

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg
[Vorstand: Prof. Schmincke].)

Angeborenes Fehlen von Bauchspeicheldrüsenteilen mit ausgleichender Vergrößerung und Vermehrung der Langerhansschen Inseln.

Von
Medizinalpraktikant Christlieb.

(Eingegangen am 19. Dezember 1932.)

Pankreasmißbildungen sind große Seltenheiten. Dies gilt in gleicher Weise für das Pankreas annulare, das Pankreas divisum, das vollständige Fehlen, die Aplasie des Pankreas, die bisher nur ein einziges Mal (*Kaufmann*) beschrieben wurde, sowie für das Fehlen einzelner Pankreasteile. Vollständiges Fehlen der Bauchspeicheldrüse ist, da das Pankreas durch Sprossung aus dem Mitteldarmepithel hervorgeht, durch Fehlbildung des entwicklungsgeschichtlichen Mutterbodens bedingt. Dagegen findet ein Teilmangel in den besonderen Entwicklungsverhältnissen des Pankreas selbst seine Erklärung. Bekanntlich sind es zwei Anlagen, eine dorsale zwischen Magenanlage und Leberdivertikel, und eine paarige ventrale Anlage in dem caudalen Winkel zwischen Darm und Lebergang, aus denen die Bauchspeicheldrüse ihren Ursprung nimmt. Demnach kann ein Teilmangel des Pankreas einerseits auf vollständigem Fehlen, andererseits auf mangelhafter Ausbildung einer dieser Anlagen beruhen. Bei fortschreitender Entwicklung, zumeist schon bei einer Embryonenlänge von 12—14 mm, kommt es zu einer innigen Verschmelzung der beiden Anlagen. Diese Tatsache erklärt die Schwierigkeit der Abgrenzung, welche Teile von der ventralen und welche von der dorsalen Anlage zur Bildung von Pankreaskopf und -körper beigesteuert wurden. Steht man auf dem Standpunkt, daß die ventrale Anlage außer dem Kopf und dem Processus uncinatus noch Teile des Körpers hervorbringt, so sind Fälle mit Fehlen des Schwanzes und Verkümmern des Körpers als Aplasien anzusehen, während sie von anderen Forschern als Unterentwicklung der dorsalen Anlage zu bezeichnen sind.

Entwicklungsstörungen der ventralen Pankreasanlage sind äußerst selten. Eine von *Hammar* beschriebene Pankreasmißbildung bei einem menschlichen Embryo und eine Mitteilung von *G. B. Gruber* über Fehlen des Pankreaskopfes bei einem 65jährigen Mann sind die einzigen Fälle im Schrifttum. Sehr viel häufiger, insgesamt 10mal, sind Störungen der

dorsalen Pankreasanzlage (Fehlen von Körper- und Schwanzteil in verschiedenem Ausmaß) beschrieben worden (*Heiberg, Ghon und Roman, Duschl, Priesel* mit 2 Fällen, *Kriss, Smetana* mit 3 Fällen).

Diesen bisherigen Veröffentlichungen reiht sich die eigene Beobachtung an.

69jährige Frau, die $1\frac{1}{2}$ Jahre vor ihrem Tod eine Pneumonie durchgemacht hatte. Hiervon hatte sie sich nie mehr recht erholt, so daß sie ihrer Arbeit nicht mehr nachgehen konnte. Hauptbeschwerden: Kreislaufschwäche, wie Herzklopfen, Atemnot und Schwindelanfälle. Der damals behandelnde Arzt hatte im Harn nichts Pathologisches feststellen können. Nun erlitt die Kranke einen Schlaganfall. Wurde in nicht ansprechbarem Zustand in die Klinik eingewiesen, wo sie das Bild einer linksseitigen Hemiplegie darbot. Außerdem Pneumonie festgestellt; im Harn eine Spur Zucker. Am folgenden Tage Tod. *Leichenbefund*: Gehirnblutung, Bronchopneumonie, hochgradige Arteriosklerose. Nebenbefund am Pankreas:

Bauchspeicheldrüse in ihren Ausmaßen stark verkleinert. Pankreasgewebe nur dorsal von der Arteria hepatica, eng der Konkavität des Duodenums angelagert, während es nach links nicht einmal bis zur Arteria mesenterica superior heranreichte, was ungefähr der Mittellinie entsprechen würde. Messungen in der jeweils größten Ausdehnung an Länge und Tiefe ergaben die Maße von 8:4:1,5 cm. Das Drüsengewebe grauweißlich, deutlich gelappt, von vermehrter Konsistenz, derb. Die genauere Präparation ergab das Vorhandensein des Caput pancreatis, des Processus uncinatus und eines nicht scharf abgrenzbaren, dem Körperteil zuzurechnenden Abschnittes. Der Milzabschnitt fehlte vollkommen. An seiner Stelle nur Fett und Bindegewebe. Ein einziger Ausführungsgang zog durch die gesamte Länge des Organrestes und mündete als Ductus Wirsungianus im Bereich der Papilla Vateri ins Duodenum. Ein zweiter Ausführungsgang nicht vorhanden.

Die mikroskopische Untersuchung mehrerer, aus verschiedenen Teilen entnommener Stücke ergab folgende Befunde:

1. Aus dem Tuber omentale: Gut entwickeltes Parenchym. Läppchen vielfach durch schmale Fettgewebszüge getrennt. Um die interlobulären Ausführungsgänge an einzelnen Stellen das Bindegewebe in mäßigem Grade vermehrt. Keine entzündlichen Veränderungen. Arteriole in ihrer Wandung beträchtlich verdickt, zum Teil auch verfettet (Lipohyalinose). Neben gleichmäßig über die Läppchen verteilten Langerhansschen Inseln auch teils vereinzelt, teils gehäuft, solche im inter- und paralobulären Fettgewebe. An Stufenschnitten ließ sich nachweisen, daß sie in der Regel mit einem Läppchen zusammenhingen. Es wurden auf 50 qmm durchschnittlich 180 Inseln gezählt, deren Größe im mittleren Durchmesser ausgedrückt 170 Mikron betrug. Inseln von einem größeren Durchmesser als 250 Mikron in diesem Teil des Pankreaskopfes nicht gefunden. Bau der meisten Inseln normal, nur an wenigen eine stärkere Verdickung der Kapsel oder eine hyaline Umwandlung des Inselgerüstes.

2. Processus uncinatus: Die Parenchymverhältnisse dieselben. Die Fettgewebsentwicklung im Kopf spärlicher, das interlobuläre Bindegewebe etwas stärker vermehrt als im Tuber omentale. Zahl der Inseln pro 50 qmm hier 135; dabei in Rechnung zu ziehen, daß die hier gefundenen Inseln eine hohe Durchschnittsgröße — etwa 190 Mikron — aufwiesen. Inseln von einer durchschnittlichen Größe zwischen 300 und 350 Mikron hier nicht selten zu finden. Keine sklerosierten Inseln.

3. Stücke aus dem distalen Pankreasteil: Beträchtliche Vermehrung des interlobulären Bindegewebes, besonders um die zum Teil erweiterten und da und dort auch stärkeren Leukocytengehalt aufweisenden Ausführungsgänge. Vielfach Bezirke lymphatischen Gewebes zwischen den Läppchen. Zahl der Inseln war hier bedeutend geringer. Ihre Zählung durch die stärkere Bindegewebsentwicklung erschwert.

4. Fettgewebe aus dem Bereich des fehlenden Körper- und Schwanzteils: Trotz Untersuchung an zahlreichen Stufenschnitten hier nur Fettgewebskomplexe und Lymphknoten.

In der Erklärung unseres Falles schließen wir uns der Auffassung jener Forscher an, die gleiche Bilder beschrieben haben, und führen diese Mißbildung auf Nichtentwicklung der dorsalen Anlage zurück. Die Fettgewebsentwicklung an Stelle des fehlenden Milzabschnittes möchten wir, wie *Duschl*, als Folge einer Vakatwucherung ansehen. Auffallend war an dem mikroskopischen Befund eine Zunahme der *Langerhansschen* Inseln an Zahl und Größe.

Priesel hat in einem ähnlichen Fall ebenfalls sehr zahlreiche und über die Norm vergrößerte *Langerhanssche* Inseln gefunden und diese Veränderungen mit einer ausgleichenden Hypertrophie für den durch die Fehlbildung hervorgerufenen Inselausfall erklärt.

Die Ergebnisse der Zählungen und Messungen der *Langerhansschen* Inseln in unserem Falle, die stellenweise eine Durchschnittszahl von 180 auf 50 qmm und eine durchschnittliche Größe von 170 Mikron ergaben, stellen ebenfalls einwandfrei erhöhte Werte dar¹.

Da es sich bei dieser Hypertrophie in unserem wie in dem *Prieselschen* Fall nicht nur um eine Größenzunahme, sondern auch um eine Vermehrung der *Langerhansschen* Inseln handelt, soll kurz auf die Frage der Inselneubildung eingegangen werden.

Nach *Laguesse*, dem Begründer der Balancelementtheorie, entstehen die *Langerhansschen* Inseln sowohl aus den Epithelien des Gangsystems, als flots primaires, die jedoch bald Zerfallsvorgängen verfallen, als auch durch Umwandlung sezerzierender Endstücke als flots secondaires, die späteren funktionstüchtigen *Langerhansschen* Inseln, Vorgänge, die sich während des gesamten Lebens in stetigem Wechsel vollziehen. *Neubert* und *St. A. Siwe* lehnen im Gegensatz hierzu eine Umwandlung ganzer Acini in Inseln oder umgekehrt entschieden ab, und jener zeigte in seinen jüngsten Untersuchungen, daß sich aus dem Mutterboden der *Langerhansschen* Inseln, sei es Gangepithel oder Drüsenepithel, einzelne Zellen isolieren, die zu „Inselzapfen“ heranwachsen; schließlich werden durch Vereinigung mehrerer solcher Inselzapfen die bleibenden *Langerhansschen* Inseln gebildet. Auch der zeitliche Abschluß der Inselneubildung ist strittig. Im Gegensatz zu den Anhängern der Balancelementtheorie, die eine ununterbrochene Neubildung bis zum Lebensende annehmen, beschränken andere Forscher diese auf die ersten Monate und Jahre nach der Geburt (*Kytle*, *Weichselbaum* und *Nakamura*). Nach *Neubert* ist dieser Abschluß mit der Vollendung des Drüsenvwachstums erreicht, da nur solange neue Inseln gebildet werden, als auch neue Drüsenschläuche entstehen.

Die vergrößerten und zahlenmäßig stark vermehrten *Langerhansschen* Inseln in unserem Fall boten sich im histologischen Bild als fertige Gebilde dar. Anzeichen eines noch bestehenden Wachstums oder einer vorhandenen Neubildung aus Ausführungsgängen waren nicht festzustellen. Wir schließen daraus, daß eine Inselvermehrung in der Zeit

¹ Als Normalzahlen gelten die von *Heiberg* angegebenen Durchschnittswerte von 130 auf 50 qmm für die Cauda pancreatis und 80 auf 50 qmm für den Kopfteil. Die durchschnittliche Normalgröße liegt zwischen 75 und 125 Mikron.

vor dem Tode nicht mehr erfolgte, sondern daß sie schon früher abgeschlossen war. Die Frage nach dem Zeitpunkt, zu dem die Vermehrung des Inselapparates beendet war, ist eng verbunden mit der Frage nach der Ursache dieses Geschehens.

Es ist bekannt, daß die *Langerhansschen* Inseln, als selbständige innersekretorische Organe, zur regenerativen Wucherung und Vergrößerung auf Grund stärkerer funktioneller Beanspruchung wie auch als Ausgleich für mehr oder weniger ausgedehnten Inselausfall befähigt sind.

Bei stark unterernährten Individuen ließ sich, wie besonders Beobachtungen während der Kriegszeit lehrten, eine Hypertrophie der *Langerhansschen* Inseln feststellen, die bedingt war durch die erhöhten Ansprüche, die die einseitige, vornehmlich aus Kohlehydraten bestehende Ernährung an die Leistung des endokrinen Apparates der Bauchspeicheldrüse stellten.

Aus dem gleichen Grunde hat man bei Vielessern oder nach Mastkuren, wobei ja eine Wirkung vornehmlich durch übermäßige Kohlehydratzufuhr angestrebt wird, dieselben Befunde erheben können.

Am häufigsten wurden Ersatzbildung und Vergrößerung der *Langerhansschen* Inseln bei Diabetikern beobachtet und beschrieben. Nach *Seyfarth* soll bei Diabetes eine Neubildung von Inseln die Regel sein, jedoch ist für die neugebildeten Inseln charakteristisch, daß sie auf-fallend klein bleiben, zumeist nur aus einem Zellbalken bestehen und sich durch den Mangel an Capillaren und einer bindegewebigen Kapsel durchaus als rudimentär erweisen. So kommt es, daß eine Vergrößerung viel weniger häufig beobachtet wurde. *Wechselbaum* fand bei seinen 183 untersuchten Diabetesfällen 58mal Inselregeneration allein, und nur 12mal eine Neubildung und Vergrößerung der *Langerhansschen* Inseln, wobei er zu den hypertrophen Inseln nur solche zählte, die einen Durchmesser über 300 Mikron aufwiesen. Dagegen fand *Cecil* in 48% von 90 Fällen eine Inselvergrößerung über 400 Mikron. Diese Erscheinungen können nur als ausgleichende Wucherungen für den Ausfall zahlreicher Inseln durch wohl meist vascular bedingte sklerotische oder hyaline Entartung erklärt werden.

Von der einfachen Inselhypertrophie sind die adenomartigen Inselwucherungen abzugrenzen. Sie sind nach *Herxheimer* bei Diabetikern häufiger als bei Nichtdiabetikern zu finden, können also wohl in einem Teil der Fälle ebenfalls auf regeneratorische Vorgänge zurückgeführt werden, eine Annahme, die aber nicht unbestritten geblieben ist (*Nuboer, Lang*). Einwandfrei besteht eine Geschwulstbildung bei den Inseladenomen, welche eine übermäßige Insulinbildung bewirken (Schriftum bei *Terbrüggen*).

Die Regenerationsfähigkeit des Inselgewebes bei Schwund und Untergang von Pankreasgewebe ist durch zahlreiche Beobachtungen an Geschwulstdurchwachsungen (*Weichelbaum, Scott, Koch, Jordanowa, Lang*,

Priesel u. a.) und besonders durch die Tierversuche von *Fahr* und *Herxheimer* (stückweise Resektion und Gangunterbindung) erwiesen.

Priesel, der in der oben angeführten Beschreibung einer Pankreasmissbildung ebenfalls eine starke Zunahme der *Langerhansschen* Inseln an Größe und Zahl fand, erklärte dies als Ersatzwucherung für den durch Ausfall großer Pankreasteile hervorgerufenen Inselmangel. Einen Parallelfall hierzu stellt unsere eigene Beobachtung dar. Auch hier handelt es sich um das Fehlen von Pankreasschwanz und -körper auf Grund einer Agenesie der dorsalen Pankreasanlage sowie um eine Hypertrophie der zahlenmäßig vermehrten *Langerhansschen* Inseln im Organreste, deren Ursache entsprechend der Prieselschen Auffassung in einer gesteigerten funktionellen Belastung zu sehen ist.

Obwohl bei unserer Patientin agonal Zucker im Harn gefunden wurde, dürfen wir wohl eine Zuckerkrankheit als Ursache der festgestellten Inselhypertrophie aus verschiedenen Gründen ausschließen. Erstens hatte Patientin zu ihren Lebzeiten niemals klinische Anzeichen eines Diabetes dargeboten, wie auch die histologische Untersuchung des Pankreas ein für Diabetes ganz atypisches Bild zeigte, da wir nicht eine in Gang befindliche Neubildung von Inseln, wie sie sich mit zahlreichen Inselknospen und den obenerwähnten Inselrudimenten gewöhnlich bei Diabetes kundtut, vorfanden, sondern eine abgeschlossene Überentwicklung der *Langerhansschen* Inseln.

In denjenigen Fällen des Schrifttums, in denen sich der vorhandene Teil der Bauchspeicheldrüse bezüglich seiner endokrinen Funktion als leistungsminderwertig erwies, was sich klinisch in der Ausscheidung von Zucker und Aceton im Harn äußerte — unsere eigene Beobachtung zählt auch hierzu —, müssen wir feststellen und ausdrücklich betonen, daß der Diabetes stets plötzlich nach einer interkurrenten Erkrankung, wie Grippe, Pneumonie oder dgl. auftrat (*Heiberg, Ghon und Roman, Duschl*). Wir entnehmen hieraus, daß eine Unterentwicklung des Pankreas allein durchaus keine Insuffizienzerscheinungen zur Folge haben muß, was ja auch experimentelle Verkleinerungsversuche der Bauchspeicheldrüse bestätigt haben, sondern, daß erst erhöhte Ansprüche, wie sie bei den obenerwähnten Erkrankungen gegeben sind, ein Versagen herbeiführen.

Zusammenfassung.

Fehlen des Pankreasschwanzes und eines dem Körperteil zugehörigen Abschnittes bei einer 69jährigen Frau, die infolge von Gehirnblutung gestorben war. Histologisch fand sich eine beträchtliche Vermehrung und Vergrößerung der *Langerhansschen* Inseln, welche mit der Annahme einer ausgleichenden Hypertrophie erklärt wird. Das Auftreten eines Diabetes erst kurze Zeit vor dem Tode zeigt im gleichen Sinne wie 3 ähn-

liche Fälle des Schrifttums, daß ein inkretorisches Unvermögen des unterentwickelten Pankreas erst durch hinzutretende Allgemeinschädigungen offenbar zu werden pflegt.

Schrifttum.

- Broman, J.:* Grundriß der Entwicklungsgeschichte des Menschen, 1921. — *Duschl:* Ein Beitrag zu den Pankreasmißbildungen. Fehlen des Pankreaskörpers und -schwanzes. Münch. med. Wschr. 1923, Nr 46, 1388. — *Fahr, Th.:* Diabetesstudien. Virchows Arch. 215, 247 (1914). — *Ghon u. Roman:* Ein Fall von Mißbildung des Pankreas mit Diabetes mellitus. Prag. med. Wschr. 1913, Nr 38. — *Gruber, G. B.:* Pankreas. In *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 5/2. — *Hammar:* Ein Fall von Aplasie der Gallenblase und des Pancreas ventrale, sowie von Überentwicklung der primären Gallengangssplatte bei einem 7,2 mm langen Menschenembryo. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 5, 90 (1926). — *Heiberg, K. A.:* Ein Fall von fehlender Cauda pancreatis (bei einem Diabetiker). Zbl. Path. 22, 676 (1911). — Die Krankheiten des Pankreas, 1914. — *Herxheimer:* Pankreas. Im Handbuch der inneren Sekretion. — *Herxheimer u. Carpentier:* Beitr. path. Anat. 76, 270 (1927). — *Kaufmann:* Lehrbuch der speziellen Anatomie, 7. u. 8. Aufl., 1922. — *Koch, K.:* Beiträge zur Pathologie der Bauchspeicheldrüse. Virchows Arch. 214 (1913). — *Krauss, E. J.:* Die pathologischen Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus. *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 5/2. — *Kriss:* Zur Kenntnis der Hypoplasie des Pankreas. Virchows Arch. 263, 591 (1927). — *Küster, H.:* Die Entwicklungsgeschichte der Langerhansschen Inseln beim menschlichen Pankreas. Arch. mikrosk. Anat. 64 (1904). — *Kyrle:* Über die Regenerationsvorgänge im tierischen Pankreas. Arch. mikrosk. Anat. 72 (1908). — *Laguesse:* Preuve expérimentale du balancement dans les flots endocrines du pancréas. J. Physiol. et Path. gén., 1. Jan. 1911. — *Lang, F. J.:* Über einige Geschwulstbildungen des Pankreas. Virchows Arch. 257, 235 (1925). — *Lewis, F. T.:* Die Entwicklungsgeschichte des Pankreas. *Keibel-Malls*, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, 1911. — *Nakamura:* Untersuchungen über das Pankreas bei Fetten, Neugeborenen und im Pubertätsalter. Virchows Arch. 253 (1924). — *Neubert:* Bau und Entwicklung des menschlichen Pankreas. Roux' Arch. 111, 29 (1927). — *Nuboer, J. F.:* Hypertrophie der Langerhansschen Inseln. Zbl. Path. 34, 585 (1934). — *Priesel:* Beiträge zur Pathologie der Bauchspeicheldrüse. Frankf. Z. Path. 26, 453 (1922). — Bildungsanomalien des Pankreas. Wien. klin. Wschr. 1923, 407. — *Seyfarth, C.:* Neue Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas. Jena: Gustav Fischer 1920. — *Siwe, St. A.:* Pankreasstudien. Jb. Morphol. u. mikrosk. Anat. I 57 (1926). — *Smetana, H.:* Ein Beitrag zur Kenntnis der Mißbildungen des Pankreas. Beitr. path. Anat. 80, 1 (1928). — *Terbrüggen:* Beitr. path. Anat. 88, 37 (1932). — *Wechselbaum:* Über die Regeneration der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III. 117, 211 (1908). — *Wechselbaum, A. u. J. Kyrle:* Über das Verhalten der Langerhansschen Inseln des menschlichen Pankreas im fetalen und postnatalen Leben. Arch. mikrosk. Anat. 74 (1909).