pförringer, Über die Selbstverdauung des Pankreas. Virch. Arch. 158, 126, 1899. — 89. Polya, Orvesi Hetilap. 1905, 353 (Ung.). — 90. Derselbe, Zur Pathogenese der akuten Pankreasblutung und Pankreasnekrose. Berl. klin. Wschr. 1906, 49. — 91. Derselbe, Die Wirkung des Trypsins auf das lebende Pankreas. Pflügers Arch. 121, 483, 1908. — 92. Derselbe, Über die Pathogenese der akuten Pankreaserkrankungen. Grenz. d. Med. u. Chir. 24, 1, 1911. — 93. Prince, Boston med. Journal 107, 28, 1882. — 94. Quensel nach Truhart, Pankreaspathologie. — 95. Roger et Garnier, Toxicité du contenu intestinal. C. R. Soc. Biol. 1905, II, 388, 674, 677. — 96. Dieselben, Toxicité des sécrétions duodénales. C. R. Soc. Biol. 1908, II, 1910. — 97. Rehm, Tod durch Erwürgen. Gleichzeitiger Stoß in die linke Oberbauchgegend, dadurch Bluterguß um das Pankreas. Friedreichs Bl. f. ger. Med. 34, 325, 1883. — 98. Renbold, Über Pankreasblutung vom gerichtsarztlichen Standpunkte. Festschr. f. Alb. v. Kölliker. W. Engelmann, Leipzig 1887. 129. — 99. Roosen-Runge, Über die Bedeutung des Traumas in der Ätiologie der disseminierten Fettgewebnekrose. Ztschr. f. klin. Med. 45, 56, 1901. — 100. Rosenbach, Zur Pankreaschirurgie. Arch. f. klin. Chir. 89, 2, 1909. — 101. Derselbe, Experimentelle Studien über tryptische Digestion. Arch. f. klin. Chir. 94, 2, 1911. — 102. Sarfert, Die Apoplexie des Pankreas. D. Ztschr. f. Chir. 42, 125, 1895. — 103. Schäffer et Terroine, Trypsine et érepsine. Journ. de physiol. et pathol. gén. 12, 885 et 905, 1910. — 104. Schittenhelm und Weichardt, Über die Rolle der Überempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität. Münch. med. Wschr. 1911, 843. — 105. Schmidt, Über das Verhältnis der Fettgewebnekrosen zu den Erkrankungen des Pankreas. Münch. med. Wschr. 1900, 19. — 106. Schneider, D. med. Wschr. 1905 (Lenoir). — 107. Seidel, Klinische und experimentelle Erfahrung der akuten Pankreatitis, Fettgewebnekrose und Immunisierung gegen Pankreassaft. 38. Vers. d. d. Ges. f. Chir., Berlin 1909. — 108. Derselbe, Bemerkungen zu meiner Methode der experimentellen Erzeugung der akuten hämorrhagischen Pankreatitis. Ztbl. f. Chir. 1910, 51. — 109. Shaw, Brit. med. Journal 1909, 1270. — 110. Simmonds, Disseminierte Fettgewebnekrose nach Pankreaszerreißung. Münch. med. Wschr. 1898, 6 (1896, 169). — 111. Sonnenburg-Sarfert, D. Ztschr. f. Chir. 42, 152, 1887 (u. Truhart). — 112. Stadelmann-Benda n. Tru-

hart, Pankreopathologie. — 113. Stassano et Billon, Sur l'augmentation dans la muqueuse intestinale du pouvoir favorisant de la digestion trypsique par l'afflux expérimental des leucocytes etc. C. R. Soc. Biol. 1902, 1101. — 114. Dieselben, L'action in vitro des leucocytes des exsudats sur le suc pancréatique est qualitativement comparable à l'action favorisante de l'entérokinase. C. R. Soc. Biol. 1902, 1102. — 115. Strackers, Die Plica longitudinalis duodeni beim Menschen und bei Tieren. Sitzungsber. d. math. u. naturwiss. Kl. d. kais. Akad. d. Wissensch. Wien, 118, 3, 1909. — 116. Thierloix, Bull. de la Société anatom. de Paris 1891, 573. — 117. Truhart, Pankreopathologie. I. Multiple abdominale Fettgewebsnekrose. Bergmann, Wiesbaden 1902. — 118. Vincent et Dopter, Pouvoir antihémolytique du chlorure de calcium. C. R. Soc. Biol. 1905, II, 635. — 119. Wagner, Pankreas und Fettgewebsnekrose als Unfallfolge. Monatschr. f. Unfallheilk. u. Invalidenw. 5, 1910. — 120. Welsch, Influence de l'extrait de rate sur la digestion pancréatique. Arch. Intern. de Physiol. 7, 247, 1908. — 121. Wolff, Verh. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte. 71. Vers. München 1899, II, 2, 550. — 122. Wulff, Zur Fettgewebsnekrose. Berl. klin. Wschr. 1902, 31. — 123. Zuntz, Action du suc pancréatique sur les protéines et les protéoses. Arch. Intern. de Physiol. 11, 191, 1911.

II.

Über drüsenähnliche Epithelbildungen bei Perikarditis.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. A. Tsiwidis (Athen).

(Hierzu 3 Textfiguren.)

Über drüsenähnliche Bildungen am Perikard bei produktiver Perikarditis liegen schon Angaben in der Literatur vor.

Orth hat über einen Fall fibrinös-produktiver Perikarditis berichtet¹⁾ bei dem er außer zahlreichen Spalten auch eine kleine kugelige Zyste gesehen hat, welche von großen epithelähnlichen Zellen ausgekleidet war und im Inneren Wanderzellen enthielt, und erklärte die drüsenartigen, epithelbekleideten Spalträume als von der Entzündung gerettete und stehengebliebene Deckzellen, die vom Fibrinstrom überschwemmt wurden, unter ihm sich über dem sie bedeckenden Granulationsgewebe erhalten und allmählich sich vermehrt haben.

Orth, Aschoff sowie auch Kaufmann erörtern kurz dieselben Gebilde in ihren Lehrbüchern und beziehen die Sache auf das perikardiale Epithel.

Da genauere Angaben über diese Bildungen nicht vorliegen, untersuchte ich Präparate von 15 Fällen, teils konserviertes, teils frisches Material, sowohl von akuten Formen der Entzündungen als auch von älteren, bei welchen schon Verwachsung der Herzbeutelblätter eingetreten war, in Reihenschnitten und mit verschiedenen Färbmethoden²⁾.

¹⁾ Nach Untersuchungen von Herxheimer, Nachr. von d. Kgl. Ges. d. Wissensch. in Göttingen, Math. phys. Kl. 1900, S. 224.

²⁾ Die Färbemethoden, welche ich angewandt habe, sind folgende: Hämalan, Hämatox.-Eosin, van Gieson, Weigert's blaue und rote Elastikafärbung, Sudan III, Weigert's Fibrinfärbung.