

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. WERTHEMANN).

Zur Pathogenese der cystischen Pankreasfibrose*.

Pathologisch-anatomischer Beitrag.

Von

A. WERTHEMANN, E. GROGG und W. FREY.

Mit 24 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. August 1951.)

Einleitung.

Die Kenntnisse über die familiäre cystische Pankreasfibrose sind in den letzten Jahren durch zahlreiche Arbeiten gefördert worden. Die Frage ihrer Ätiologie und Pathogenese allerdings ist noch in manchen Punkten offen geblieben, darüber vermögen auch die noch so apodiktisch formulierten Thesen gewisser Untersucher nicht hinwegzutäuschen.

Die umfassenden genealogischen Studien von HOWARD (1944), von ANDERSEN und HODGES (1946) und von LOWE, MAY und REED (1949) haben der Mißbildungstheorie der cystischen Pankreasfibrose neuen Auftrieb verliehen. Nach Ansicht der amerikanischen Forscher vererbt sich das mißbildende Gen recessiv und führt bei Homozygotie zur cystischen Pankreasfibrose. LOWE, MAY und REED gehen so weit, daß sie auf Grund ihrer Ergebnisse, die sich auf 134 Beobachtungen stützen, behaupten: „Our material leaves room for reasonable doubt that the disease results from a recessive gene which in the pure (homozygous) condition causes a defect of the pancreas.“

Wenn auch damit die alte Hypothese von WURM, KNAUER und SPRENGER an Wahrscheinlichkeit gewonnen hat, so ist doch die Histogenese der cystischen Pankreasfibrose im einzelnen ungeklärt. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Morphologie des Cystenpankreas in der neuen Literatur einen breiten Raum einnimmt. Die Meinungen gehen hier weit auseinander.

Eigene pathologisch-anatomische Beobachtungen scheinen uns geeignet, zur Lösung der gegebenen Fragen einen Beitrag zu liefern. Wir haben die Bauchspeicheldrüsen von 14 an cystischer Pankreasfibrose erkrankten Kindern geprüft und dabei unsere Untersuchungen auch auf das Studium der großen Pankreas- und Gallenwege ausgedehnt.

Kasuistik.

Beobachtung 1.

Es handelt sich um 3 Kinder derselben Familie, die alle im 1. Lebensjahr gestorben sind.

Das *erstgeborene* Kind (1a) gedeiht trotz bester Pflege im Basler Säuglingsheim (Dr. W. FEER) nicht. Das Kind magert ab und erliegt mit 6 Monaten einer schweren abscedierenden Pneumonie mit Empyem.

* Herrn Prof. R. RÖSSLE zum 75. Geburtstag gewidmet.

Die klinische Diagnose lautet: Schwere Dystrophie unklarer Ätiologie. Doppelseitige croupöse Pneumonie.

Autopsie 8 Std nach dem Tode. Die wesentlichen Befunde aus dem Sektionsprotokoll (S. 1134/40) sind: stark abgemagerter Knabe. Lungen: schwer, luftleer und fleckig. Höhlenbildungen mit eitrigem Inhalt. Fibrinös-eitriger Belag der Pleura. Eiter in der linken Pleurahöhle. Eitriger Inhalt der Bronchien. Gallenblase: enthält braungrüne Galle. Grobe Gallenwege durchgängig. *Pankreas*: von mittlerer Größe mit deutlicher Läppchenzeichnung.

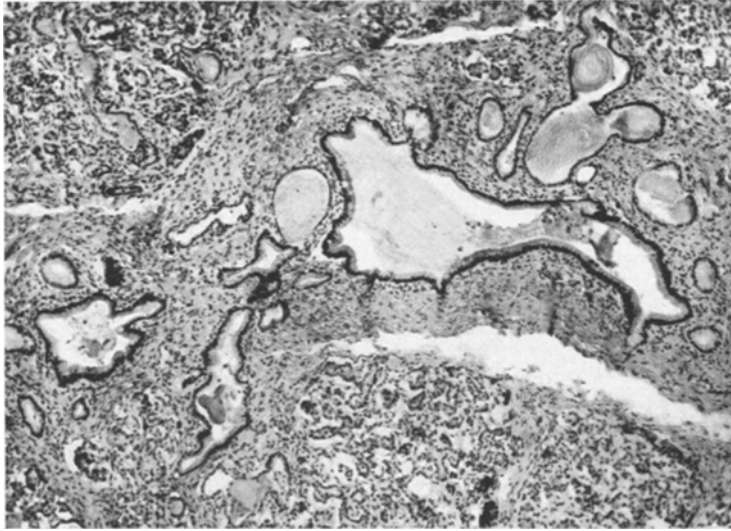


Abb. 1. Ductus pancreaticus. Cystisch erweiterte Nebengänge mit eingedicktem Sekret. Beobachtung 1a. Vergr. 1:75. H.-E.

Histologische Untersuchung.

Lungen: zeigen eine ausgedehnte abscedierende Bronchopneumonie. Einzelne Bronchien, die mit Eiter angefüllt sind, scheinen erweitert.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau*. Cystische Veränderungen finden sich vorwiegend im Pankreaskopf. Das interstitielle Bindegewebe ist nur in denjenigen Teilen der Drüse vermehrt, in denen Cysten und Gänge überwiegen und Acini selten sind. Hie und da sind im Stützgewebe kleine Lymphocytenhäufchen zu finden. Die Cysten werden von einem flachen bis kubischen Epithel ausgekleidet und enthalten vielfach ein scholliges mit Eosin stark angefärbtes Sekret. In einzelnen Ausführungsgängen lassen sich Granulocyten nachweisen. Die LANGERHANSschen Inseln sind gut entwickelt.

2. *Ausführungsgänge*. Man erkennt lediglich auf einem Schnitt durch den Pankreaskopf inmitten des Drüsengewebes einen kräftigen Gang mit bindegewebiger Hülle und einem hochzylindrischen Epithel (Abb. 1). In der weiten Hauptlichtung findet sich wenig Schleim. In der bindegewebigen Hülle liegen stark cystisch erweiterte Nebengänge, die ein geschichtetes mit Eosin stark angefärbtes Sekret enthalten. Die Gallengänge sind histologisch nicht kontrolliert.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet: Cystische Pankreasfibrose leichteren Grades, vor allem des Pankreaskopfes. Konfluierende und abscedierende Herdpneumonie der rechten Lunge. Rechtsseitiges Pleuraempyem. Herdförmige Pneumonie des linken Oberlappens. Eitrige Bronchitis bei geringer Erweiterung der Bronchien. Trübe Schwellung des Leber- und Nierenparenchyms. Trübe Schwellung des Herzmuskels. Hyperämie des Gehirns.

Ein *zweites* Kind (1b) entwickelt sich ebenfalls schlecht und muß schließlich in schwer atrophischem Zustande ins Basler Säuglingsheim (Dr. W. FEER) eingewiesen werden. Das Kind erliegt einer doppelseitigen Pneumonie im Alter von $8\frac{1}{2}$ Monaten.

Die klinische Diagnose lautet: Schwere Atrophie, Pyelitis und Bronchopneumonie.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (S. 924/42): Schwere doppelseitige zum Teil abscedierende fleckförmige Herdpneumonie mit eitriger Bronchitis. Geringe Erweiterung der Bronchien. Interstitielles Lungenemphysem. Septische Schwellung der Milz. Ödem und Verfettung des Leberparenchyms. Dilatation des rechten Herzens.

Das *dritte* Kind (1c) der Familie kommt als Frühgeburt im 9. Schwangerschaftsmonat zur Welt. Es muß bereits im frühen Säuglingsalter in schwer dystrophischem Zustande ins Basler Säuglingsheim (Dr. W. FEER) eingewiesen werden. Das Mädchen hustet hartnäckig. Husten und Abmagerung nehmen trotz Spitalbehandlung zu. Es entwickelt sich eine ausgedehnte abscedierende Pneumonie mit linksseitigem Pleuraempyem. Das Kind stirbt im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten.

Die klinische Diagnose lautet: Frühgeburt. Dystrophie. Anämie. Abscedierende Pneumonie und Pleuraempyem.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (S. 872/43): Ausgeprägte cystische Pankreasfibrose. Geringe Gangaufsplitterung und cystische Veränderung des Ductus choledochus. Starke Aufsplitterung und cystische Veränderung des Ductus pancreaticus. Vollkommene Aufteilung des Ductus cysticus in zahlreiche kleine Gänge und Cysten. Partielle Gangaufsplitterung des Ductus hepaticus. Schleimhydrops der hypoplastischen Gallenblase. Linksseitige abscedierende Herdpneumonie mit linksseitigem Pleuraempyem. Fortgeleitete Perikarditis. Schleimig-eitrige Bronchitis bei Bronchiektasie. Trübe Schwellung des Myokards. Ödem des Leber- und Nierenparenchyms. Ödem des Gehirns. Hypertrophie der Pylorusb Muskulatur.

Histologische Untersuchung.

Lungen: zeigen das Bild einer frischen abscedierenden Bronchopneumonie. Die Bronchiolen sind ektatisch. Daneben besteht ein Lungenemphysem.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* Fibrös-cystische Veränderungen finden sich in allen Teilen des Pankreas. Das interstitielle Bindegewebe ist beträchtlich vermehrt. Lymphocyten, Plasmazellen und histiogene Elemente lassen sich in diffuser Verteilung nachweisen. Auffällig sind die zahlreichen Cysten, neben denen richtig gebaute Acini und Ausführungsgänge selten sind. Die Durchmesser schwanken von 10 bis 600 μ . Bisweilen sind eigenartige Gangerweiterungen nachweisbar, die sich als Sanduhr- und Kleeblattformen darstellen (Abb. 2). Das Epithel ist in kleinen

und großen Cysten kubisch (Abb. 3a) bis hochzylindrisch. Große Cysten, die nicht mit größeren Ausführungsgängen verwechselt werden können, zeigen einen hochzylindrischen Epithelbelag (Abb. 3b). Daneben werden auch flache, scheinbar plattgedrückte epitheliale Auskleidungen gefunden. Gerade bei diesen füllt meistens ein eingedicktes, mit Eosin stark angefärbtes Sekret das Lumen. LANGERHANSsche Inseln erscheinen zum Teil etwas klein.

2. *Ausführungsgänge.* In Serienschnitten durch den Pankreaskopf werden die Mündungsverhältnisse der Ausführungsgänge untersucht. Unter der Tunica muscularis des Duodenum wird ein kräftiger stark gewundener Gang sichtbar, der

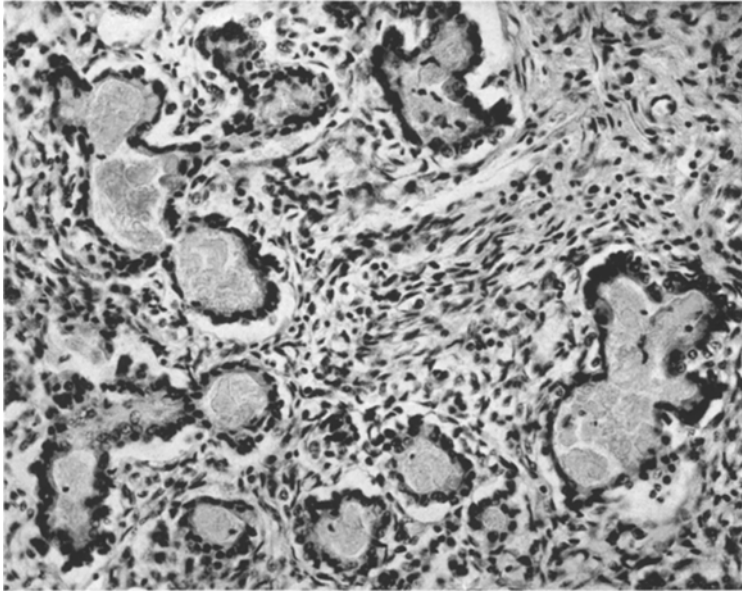
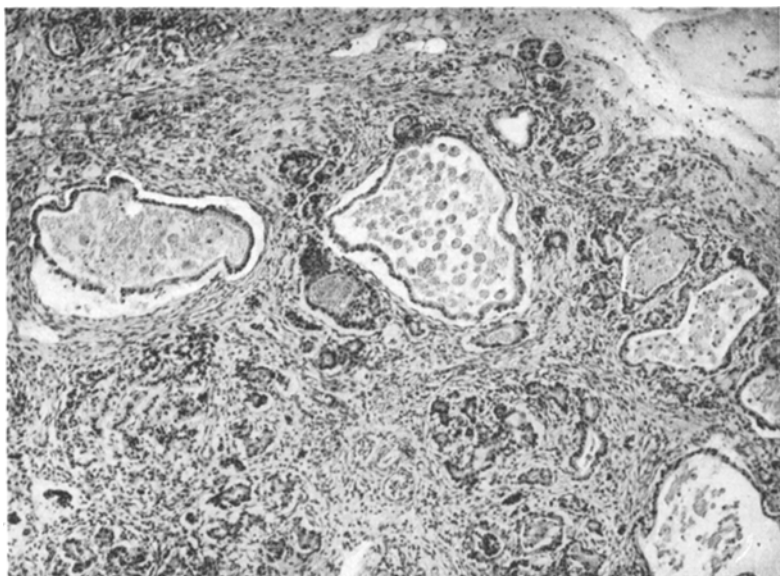


Abb. 2. Cystisch veränderte Pankreasgänge mit Einschnürungen. Vermehrtes lockeres Bindegewebe mit rundzelligen Infiltraten. Beobachtung 1c. Vergr. 1:240. H.-E.

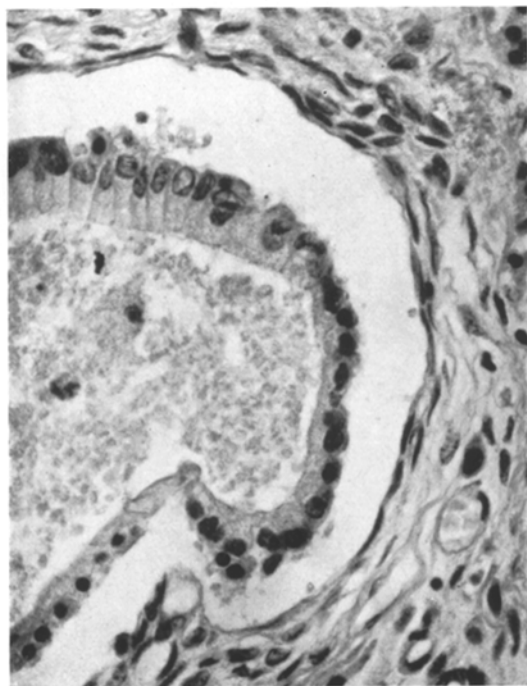
ein buchtenreiches von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidetes Lumen aufweist. Dieser Gang, der als Ductus choledochus angesprochen wird, durchbricht allmählich die Duodenalmuskulatur. Das angrenzende Pankreasdrüsengewebe ist stark cystisch verändert (Abb. 4). In der breiten bindegewebigen Hülle des Ductus choledochus werden viele kleine von einem kubischen bis hochzylindrischen Epithel ausgekleidete Gänge beobachtet. Der Vergleich mit Kontrollpräparaten zeigt, daß es sich dabei nicht bloß um akzessorische Gangdrüsen handeln kann. Wir haben es hier vielmehr mit einer Gangaufsplitterung mit teilweiser cystischer Umwandlung zu tun. Die endgültige Mündung des Ductus choledochus ist einheitlich.

In der weiteren Umgebung des Ductus choledochus findet sich ein kompliziertes Gangsystem. Dieses scheint einerseits Verbindungen mit dem Ductus choledochus einzugehen, andererseits aber selbständig zu münden. Es werden mehrere kleine Mündungen nebeneinander gesehen. Offenbar handelt es sich bei dem vollkommen cystisch veränderten und aufgeteilten Gangsystem um den Ductus pancreaticus.

Gallengänge. In Serienschnitten durch das Ligamentum hepatoduodenale werden Ductus hepaticus und Ductus cysticus nebeneinander gefunden. Beide



a



b

Abb. 3a u. b. a Große Pankreascysten mit kubischem bis hochzylindrischem Epithelbelag. Beobachtung 1c Vergr. 1:75. H.-E. b Detailaufnahme: kubisches bis hochzylindrisches Epithel einer großen Pankreascyste. Beobachtung 1c. Vergr. 1:510. H.-E.

Gänge sind schwer verändert (Abb. 5). An Stelle einheitlicher Lichtungen sind zahlreiche meist cystisch erweiterte Gänge getreten. Beim Ductus cysticus ist die



Abb. 4. Ductus choledochus vor der Mündung mit zahlreichen Nebengängen. In der Umgebung cystisch veränderte Pankreasgänge. Beobachtung 1c. Vergr. 1:19. H.-E.

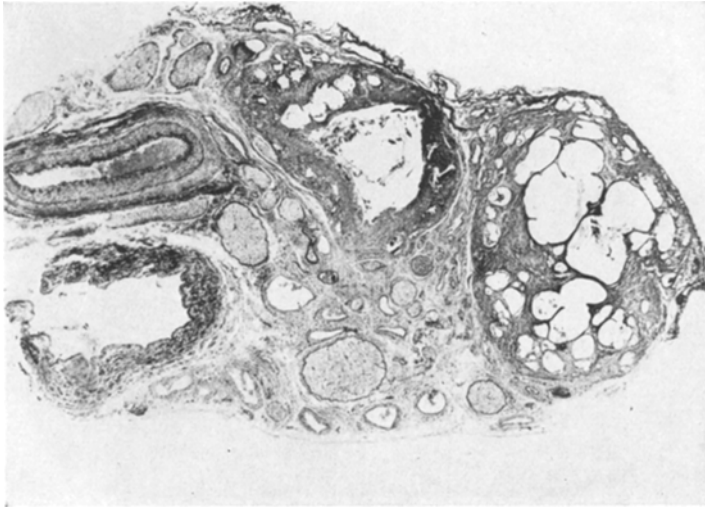


Abb. 5. Vollkommen aufgesplitterter und cystisch veränderter Ductus cysticus (rechts); partielle Aufteilung und cystische Umwandlung des Ductus hepaticus communis (links). Beobachtung 1c. Vergr. 1:22. H.-E.

Gangaufteilung am ausgeprägtesten. Die kleinen Gänge verschiedener Größe werden von einem kubischen bis hochzylindrischen Epithel ausgekleidet. Schleimig-fädige Massen füllen die Lumina aus. Die Gangformation wechselt in den aufein-

anderfolgenden Serienschnitten stark. Auch beim Übergang des Ductus cysticus in die Gallenblase vereinheitlicht sich das Lumen nicht. Demgegenüber hat der Ductus hepaticus immerhin eine größere zentrale Lichtung, die von einem hochzylindrischen zum Teil allerdings abgeschilferten Epithel begrenzt wird. In unmittelbarer Nähe des Hauptganges, der in seiner Weite variiert, sind zahlreiche Nebengänge mit einem ebenfalls hochzylindrischen Epithel erkennbar. Die Frage, was hier Nebengang, und was nur akzessorische Drüse ist, ist schwer zu entscheiden. Die größeren Hohlraumbildungen sind sicher als Nebengänge zu betrachten.

Zusammenfassung. Drei Kinder der Familie leiden an Ernährungsstörungen und sterben im Alter von 3, 6 und 8 Monaten an einer Pneumonie. In 2 Fällen deckt die histologische Untersuchung eine cystische Pankreasfibrose und eine angedeutete Bronchiektasie auf. Die Bauchspeicheldrüse des zweiten Kindes ist der mikroskopischen Kontrolle entgangen.

Die serienmäßige Untersuchung der Pankreas- und Gallengänge des dritten Kindes zeigt eine Gangaufsplitterung und cystische Veränderungen des Ductus choledochus, des Ductus pancreaticus, des Ductus hepaticus und des Ductus cysticus. Alle drei Kinder sind Frühgeburten aus dem 9. Schwangerschaftsmonat. Außer Oligophrenie beider Eltern sind Erbleiden in der Familie nicht bekannt.

Beobachtung 2.

Eine kinderreiche Familie verliert 2 Kinder im Säuglingsalter.

Das *siebente* Kind der Familie soll nach Angabe an „angeborenem Darmverschluß“ gestorben sein. Ob es sich um eine echte kongenitale Darmatresie oder um einen Meconiumileus gehandelt hat, bleibt unklar, da das Kind nicht obduziert worden ist.

Das *achte* Kind der Familie (2) bekommt bald nach der Geburt einen stark aufgetriebenen Leib und erbricht.

Die *klinische Diagnose* lautet: Meconiumileus. Status nach Anlegung eines Anus praeter. Bronchitis purulenta.

Pathologisch-anatomische Diagnose (E. 2403/41). Cystische Pankreasfibrose, vor allem des Pankreaskopfes. Geringe Gangaufsplitterung des Ductus pancreaticus Wirsungianus. Vollkommene Aufteilung des Ductus pancreaticus Santorini in mehrere cystisch erweiterte Nebengänge mit besonderer Mündung. Vollständige Atresie des vereinigten Ductus hepaticus und Ductus cysticus. Hydrops der Gallenblase. Abscedierende Herdpneumonie beider Lungen. Eitrige Bronchitis bei geringer Bronchiektasie. Ektasie einer Ileumschlinge.

Histologische Untersuchung.

Lungen: lassen das Bild einer abscedierenden Bronchopneumonie erkennen. Daneben ist ein Lungenemphysem vorhanden.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* Während in der Pankreasmitte und im Schwanzbereich ein gut ausgebildetes Drüsengewebe angetroffen wird, finden wir im Pankreaskopf starke cystische Veränderungen der kleinen Ausführungsgänge (Abb. 6). Die Cysten sind klein bis mittelgroß und werden von einem zum Teil flachen bis kubischen

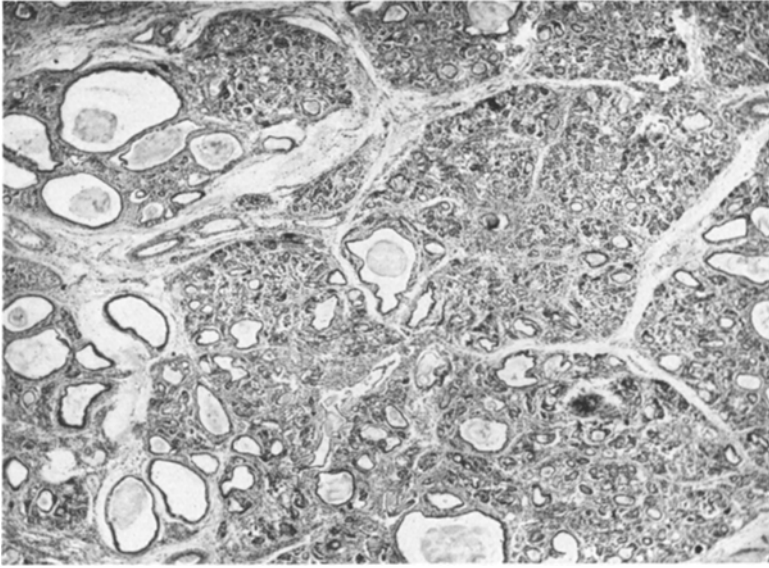


Abb. 6. Starke cystische Veränderung im Pankreaskopf. Beobachtung 2. Vergr. 1:26. H.-E.

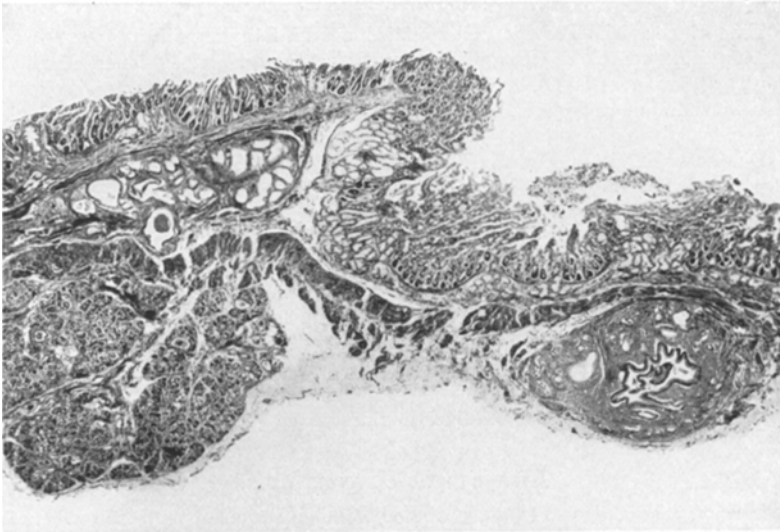


Abb. 7. Ductus choledochus (rechts) und Ductus pancreaticus Santorini (links). Vollkommene Aufspaltung des Ductus pancreaticus Santorini in zahlreiche Nebengänge. Beobachtung 2. Vergr. 1:17. H.-E.

zum Teil hochzylindrischen Epithel ausgekleidet. Im ausgeweiteten Lumen liegt meistens eingedicktes Sekret. Die LANGERHANSschen Inseln wechseln nach Größe und Form.

2. *Ausführungsgänge.* Die Mündungsverhältnisse der großen Ausführungsgänge werden in fortlaufenden Serienschnitten dargestellt. Der Ductus choledochus wird als kräftig entwickelter Gang zwischen Pankreasgewebe und Duodenalwand gefunden. Er besitzt eine buchtenreiche Lichtung, die von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidet wird. In der bindegewebigen Hülle liegen zahlreiche akzessorische Drüsen. Auf einer Stufe, wo der Ductus choledochus noch unter der Tunica muscularis des Duodenum liegt, entdecken wir in geringer Entfernung ein neues Gangsystem, das von cystisch verändertem Pankreasgewebe begleitet wird (Abb. 7). Ein einheitliches Lumen läßt dieses Gangsystem vermissen. Zahlreiche zusammen-

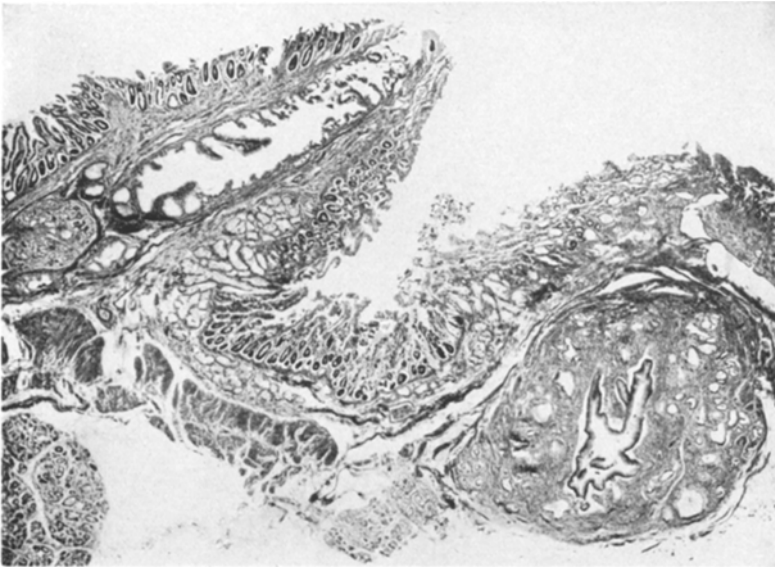


Abb. 8. Ductus choledochus (rechts) und Ductus pancreaticus Santorini (links). Mehrere nebeneinanderliegende Mündungen des Ductus pancreaticus Santorini. Beobachtung 2. Vergr. 1:22. H.-E.

liegende Gänge, die einen hochzylindrischen Zellbelag tragen, durchbrechen von Pankreasgewebe begleitet die Duodenalmuskulatur und gelangen einzeln zur Mündung (Abb. 8). Es besteht kein Zweifel, daß es sich hier um den Ductus pancreaticus accessorius Santorini handelt; denn beim Verfolgen des Ductus choledochus durch die Duodenalmuskulatur wird ein weiterer aus dem Pankreasgewebe hervortretender Gang bemerkt, der sich dem Ductus choledochus zugesellt, um sich schließlich mit ihm in der Duodenalwand zu vereinigen. Dieser 3. Gang ist der Ductus pancreaticus Wirsungianus. Er läßt neben einer Hauptlichtung mehrere Nebengänge erkennen. Die vereinigten Ductus choledochus und Ductus pancreaticus Wirsungianus sind in der Tunica mucosae des Duodenum von einer gemeinsamen bindegewebigen Hülle umfaßt. Infolge mehrfacher Aufsplitterung bieten sie hier zusammen das eigenartige Bild eines aus mehreren Lichtungen bestehenden Gangkomplexes (Abb. 9). Die endgültige Mündung erfolgt in einer sich becherförmig öffnenden Papille.

Gallengänge. Schnittserien durch das Ligamentum hepatoduodenale zeigen die Gangverhältnisse folgendermaßen: Auf einer ersten lebernahen Stufe sind 2 kräftige

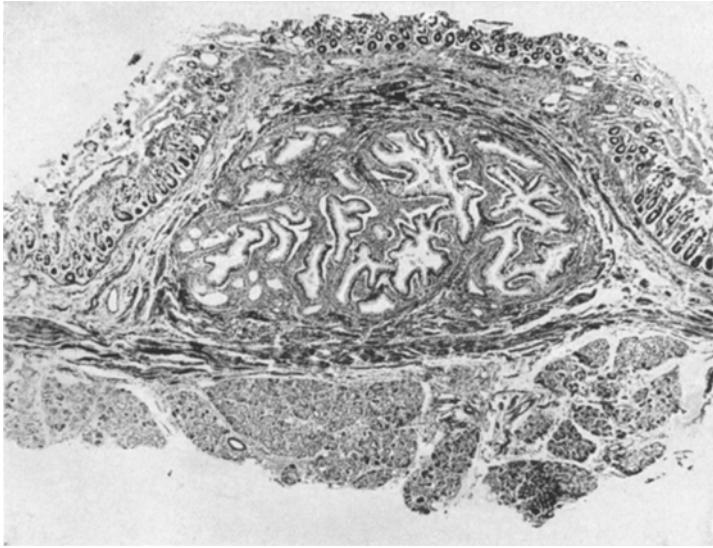


Abb. 9. Vereinigter Choledochus Wirsungianus-Gang. Starke Aufteilung des Lumens. Beobachtung 2. Vergr. 1:22. H.-E.

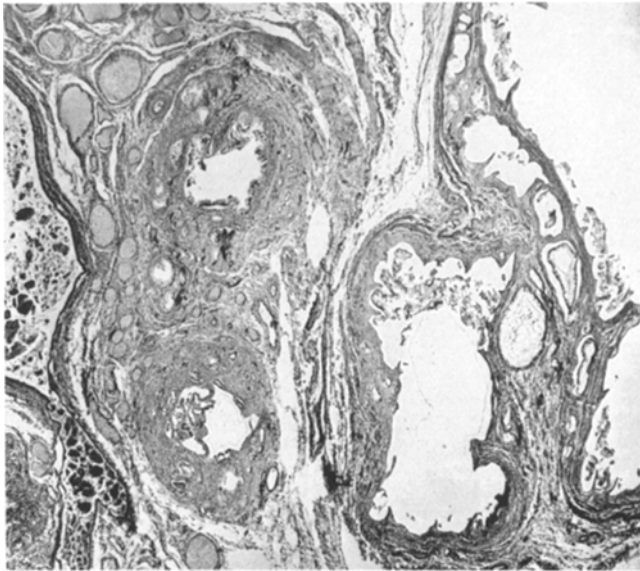


Abb. 10. Ductus cysticus und Ductus hepatici.

Ductus hepatici vorhanden. Beide Lebergänge haben eine von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidete Hauptlichtung neben zahlreichen kleineren Nebengängen und akzessorischen Gangdrüsen. Die Gallenblase zeigt eine kleine Ausbuchtung. Diese Ausbuchtung ist, wie aus den caudalwärts fortschreitenden

Serienschnitten hervorgeht, der austretende Ductus cysticus, der sich allmählich von der Gallenblase löst und enger wird (Abb. 10). Das Lumen wird buchtenreich und akzessorische Gangdrüsen treten auf.

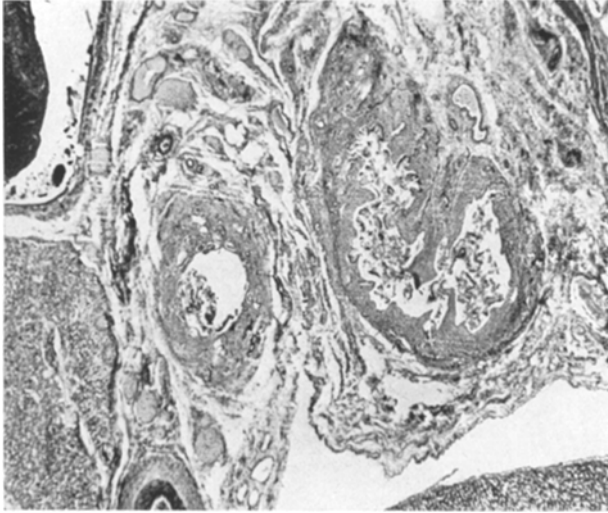


Abb. 11. Verschmelzung des einen Ductus hepaticus mit dem Ductus cysticus. 7

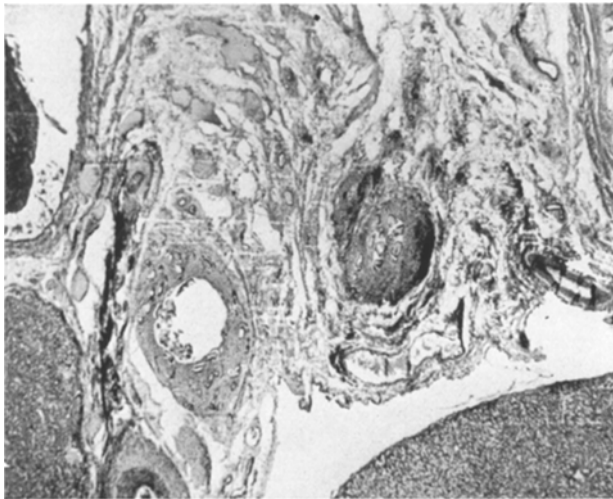


Abb. 12. Obliteration des vereinigten Hepaticus-Cysticusganges.
Beobachtung 2. Vergr. 1:18. H.-E.

Abb. 10—12. Gangverhältnisse im Lig. hepato-duodenale.

Der eine Ductus hepaticus behält in allen Serienschnitten ein ovales weites Hauptlumen. Es ist das derselbe Gang, den wir in der Pankreaskopfserie zwischen Pankreasgewebe und Duodenalwand gefunden und als Ductus choledochus bezeichnet haben. Der andere Ductus hepaticus weitet sich aus und nähert sich dem Ductus

cysticus, mit dem er sich schließlich vereinigt (Abb. 11). In der bindegewebigen Scheide der vereinigten Gänge sind Nebengänge und akzessorische Drüsen nachweisbar. Das Lumen der vereinigten Gänge ist zuerst weit, um aber caudalwärts sehr bald enger zu werden und zwar in einem Maße, daß endlich nur noch einzelne Formationen akzessorischer Drüsen erkennbar sind. In den nächsten Schnitten verschwinden auch diese, so daß bloß ein bindegewebiger Strang oder mit anderen Worten die bindegewebige epithelfreie Hülle bleibt (Abb. 12). Die begleitenden Gefäße und Nerven behalten ihre Lagebeziehung zu dem übrigbleibenden Ductus hepaticus bei. In Abb. 13 werden die geschilderten Gangverhältnisse mittels einer kleinen Skizze besser veranschaulicht.

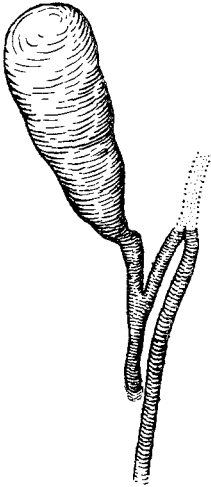


Abb. 13. Skizze der Gangverhältnisse im Lig. hepatoduodenale. Beobachtung 2.

Zusammenfassung. Das siebente Kind der Familie soll angeblich an angeborenem Darmverschluß gestorben sein. Das achte Kind zeigt ebenfalls bald nach Geburt die klinischen Zeichen eines Darmverschlusses. Nach Anlegen eines Anus praeter und Abgang von Meconium durch denselben wird die natürliche Darmpassage frei. Eine schwere abscedierende Pneumonie setzt dem Leben im frühen Säuglingsalter ein Ende. Bei der mikroskopischen Untersuchung werden eine cystische Pankreasfibrose und Fehlbildung des Ductus choledochus, der Pankreas- und Gallengänge gefunden.

Beobachtung 3.

Es handelt sich um ein Inzestkind. Vater und Mutter sind Geschwister. Bald nach der Geburt wird das Kind in schwer dystrophischem Zustand ins Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) eingewiesen. Hartnäckiger Husten und häufiges Erbrechen verhindern ein Gedeihen des Kindes. In der 5. Lebenswoche werden Blutstühle bemerkt. Diese verschwinden unter Vitamin-C- und Vitamin-K-Therapie. In der 7. Lebenswoche trüben sich die Hornhäute; die Lidränder röten sich. Vitamin-A-Verabreichung bessert den Augenbefund. Die Duodenalsaftuntersuchung ergibt ein Fehlen der Pankreasfermente. Pankreaspräparate, oral gegeben, bringen den ersten eindeutigen Gewichtsanstieg. Im 4. Lebensmonat verschlechtert sich der Zustand des Kindes wieder. Es treten multiple Hautabscesse auf. Das Abdomen ist trommelartig aufgetrieben. Anhaltendes Erbrechen führt zu Exsiccose und zum Tode des Kindes.

Die *klinische Diagnose* lautet: Atrophie bei Pankreassklerose. Status nach Intoxikation. Erbrechen. Anämie. Pyodermien. Vitamin-A-Hypovitaminose.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (S. 372/45): Cystische Pankreasfibrose leichten Grades, cystische Erweiterung der kleinen Ausführungsgänge bei geringer Bindegewebsvermehrung. Partielle Aufsplitterung des Ductus choledochus und des Ductus pancreaticus. Atrésie des Ductus cysticus. Hydrops der Gallenblase. Schleimige Gastroenterocolitis. Ileus des Dünndarms. Geringe diffuse Erweiterung der Bronchien und der Bronchiolen. Allgemeine Anämie. Hochgradige Abmagerung. Multiple Fehlbildungen: Leistenhoden, Coecum mobile, abnorme Lappung der rechten Lunge.

Histologische Untersuchung.

Lungen: zeigen leichte diffuse Erweiterung der Bronchiolen und Bronchien, vereinzelt herdförmige chronische Bronchopneumonie.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* Das inter- und intralobuläre Bindegewebe ist kaum vermehrt. Die cystischen Veränderungen sind gering. Es sind lediglich die kleinen Ausführungsgänge erweitert. In den Lichtungen dieser Gänge liegen eosinophile Sekretmassen. In der Mitte des Präparates ist ein Hauptausführungsgang mit einem

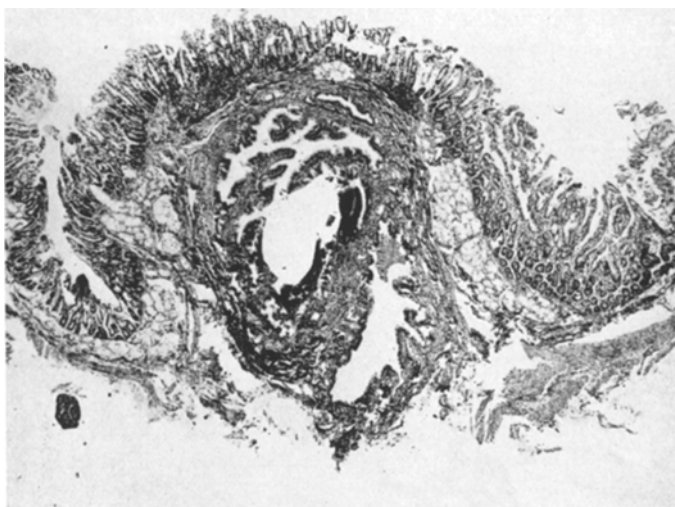


Abb. 14. Ductus choledochus (links oben) und Ductus pancreaticus (rechts unten) mit buchtenreicher Lichtung und Nebengängen in der Duodenalschleimhaut. Beobachtung 3. Vergr. 1:25. H.-E.

hochzylindrischen Epithel vorhanden. In seiner bindegewebigen Hülle sind zahlreiche kleine gangartige Lichtungen zu erkennen. Im Hauptgang findet sich eingedicktes Sekret.

2. *Ausführungsgänge.* In der Pankreaskopfserie läßt sich der Ductus choledochus beim Durchbruch durch die Duodenalmuskulatur verfolgen. Der kräftig entwickelte Gang hat ein buchtenreiches Lumen. Diesem parallel verlaufen kleinere Nebengänge, die wie der Hauptgang von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidet sind. In den fortlaufenden Serienschnitten ändert sich das Bild der Gänge rasch. Bevor der Ductus choledochus noch ganz durch die Duodenalmuskulatur durchgetreten ist, taucht in dessen unmittelbarer Umgebung ein neuer kleiner Gang auf, der wiederum von mehreren Nebengängen gefolgt wird. Das Hauptlumen ist unregelmäßig geformt und wird von einem zylindrischen Epithel ausgekleidet. Im weiteren Verlauf der Serie wird dieser Gang, der als Ductus pancreaticus aufgefaßt wird, größer (Abb. 14) und fließt endlich mit dem Ductus choledochus zusammen, um mit diesem gemeinsam in den Darm zu münden.

Gallengänge. Wird der Ductus choledochus leberwärts verfolgt, so zeigt er immer ein buchtenreiches Lumen, das von einem hochzylindrischen Epithel ausgelegt ist. Auf einer bestimmten Stufe erscheint plötzlich in einem gewissen Abstand

vom Ductus choledochus bzw. Ductus hepaticus der ovale Querschnitt eines bindegewebigen Stranges. In diesem eingelagert finden sich mehrere kleine von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidete Lichtungen. Wie die folgenden Schnitte zeigen, sammeln sich diese kleinen Gänge zu einem größeren Gang, dem Ductus cysticus. Daraus folgt, daß der Ductus cysticus vor der Vereinigung mit dem Ductus hepaticus blind endet. Der Ductus hepaticus ist richtig entwickelt.

Zusammenfassung. Der Säugling, ein Inzestkind, gedeiht von Anfang an nicht. Bei der genauen Untersuchung wird ein Fehlen der Pankreasenzyme im Duodenalsaft festgestellt. Eine Substitutionstherapie bringt eine vorübergehende Besserung. Exsiccose infolge anhaltenden Erbrechens führt zum Tode. Bei der histologischen Kontrolle des Pankreas wird eine cystische Erweiterung der kleinen intralobulären Ausführungsgänge gefunden. Ferner werden Fehlbildungen des Ductus choledochus, des Ductus pancreaticus und des Ductus cysticus festgestellt. Der Lungenbefund ist unbedeutend. Fehlbildungen anderer Organe vervollständigen das Bild.

Beobachtung 4.

Das neugeborene Mädchen einer Familie, die bereits 4 Kinder an Krankheiten der Luftwege verloren hat, fällt bald nach der Geburt durch ein stark aufgetriebenes Abdomen auf. Meconiumabgang wird nicht beobachtet. Erbrechen von kotigen Massen veranlaßt den Chirurgen eine operative Revision des Darmes vorzunehmen. Er findet eine Darmatresie im Bereiche des Ileum. Von der Atresiestelle zieht ein feiner Strang zum Nabel, der erhaltene Ductus omphaloentericus. Es wird eine operative Verbindung zwischen den kranialen und caudalen Darmabschnitten hergestellt. Am Tage nach der Operation stirbt der Säugling.

Die klinische Diagnose lautet: Atresie des Dünndarms mit erhaltenem Ductus omphaloentericus. Status nach Operation.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (S. 330/30): Atresie des mittleren Dünndarms mit strangförmiger Verbindung der Atresiestelle zum Nabel (erhaltener Ductus omphaloentericus). Hochgradige Dilatation der kranialen Dünndarmschlingen. Status nach operativer Vereinigung des oberen und unteren Dünndarmabschnittes. Ausgedehnte cystische Pankreasfibrose. Stark gewundener Verlauf des Ductus pancreaticus Wirsungianus. Aufsplitterung des vereinigten Choledochus Wirsungianus-Ganges in mehrere Nebengänge mit getrennter Mündung. Partielle Aufsplitterung des Ductus pancreaticus Santorini. Streckenweise Verengerung des Ductus choledochus im Ligamentum hepatoduodenale. Mäßiger Ikterus des Leberparenchyms. Kollaps herde der Lungen und kleinfleckige Herdpneumonie.

Histologische Untersuchung.

Lungen: sind der histologischen Kontrolle entgangen.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* Eine fibrös-cystische Veränderung wird in allen Teilen des Pankreas gefunden; im Pankreaskopf ist sie am ausgeprägtesten. Die cystischen Formationen sind klein und mittelgroß. Sie werden von einem kubisch bis zylindrischen Epithel ausgekleidet. Längsgetroffene Gänge weisen merkwürdige Einschnürungen auf, so daß Sanduhr- und Kleeblattformen entstehen. Eosinophile Sekretschollen finden sich in denjenigen Gängen, die inmitten von wohlgebildeten

Drüsenendstücken liegen, reichlicher als in den Gängen derjenigen Läppchenbezirke, die fast ausschließlich aus cystischen Hohlräumen bestehen. Eigenartig ist das unvermittelte Nebeneinander von cystisch veränderten Teilen und wohlgebildeten Drüsenläppchen. Die LANGERHANSschen Inseln sind intakt.

2. *Ausführungsgänge.* In Serienschnitten durch den Pankreaskopf wird der Ductus choledochus als kräftiger wohlgebildeter Gang unter der Duodenalmuskulatur gefunden. Das einheitliche Lumen wird von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidet, das zum Teil abgelöst ist (Abb. 15). Auf dem gleichen Schnitt stellen wir vom Ductus choledochus etwas entfernt ein kleines Gangsystem fest, das von

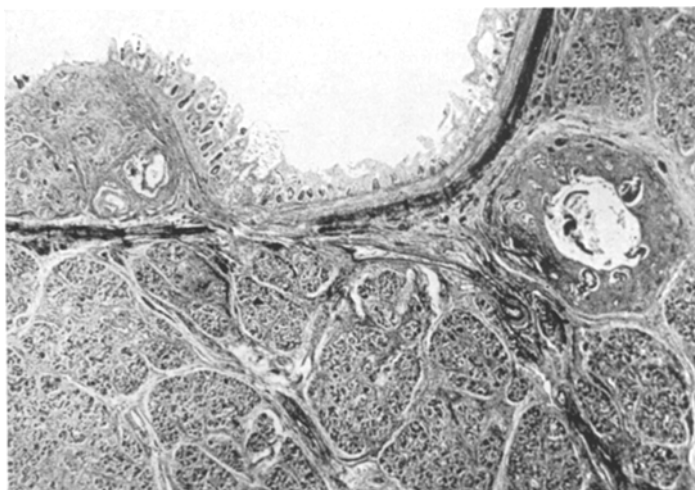


Abb. 15. Ductus choledochus (rechts) unter der Tunica muscularis des Duodeni und Ductus pancreaticus Santorini (links) in der Duodenalschleimhaut. Der akzessorische Pankreasgang in mehrere Gänge aufgeteilt und von cystischem Pankreasgewebe begleitet. Beobachtung 4. Vergr. 1:19. H.-E.

cystisch verändertem Pankreasgewebe begleitet bereits durch die Tunica muscularis des Duodeni durchgetreten ist; in der Submucosa liegen 3 ungleich weite Gänge, deren Lichtungen von einem hochzylindrischen Epithel ausgelegt sind. Diese 3 Gänge werden in den aufeinanderfolgenden Serienschnitten lange beobachtet. Die Gänge werden größer, verdrängen das ektopische Pankreasgewebe. Es zeichnet sich ein Hauptgang ab, dem kleinere Gänge folgen. Unmittelbar vor der Mündung auf einer kleinen Papille ist nur noch eine weite Lichtung erkennbar. Es handelt sich um den Ductus pancreaticus Santorini; denn in den folgenden Stufen wird ein neues aus dem Pankreasgewebe stammendes Gangsystem in unmittelbarer Nähe des Ductus choledochus sichtbar. Dieses System von Schläuchen wird als Ductus pancreaticus Wirsungianus aufgefaßt. Die zahlreichen nebeneinanderliegenden Gänge zeigen in vielen aufeinanderfolgenden Schnitten immer gleiche Weite und werden von demselben hochzylindrischen Epithel ausgekleidet. Verfolgen wir den Gang rückläufig ins Pankreasgewebe, so ist er einheitlich. Aus diesen Beobachtungen schließen wir, daß die nebeneinanderliegenden Ganglichtungen in der Nähe des Ductus choledochus als Querschnitte desselben nur stark gewunden verlaufenden Ganges zu deuten sind, eine Annahme, die durch das in späteren Schnitten nur in Einzahl vorhandene Lumen an derselben Stelle bestätigt wird. Der Ductus pancreaticus Wirsungianus schließt sich immer näher an den Ductus choledochus

an. Auf einer bestimmten Schnitthöhe sind 3 gleichwertige Lichtungen erkennbar, die von einer gemeinsamen bindegewebigen Scheide umgeben sind. In der Serie 8 Schnitte (Schnittdicke 5μ) weiter tritt eine Aufteilung in mehrere verschieden große Gänge ein. Eine Vereinheitlichung vor der endgültigen Mündung in den Darm wird vermißt.

Gallengänge. Im Ligamentum hepatoduodenale wird der Ductus choledochus leberwärts verfolgt. Auf kurzer Strecke wird der anfänglich weite Gang auffällig eng, um sich später wieder auszuweiten. Die Ganglichtung scheint durch Sekret vollkommen verlegt. In richtiger Höhe erfolgt die Aufteilung in Ductus hepaticus und Ductus cysticus, die beide kräftig entwickelt sind. Gegen die Gallenblase zu weitet sich der Ductus cysticus aus. Die Gallenblase ist richtig angelegt.

Zusammenfassung. Ein neugeborenes Mädchen fällt durch ein aufgetriebenes Abdomen und anhaltendes Kotbrechen auf. Die operative Revision am 2. Lebenstag ergibt eine Dünndarmatresie mit erhaltenem Ductus omphaloentericus. Trotz angelegter Anastomose stirbt das Kind am 3. Lebenstag. Die histologische Untersuchung deckt eine cystische Pankreasfibrose mit Hypoplasie des Ductus pancreaticus Wirsungianus auf. Ferner besteht eine streckenweise Stenosierung des Ductus choledochus.

Beobachtung 5.

Es handelt sich um einen Knaben, der trotz sorgfältigster Ernährung von Geburt an nicht gedeihen will. Die Stühle sind immer groß und dünnbreiig. Erst die Umstellung auf HERTERSche Diät im 10. Lebensmonat bringt eine deutliche Besserung. Im 14. Lebensmonat beginnt das Kind zu husten. Aus der Bronchitis wird eine Pneumonie, an der der Knabe im Alter von 15 Monaten zugrunde geht. Die Duodenalsaftuntersuchung im Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) ergibt ein Fehlen von Trypsin und Lipase. Die Diastase ist reduziert. In den großen breiigen Stühlen lassen sich reichlich Fettsäuren nachweisen. Neutralfette fehlen.

Die klinische Diagnose lautet: Pankreassklerose. Pneumonie.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (1088/42): Ausgedehnte cystische Pankreasfibrose. Aufteilung und cystische Veränderung des Ductus pancreaticus bei stark gewundenem Gangverlauf. Mündung mehrerer Gänge auf einer Papille. Leichte aufsteigende Gangentzündung des Pankreas. Konfluierende fleckförmige Herdpneumonie beider Lungenunterlappen und des rechten Lungenmittellappens. Schwere eitrig Bronchitis und Bronchiolitis. Große Bronchiektasen bei mangelhafter Entwicklung der Bauelemente der Bronchialwand. Lungenemphysem: Trübe Schwellung des Leberparenchyms. Hyperplasie und Lockerung der Milz. Ödem des Nierenparenchyms. Erschlaffung und Dilatation des rechten Herzens. Schwere allgemeine Abmagerung. Coecum mobile.

Histologische Untersuchung.

Lungen: zeigen das Bild einer schweren eitrig Bronchitis. Stellenweise sind große Bronchiektasen vorhanden.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* In allen Teilen des Pankreas ist eine ausgeprägte cystische Veränderung nachweisbar und zwar in einem Maße, daß die ganze Drüse beinahe nur aus erweiterten Gängen zu bestehen scheint. Wohlgebildete Drüsenendstücke treten zahlenmäßig zurück (Abb. 16). Das auskleidende Epithel der erweiterten

Gänge ist hochzylindrisch bis kubisch; an einzelnen Stellen ist es abgeplattet. In den Lichtungen wird einerseits eingedicktes Sekret, andererseits Zelldetritus mit Leukocyten gefunden. Längsgetroffene erweiterte Gänge sind oft wie eingeschnürt. Die Inseln sind zahlreich und richtig gebildet.

2. *Ausführungsgänge.* Aus dem Drüsengewebe des Pankreaskopfes dringt ein System von cystisch erweiterten Gängen gegen die Tunica muscularis des Duodenum vor. Neben kleinen unregelmäßig geformten Schläuchen mit einem flachen bis kubischen Epithel liegt ein größerer Gang, der von hochzylindrischen Zellen aus-

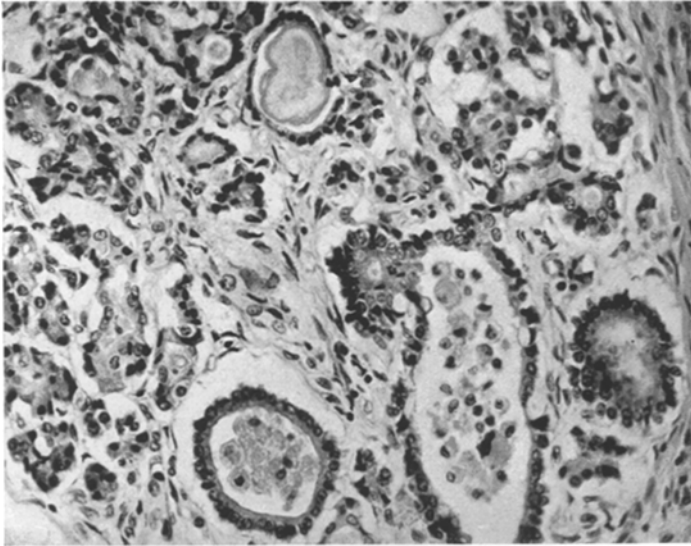


Abb. 16. Cystisch veränderte Pankreasgänge mit zum Teil flachem und zum Teil kubischem Epithel. Eingedicktes Sekret in einer Cyste. Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Beobachtung 5. Vergr. 1:290. H.-E.

gekleidet wird: der Ductus pancreaticus. In den Lichtungen werden eosinophil Schollen und fädiger Schleim bemerkt. Der Hauptgang behält in den folgenden Serienschnitten seine Form, während das Bild der begleitenden cystisch erweiterten Gänge dauernd wechselt. Beim Durchtritt durch die Duodenalmuskulatur verliert der führende Hauptgang (Abb. 17) seine ursprüngliche Größe und runde Lichtung. Das Lumen wird buchtenreich und enger, so daß schließlich der Hauptgang als solcher nicht mehr erkannt werden kann. Der Durchtritt durch die Muskulatur erfolgt nur langsam. Das ganze Paket cystisch erweiterter und offenbar stark gewunden verlaufender Gänge arbeitet sich im Bereiche einer Schleimhautfalte in die Höhe, um mit mehreren Mündungen die freie Lichtung des Darmes zu erreichen (Abb. 18). Gallengänge nicht untersucht.

Zusammenfassung. Das Kind gedeiht von Geburt an schlecht. HERTERsche Diät bringt eine vorübergehende Besserung. Im Duodenalsaft wird ein Fehlen der Pankreasfermente festgestellt. Die Stühle sind groß, breiig und fettsäurehaltig. Im 15. Lebensmonat setzt ein hartnäckiger Husten ein. Es entwickelt sich eine Pneumonie, die zur unmittelbaren

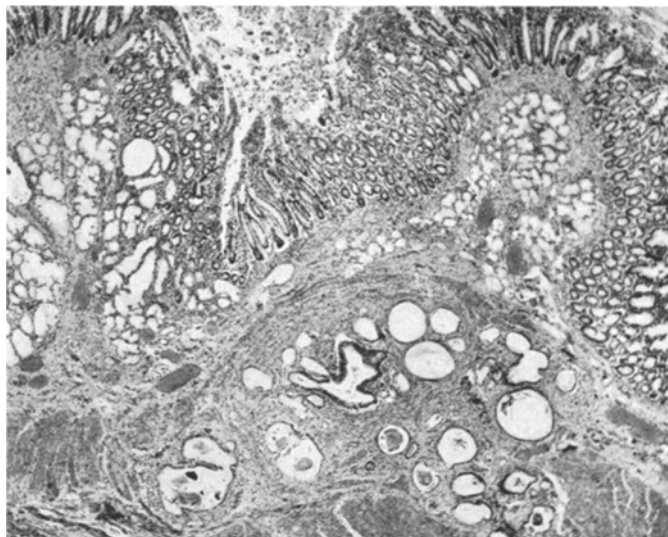


Abb. 17. Stark aufgesplitterter und cystisch veränderter Ductus pancreaticus beim Durchtritt durch die Duodenalmuskulatur. Hauptgang noch erkennbar. Beobachtung 5. Vergr. 1:26. H.-E.

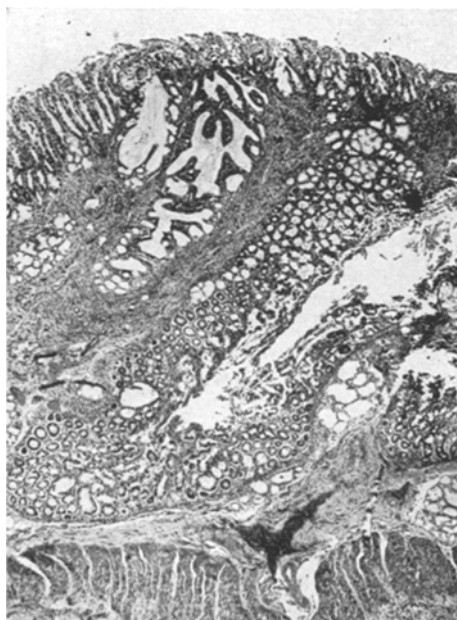


Abb. 18. Mehrere nebeneinanderliegende Mündungen des Ductus pancreaticus. Beobachtung 5. Vergr. 1:22. H.-E.

Todesursache wird. Die histologische Untersuchung deckt eine schwere cystische Pankreasfibrose und Fehlbildung der Ausführungsgänge auf.

Beobachtung 6.

Von 3 Kindern einer Familie sterben 2 im Säuglingsalter. Das erstgeborene Kind ist gesund.

Das *zweitgeborene* Kind (6a), ein Knabe, wird im Alter von 1 Monat mit der Diagnose Pneumonie ins Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) eingewiesen. Bei der Aufnahme wird eine Infiltration der Lungen gefunden. Einige Tage vor dem Tode werden die bis dahin dickbreiigen Stühle wäßrig. Der Hautturgor sinkt. Überall treten Petechien der Haut auf. Die Dyspnoe wird stärker, und das Kind stirbt mit 1½ Monaten.

Die klinische Diagnose lautet: Toxische Enteritis. Bronchiolitis. Bronchopneumonie.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (S. 55/48): Schwere hämorrhagische Pneumonie beider Lungenunterlappen. Dilatation des Herzens. Ausgedehnte subepikardiale Blutungen. Offener Ductus Botalli. Weit offenes Foramen ovale. Perforierendes Ulcus duodeni mit Abdeckung durch den Pankreaskopf. Leichte Enterocolitis. Purpura der Kleinhirnrinde.

Histologische Untersuchung.

Es wurden verschiedene Organe untersucht, leider aber das Pankreas nicht. Die mikroskopisch kontrollierten Lungen zeigen das Bild einer schweren haemorrhagischen Pneumonie. Die Bronchien sind nicht erweitert.

Das *dritgeborene* Kind (6b), ein Mädchen, gedeiht von Anfang an nicht. Die versuchten Diätmethoden versagen. Im 5. Lebensmonat wird das Kind mit einer Pneumonie des Lobus venae azygos ins Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) eingewiesen. Während die Pneumonie geheilt wird, bleibt der dystrophische Zustand des Kindes bestehen. Das Kind wird vorübergehend nach Hause entlassen. Beim Wiedereintritt ist es wieder stärker abgemagert. Die jetzige röntgenologische Lungenuntersuchung ergibt Verdacht auf Bronchiektasen. Im Duodenalsaft wird ein Fehlen der Pankreasfermente festgestellt. Im Alter von 8 Monaten stirbt das Kind.

Die klinische Diagnose lautet: Pankreasfibrose. Bronchiektasen.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (S. 979/49): Cystische Pankreasfibrose geringen Grades. Chronische rezidivierende Bronchitis und Peribronchitis. Lungenemphysem. Atresie des Ductus choledochus und des Ductus cysticus. Schleimhydrops der hypoplastischen Gallenblase. Dilatation und Erschlaffung des rechten Herzens. Ödem des Myokards. Leichte Verfettung und Ödem des Leberparenchyms. Stauung der Leber, der Milz und der Nieren. Ödem des Nierenparenchyms. Stärkere schleimige Colitis. Quellung des Gehirns.

Histologische Untersuchung.

Lungen: zeigen geblähte Alveolen und Zeichen chronischer Bronchitis und Peribronchitis.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* Die Hauptmasse der Acini ist richtig ausgebildet. Diffus im ganzen Pankreas verteilt sind cystische Erweiterungen kleiner Gänge vorhanden. Diese Cysten werden von einem flachen bis kubischen Epithel ausgekleidet und

enthalten vielfach eingedicktes eosinophiles Sekret. Die großen Gänge, die von einem hochzylindrischen Epithel ausgelegt sind, sind erweitert und zeigen in Längsschnitten bizarre Formen. Die LANGERHANSschen Inseln lassen keine bestimmten Veränderungen erkennen.

2. *Ausführungsgänge.* Im Pankreaskopf sind 2 verschiedenen große Hauptgänge erkennbar. Sie haben eine einheitliche von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidete Lichtung. Diese Gänge lassen sich in den Serienschnitten ins Pankreasgewebe zurückverfolgen. Andererseits kann der größere Gang bis unmittelbar unter die Tunica muscularis des Duodenum nachgewiesen werden. Die endgültige

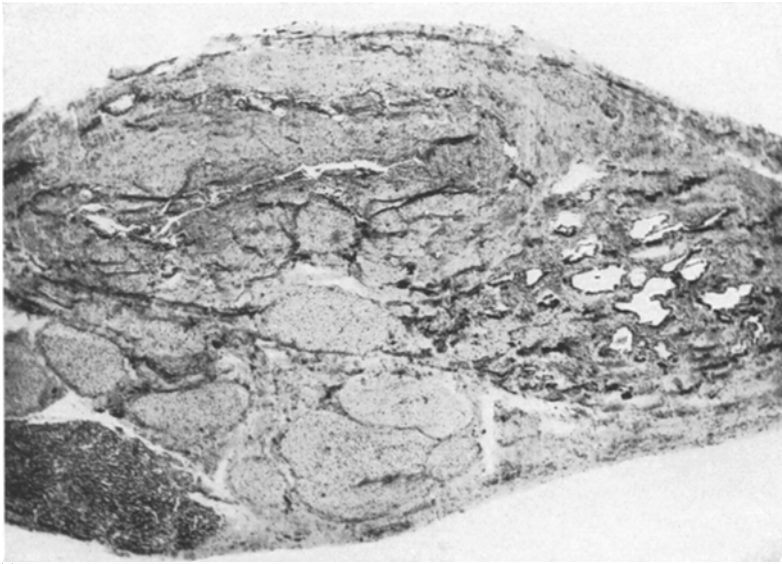


Abb. 19. Schnitt durch das Lig. hepato-duodenale. Atretischer Ductus hepaticus communis (links) und atretischer Ductus cysticus (rechts). Beobachtung 6b. Vergr. 1:40. H.-E.

Gangmündung in den Darm haben wir in unseren Serienschnitten nicht getroffen. Es besteht aber kaum ein Zweifel, daß dieser einheitliche Ductus pancreaticus regelrecht mündet. Etwas entfernt vom Pankreasgang liegt zwischen einem Lymphknoten und Pankreasgewebe ein bindegewebiger im Querschnitt ovaler Strang, der im Zentrum entsprechend der Längsachse des Ovals ein spaltförmiges epithelfreies Lumen zeigt. In der bindegewebigen Hülle liegen kleine Drüsen. In den Serienschnitten tritt dieser Strang, der von Nerven und Gefäßen gefolgt wird, immer wieder an derselben Stelle auf. Die serienweise Untersuchung des Ligamentum hepatoduodenale zeitigt folgende interessante Ergebnisse.

Gallengänge. Im Ligamentum hepatoduodenale finden wir 2 Gänge nebeneinander. Der eine ist näher bei der Pfortader und besitzt ein spaltförmiges Lumen, das von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidet wird. Es handelt sich um den Ductus hepaticus communis bzw. Ductus choledochus, den wir in Duodenalnähe als vollkommen atretischen Gang gefunden haben. Der 2., von der Pfortader weiter entfernte Gang ist in mehrere kleine Lichtungen aufgesplittert, die von einem flachen bis kubischen Epithel ausgekleidet werden (Abb. 19). Sie enthalten einen faserigen Schleim. Dasselbe Epithel ist im Gallenblasenhals wieder zu finden. Der in einzelne

Lichtungen aufgeteilte Gang ist also der Ductus cysticus. Das Gallenblasenepithel ist vollkommen plattgedrückt. Das Lumen wird von Schleim gefüllt. Es liegt also ein Schleimhydrops der Gallenblase vor. Diese aber ist, wie in der makroskopischen Beschreibung geschildert wird, klein und lang ausgezogen, mit anderen Worten hypoplastisch.

Zusammenfassung. Das erste Kind der Familie ist gesund. Das zweite und dritte Kind sterben im frühen Säuglingsalter. Beim zweiten Kind zeigt die histologische Kontrolle der Lungen eine schwere hämorrhagische Pneumonie. Das Pankreas ist nicht untersucht. Das dritte Kind wird 8 Monate alt. Die histologische Untersuchung ergibt eine geringe cystische Pankreasfibrose. Daneben wird eine Atresie des Ductus hepaticus communis bzw. des Ductus choledochus und des Ductus cysticus gefunden.

Beobachtung 7.

Von 8 Kindern, deren Eltern miteinander verwandt sind, sterben 4 im Säuglingsalter.

Das *erstgeborene* Kind erliegt mit 2 Monaten einem Keuchhusten. Als Besonderheit weist der Säugling eine abnorme Diastase der Mm. recti abdominis auf. Eine Obduktion findet nicht statt.

Das *zweite* Kind (7a) wird am Tage nach der Geburt mit einem großen gespannten Bauch ins Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) eingewiesen. Es werden Darmsteifungen und klingende Darmgeräusche beobachtet. Sondierung des Darmes vom After aus ergibt einen Widerstand in 5 cm Höhe. Meconium geht nicht ab. Am 3. Lebenstag erbricht das Kind kotige Massen. Aus der Röntgendarstellung des Dünn- und Dickdarmes wird eine Stenose im Bereich der Ileocoecalklappe vermutet. Der Chirurg eröffnet das Abdomen, findet die Diagnose bestätigt und legt eine Ileocolonanastomose an. Am 3. Lebenstag stirbt das Kind.

Die klinische Diagnose lautet: Stenose im Bereiche der Ileocoecalklappe. Status nach operativ angelegter Ileocolonanastomose.

Histologische Untersuchung.

Die Stenosestelle der Valvula Bauhini zeigt einen richtigen Aufbau. Die Muskulatur der Klappe ist gut entwickelt. Eine Dickdarmkrypte ist cystisch verändert. Zeichen einer Entzündung fehlen. Pankreas wurde *nicht* untersucht.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (S. 568/38): Kongenitale Darmstenose im Bereiche der Ileocoecalklappe. Hochgradige Dilatation des Dünndarms. Hypoplasie des Dickdarms. Zeichen von Aspiration in die Lungen.

Das *viertgeborene* Kind (7b) der Familie stirbt am 3. Lebenstag im Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG). Schon bald nach der Geburt fällt der stark aufgetriebene Bauch des Kindes auf. Meconiumabgang wird nie beobachtet. Durch eine röntgenologische Untersuchung gelingt es nicht, die vermutete Darmstenose zu lokalisieren. Zunehmendes Kotbrechen führt endlich zum Tode.

Die klinische Diagnose lautet: Darmatresie.

Pathologisch-anatomisch ist der Fall 7b bereits von ZEHNTNER (Diss. Basel, 1942) im Hinblick auf kongenitale Atresien der Gallengänge genau untersucht worden. Wir beschränken uns deshalb auf eine kurze Zusammenfassung und verweisen im übrigen auf die erwähnte Publikation.

Autopsie, 11 Std nach dem Tode. Dem Sektionsprotokoll (S. 153/41) entnehmen wir: Der ganze Dickdarm ist wurmförmig dünn. Im Dünndarm liegen eingedickte Meconiummassen. Das Pleum ist kontrahiert; das Jejunum ist weit. — Lungen: die rechte Lunge ist schwer. Die Schnittfläche ist fleckig. — Gallenblase: sehr klein. Die groben Gallenwege sind nicht durchgängig. — Pankreas: zeigt einen deutlichen Läppchenbau.

Histologische Untersuchung.

Lungen: zeigen das Bild der konfluierenden Herdpneumonie. Die Bronchien sind nicht erweitert.

Pankreas. Das inter- und intralobuläre Bindegewebe ist vermehrt. Die Ausführungsgänge sind erweitert und von desquamierten Epithelzellen angefüllt. Eine Darstellung in Serienschnitten fehlt.

Gallengänge. Der Ductus hepaticus ist als bindegewebiger Strang mit einem epithelfreien Spalt vorhanden, während der Ductus cysticus sich in zahlreiche Gänge und cystische Hohlräume aufsplittet.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet: Hypoplasie des Dickdarms. Ileus des Dünndarms. Atresie des Ductus hepaticus und des Ductus cysticus. Hypoplasie der Gallenblase. Stauungsikterus der Leber. Ikterus der Haut und der inneren Organe. Haemorrhagische Diathese: subpleurale und subepikardiale Blutungen; Blutungen in Thymus, Schilddrüse, Nieren und linker Nebenniere. Konfluierende Herdpneumonie der rechten Lunge. Erschlaffung des Herzens. Allgemeine Cyanose. Pankreasfibrose mit geringer Erweiterung der Ausführungsgänge. Struma congenita. Abnorme Konfiguration der Milz.

Das *siebtentgeborene* Kind (7c), ein Knabe, wird zu Hause geboren. Erbrechen bei einem stark aufgetriebenen Abdomen läßt eine Spitaleinweisung als angezeigt erscheinen. Bei der Aufnahme ins Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) wird ein trommelartig aufgeblähter Bauch festgestellt. Es gelingt mit der Sonde vom After aus 7 cm im Enddarm vorzudringen. An der Sonde bleibt ein gelblich-weißer Schleim haften. Meconiumspuren fehlen. Speculumuntersuchung und Röntgenkontrastdarstellung lassen auf eine Sigmoidstenose schließen. Am 3. Lebenstag des Kindes entschließt sich der Chirurg zur Operation. Er stellt ein blind endigendes Dünndarmstück im linken Oberbauch fest, das in der Tiefe mit einer Bride fixiert ist. Er durchtrennt die Bride und schließt die Bauchhöhle wieder. Kurze Zeit nach der Operation stirbt das Kind.

Die klinische Diagnose lautet: Dünndarmatresie.

Die *pathologisch-anatomische Diagnose* (S. 339/47) lautet: Atresie des Dünndarms im Bereiche des oberen Jejunums. Starke Erweiterung und beginnende haemorrhagische Infarzierung der kranialen Dünndarmschlingen. Starke Kontraktur der caudalen Dünndarmschlingen. Kontraktur des Colon. Leichte fibrinöse Peritonitis mit Haematoperitoneum. Zeichen vorgenommener Laparotomie. Leichte cystische Pankreasfibrose. Herdpneumonie der Lungen. Lobus venae azygos.

Histologische Untersuchung.

Lungen: sind mikroskopisch nicht untersucht worden.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* Die Hauptmasse der Läppchen besteht aus richtig gebildeten Acini mit Schaltstücken und großen Ausführungsgängen. Die cystischen Veränderungen sind umschrieben. So sind einzelne Läppchen des Pankreasschwanzes cystisch umgewandelt. Die Cysten sind verschieden groß und von einem flachen bis kubischen Epithel ausgekleidet. In den Lichtungen findet man wenig Sekret. Wenige große stark cystisch erweiterte Gänge des Pankreasschwanzes fallen besonders auf. Ihr Lumen wird in den fortlaufenden Serien rasch kleiner und verschwindet schließlich. Die Pankreasmitte läßt weitere cystisch veränderte Bezirke

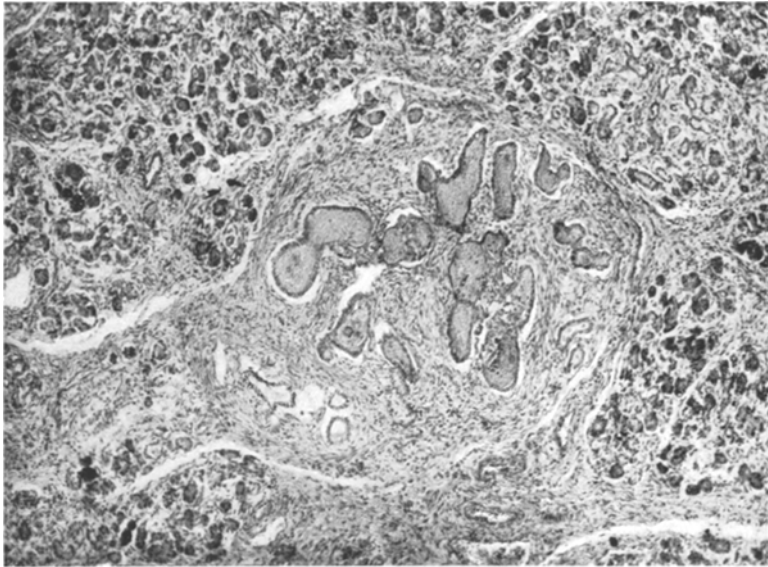


Abb. 20. Isolierte Cystengruppe im Pankreaskopf. Beobachtung 7c. Vergr. 1:75. H.-E.

erkennen. In den erweiterten Gängen findet sich eingedicktes Sekret, das sich mit Eosin intensiv rot angefärbt hat. In einem geschichteten Sekretotropf wird nie Mikrolith beobachtet. Im Pankreaskopf ist an umschriebener Stelle wiederum eine Cystengruppe feststellbar. Inmitten eines zum größten Teil richtig entwickelten Pankreasgewebes liegen diese Cysten isoliert. Wie die Serienschnitte zeigen, sind diese Hohlräume allseitig abgeschlossen. Sie werden von einem lockeren Stützgewebe umfaßt (Abb. 20). Eine namhafte zellige Reaktion fehlt. Die Cysten werden von einem kubischen Epithel ausgekleidet. In den Lichtungen liegt eosinophiles Sekret.

2. *Ausführungsgänge.* In den aufeinanderfolgenden Serienschnitten kann der kräftig entwickelte Ductus choledochus bis zur Mündung verfolgt werden. Das Lumen ist bis zum Durchtritt durch die Duodenalmuskulatur einheitlich und weit. In der Tunica mucosae sind 2 Lichtungen nebeneinander erkennbar. In den wenigen folgenden Schnitten bis zur vollständigen Mündung wird wieder ein weiter einheitlicher Hohlraum sichtbar. Es scheint also der Gang eine kleine Windung in der Duodenalwand zu beschreiben. Der Pankreasgang ist weit, einheitlich und mündet neben dem Ductus choledochus auf eigener Papille.

Gallenwege: sind histologisch nicht untersucht worden.

Zusammenfassung. Auf eine eingehende zusammenfassende Darstellung dieser auffälligen familiären Erkrankungen kommen wir später zurück. Anhangsweise sei hier erwähnt, daß das jüngste Kind der Familie (das achtgeborene) zur Zeit der Niederschrift dieser Arbeit im Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) weilt. Die Duodenalsaftuntersuchung hat ein vollkommenes Fehlen der Pankreasfermente ergeben. Mit den bestehenden Lungenerscheinungen wird die Diagnose auf cystische Pankreasfibrose mit Bronchiektasie gestellt.

Beobachtung 8.

Es handelt sich um eine Familie, in der Vater und Mutter bereits einmal verheiratet gewesen sind. Die Kinder aus erster Ehe sind gesund. Von den 5 Kindern der zweiten Ehe sind 3 gesund. Zwei sterben wenige Tage nach der Geburt im Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG).

Das *zuerst verstorbene* Kind (8a), ein Knabe, lebt 8 Tage. Mit aufgetriebenem Bauch wird es am 5. Lebenstag ins Kinderspital eingewiesen. Meconiumabgang wird nie beobachtet. Es treten Darmsteifungen auf. Das Kind erbricht fortwährend kotige Massen. In der Annahme, es liege eine Darmstenose vor, eröffnet der Chirurg das Abdomen und findet Bridenstenosen des Dünndarms, Dilatation der oral gelegenen Dünndarmschlingen und einen hypoplastischen Dickdarm. Er durchtrennt eine Brücke und reseziert ein Dünndarmstück. Bald nach der Operation stirbt das Kind.

Die klinische Diagnose lautet: Multiple Darmstenosen.

Autopsie, 6 Std nach dem Tode. Aus dem Sektionsprotokoll (S. 273/41) geht nur hervor, daß eine gallige-kotige Peritonitis vorgelegen hat. Diese wird auf Nahtinsuffizienz nach Resektion einer Ileumschlinge zurückgeführt. Es werden mehrere Briden, die eine unvollständige Abschnürung des Dünndarms bedingen, festgestellt. Die oberen Dünndarmschlingen sind gebläht und zum Teil braunschwarz verfärbt. Der Dickdarm ist stark kontrahiert. Lungen: Die Unterlappen sind luftleer und fleckig. Gallenblase: wird im Protokoll nicht erwähnt. Die groben Gallenwege sind nicht durchgängig. Pankreas: ist schlank und hat einen feinen Läppchenbau.

Eine histologische Untersuchung der Organe fehlt.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet: Angeborene Bridenbildung mit Abschnürung des Dünndarms. Dilatation und haemorrhagische Infarzierung der oral gelegenen Darmabschnitte. Gallige-kotige Peritonitis im Anschluß an die Resektion einer Ileumschlinge. Aspirationspneumonie beider Lungenunterlappen. Fehlender Descensus des rechten Hodens (Bauchhoden).

Das *zweite* Kind (8b), ein Mädchen, erbricht am 2. Lebenstag gallige Massen. Der Bauch ist stark aufgetrieben. Die Bauchdeckenvenen zeichnen sich deutlich ab. Meconiumabgang wird nie beobachtet. Um die vermutete Darmstenose zu lokalisieren, wird der Darm vom After aus sondiert. In 8 cm Höhe stößt der Untersucher auf einen unüberwindlichen Widerstand. Die Magensondierung bringt Darmgase zum Entweichen. Das Abdomen bläht sich immer mehr auf. Das gallige Erbrechen hält an. Am 3. Lebenstag tritt der Tod ein.

Die klinische Diagnose lautet: Dünndarmstenose.

Die *pathologisch-anatomische Diagnose* (S. 1024/45) lautet: Geringe cystische Pankreasfibrose. Hypoplasie der Pankreasgänge. Meconiumileus. Hochgradige Erschlaffung und Dilatation des Dünndarmes, vor allem des Ileum. Anschoppung mit eingedickten Meconiummassen. Glaserkittartiger Meconiumpfropf im Colon descendens. Große Perforation des Darmes im Bereiche des Colon ascendens mit Austritt von verflüssigten Meconiummassen in die freie Bauchhöhle. Umschriebene Peritonitis an der Perforationsstelle. Hyperämie der Milz. Stauung und Dissoziation der Leber. Zeichen von Aspiration in beide Lungen. Vikariierendes Emphysem der Lungenrandteile. Erschlaffung des Herzens.

Histologische Untersuchung.

Lungen: sind mangelhaft entfaltet. In den nicht erweiterten Bronchien lassen sich Schleim und Meconium nachweisen.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* Cystische Veränderungen finden sich nur in bestimmten Abschnitten der Drüse. Die Cysten sind von einem flachen bis kubischen Epithel ausgekleidet. Bisweilen bilden die erweiterten und verzweigten Gänge bizarre Formen. Vereinzelt sind in den Cysten bzw. cystisch erweiterten Gängen eingedickte Sekretmassen nachweisbar. In denjenigen Teilen des Pankreas, in denen wir eine cystische Veränderung vermissen, können wir regelrecht ausgebildete Acini, zentroazinäre Schaltstücke und schlanke Ausführungsgänge beobachten. Das bindegewebige Stroma der Drüse ist überall vermehrt. Es ist locker aufgebaut und zeigt eine diffuse Infiltration mit histiocytären und rundzelligen Elementen. An einer Stelle wird ein kleiner Blutbildungsherd gefunden: es liegen Lymphocyten, Plasmazellen, Histiocyten und kernhaltige Erythrocyten beieinander. In der Mitte der Schnittpräparate finden wir einen verhältnismäßig engen Hauptgang, den Ductus pancreaticus. In seiner unmittelbaren Umgebung liegen mehrere kleine Gänge, die sich zum Teil mit ihrer Mündung in den Hauptgang darstellen. Die Epithelauskleidung des Ductus pancreaticus besteht aus hochcylindrischen Zellen. Die LANGERHANSschen Inseln sind reichlich entwickelt und richtig gebildet. Die pankreatischen Lymphknoten lassen einen leichten Sinuskatarrh erkennen.

2. *Ausführungsgänge.* In Serienschnitten durch den Pankreaskopf wird der Ductus choledochus zwischen einer Lymphdrüse und einem wenig cystisch veränderten Pankreasläppchen unter der Duodenalwand getroffen. Der Ductus choledochus ist kräftig entwickelt, besitzt eine breite bindegewebige Hülle und einen zum größten Teil abgeschilferten hochcylindrischen Epithelbelag. Im Ganglumen liegen Schleimmassen. In der Gangwandung sind akzessorische Drüsen vorhanden, die fast alle ein hochcylindrisches Epithel aufweisen. Einzelne jedoch zeichnen sich durch ein flaches sog. entdifferenziertes Epithel aus und erscheinen gleichzeitig cystisch erweitert. Im Pankreasgewebe läßt sich ein größeres aus mehreren Lichtungen bestehendes Gangsystem erkennen, das als Ductus pancreaticus Wirsungianus aufgefaßt wird. In den gegen das Duodenum fortschreitenden Serienschnitten rückt dieses Gangsystem immer näher an den Ductus choledochus heran, um sich schließlich mit demselben zu vereinigen. In den folgenden Stufen, in denen der Ductus choledochus die Tunica muscularis des Duodenum allmählich durchbricht und die Schleimhaut zu einer Papille vorzuwölben beginnt, wird ein neues akzessorisches Pankreasgangsystem sichtbar, das bis in die Submucosa des Duodenum von Pankreasgewebe begleitet wird. Es handelt sich um den Ductus pancreaticus Santorini.

Gallengänge. Es lassen sich in den fortlaufenden Serienschnitten der Ductus cysticus und der Ductus hepaticus communis verfolgen. Der Ductus cysticus ist

gut entwickelt. Das auskleidende Epithel des Ganges ist hochzylindrisch. In der Lichtung liegt wenig Schleim. In der Gangwand finden sich einzelne akzessorische Drüsen, die zum Teil cystisch verändert sind. Der Lebergang, der leberwärts sich immer mehr vom Ductus cysticus entfernt, ist kleiner. Er zeigt ein einheitliches Lumen, in dem sich Schleim und abgelöste hochzylindrische Zellen finden. In der breiten bindegewebigen Wand des Leberganges liegen ebenfalls akzessorische Drüsen, die zum Teil cystisch erweitert sind. In diesen ist das Epithel flach. Die Pfortader, die Leberarterie und mehrere Nervenstränge begleiten die beschriebenen Gänge.

Zusammenfassung. Zwei Kinder derselben Familie sterben im Alter von wenigen Tagen. Ein Kind hat multiple angeborene Bridenbildung mit teilweiser Abschnürung des Dünndarmes. Das andere Geschwister, das ebenfalls in den ersten Lebenstagen zugrunde geht, leidet an cystischer Pankreasfibrose. Es wird bei ihm ein Meconiumileus gefunden.

Beobachtung 9.

Zwei Brüder sterben im frühen Säuglingsalter an Pneumonie.

Einer der Knaben (9a) stirbt im Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) im Alter von 2 Monaten.

Die klinische Diagnose lautet: Aspirationspneumonie. Linksseitige Lippen-Kieferspalte.

Autopsie, 7 Std nach dem Tode. Aus dem Sektionsprotokoll (S. 836/38) entnehmen wir folgende Angaben: stark abgemagerter männlicher Säugling, der dem Alter entsprechend entwickelt ist. Lungen sind schwer und fleckig. In den Bronchien lassen sich dicke Eiterpfropfe nachweisen. Die Pleura visceralis der linken Lunge hat einen eitrig-membranösen Belag. Die vorderen Lungenränder sind gebläht. Gallenblase: enthält hellgelbe Galle. Pankreas: fest und groblappig.

Histologische Untersuchung.

Die *Lungen* zeigen das Bild einer schweren abscedierenden Pneumonie, die zum Teil haemorrhagischen Charakter hat. Zeichen von Aspiration fehlen. Die Bronchien und Bronchiolen sind nicht erweitert. Pankreas *nicht* histologisch untersucht.

Zusammenfassende pathologisch-anatomische Diagnose: Schwere zum Teil abscedierende und haemorrhagische Bronchopneumonie. Eitrige Bronchitis und Bronchiolitis. Linksseitige fibrinös-eitrige Pleuritis. Septische Schwellung der Milz. Trübe Schwellung des Leber- und Nierenparenchyms. Abmagerung. Linksseitige Lippen-Kieferspalte.

Der *andere* Knabe (9b) erkrankt im Alter von 5 Monaten an einer Pneumonie, wird ins Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) eingewiesen und stirbt bald darauf.

Die klinische Diagnose lautet: Pneumonie.

Autopsie, 6 Std nach dem Tode. Nach dem Sektionsprotokoll (S. 1114/40) handelt es sich um die Leiche eines stark abgemagerten Knaben. Lungen sind groß und schwer. Der linke Unterlappen ist dunkelrot, luftleer und mit kleinen Eiterhöhlen durchsetzt. Im rechten Oberlappen ist ebenfalls eine kleine Eiterhöhle vorhanden. Die Bronchien sind mit Eiter angefüllt. Gallenblase: enthält dünne gelbe Galle. Die groben Gallenwege sind durchgängig. Pankreas: feinklappig und grauweiß.

Histologische Untersuchung.

Lungen. Die Bronchen sind stellenweise zu größeren Hohlräumen erweitert, die mit Eiter angefüllt sind. Das auskleidende kubische bis hochzylindrische Flimmerepithel ist vereinzelt zu Plattenepithel umgewandelt. Die Alveolen sind herdförmig mit Ödemflüssigkeit, Fibrin und Eiterzellen gefüllt. Die Alveolarepithelien sind vielfach abgelöst. Unter ihnen sind mehrkernige Riesenzellen zu finden. Immer wieder ist Lungengewebe in Abscessen eingeschmolzen. Andererseits finden sich Bezirke mit einem chronischen interstitiellen Entzündungsprozeß, der teilweise zu Sklerosierung geführt hat.

Pankreas. Das interstitielle Bindegewebe ist stark vermehrt und hat zum Teil einen etwas cirrhotischen Charakter. Es gliedert die Drüse in ungleich große Läppchen. Im Stützgewebe verstreut liegen rundzellige Infiltrate. Cystisch erweiterte Gänge lassen sich in allen Läppchen nachweisen. Es scheint sich um Ausweitungen von kleinen und mittleren Gängen zu handeln. Daneben gibt es aber auch sehr weite, eigenartig geformte Hohlräume, die von einem kubischen Epithel ausgekleidet sind. In den unregelmäßigen Lichtungen liegen Zelltrümmer, Sekret und Leukocyten. In einem Gangsystem am Rande des Präparates ist eine mit einem Cylinderepithel ausgelegte Lichtung erkennbar. Die LANGERHANSschen Inseln sind richtig entwickelt.

Eine Untersuchung der Gänge in Serienschnitten fehlt.

Zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose*: Schwere cystische Pankreasfibrose mit eitriger Entzündung der Gänge. Schwere abscedierende Bronchopneumonie beider Lungen. Diffuse eitrige Bronchitis und Bronchiolitis. Bronchiektasen mit Pflasterepithelmetaplasien. Lungenemphysem. Dilatation des rechten Herzens. Trübe Schwellung des Herzmuskels. Septische Schwellung der Milz. Ödem des Leber- und Nierenparenchyms. Gehirnodem.

Zusammenfassung. Zwei Brüder sterben im Säuglingsalter an Pneumonie. Die bei einem der Kinder vorgenommene histologische Untersuchung des Pankreas deckt eine schwere cystische Pankreasfibrose auf. Die beobachtete leukocytäre Entzündung der Ausführungsgänge des Pankreas wird auf eine zusätzliche ascendierende Infektion zurückgeführt. In den Lungen sind Bronchiektasen nachzuweisen.

Beobachtung 10.

Aus einer kinderreichen Familie sterben 5 Kinder im 1. Lebensjahr. Bei allen ist eine Lungenentzündung Todesursache. Die eventierten Organe des achtgeborenen Kindes der Familie werden uns aus dem Kinderspital Aarau (Dr. JENNY) mit folgendem kurzen klinischen Bericht zugesandt:

Der Knabe erkrankt in der 3. Lebenswoche an einem leichten Husten. Rasch steigen Fieber und Dyspnoe an, so daß das Kind bereits am 3. Tage nach der Spitalweisung stirbt.

Die klinische Diagnose lautet: Bronchitis purulenta. Bronchiektasen.

Autopsie. Der makroskopische Befund der eingesandten Organe (E. 3303/40) ist folgender: Lungen sind groß und schwer. Die linke Lunge ist leberartig und im Unterlappenbereich fleckig. Die rechte Lunge ist stark gebläht. Pankreas: fest und von weißer Farbe.

Histologische Untersuchung.

Lungen: zeigen das Bild einer schweren abscedierenden Bronchiektase. Der Eiter füllt die Bronchien aus. Ob die Absceßherde von erweiterten Bronchien ausgehen, ist schwer zu sagen, da Bronchialepithel am Rande der Absceßherden an einzelnen Stellen gefunden wird. Daneben ist das Lungengewebe geschrumpft.

Pankreas. Das inter- und intralobuläre Bindegewebe ist nur wenig verdickt. Rundzellige Infiltrate fehlen. Überall sind die kleinen Ausführungsgänge erweitert (Abb. 21). Alle haben eine runde bis ovale Form und werden von flachen bis kubischen Epithel ausgekleidet. Zum Teil sind in den Licht

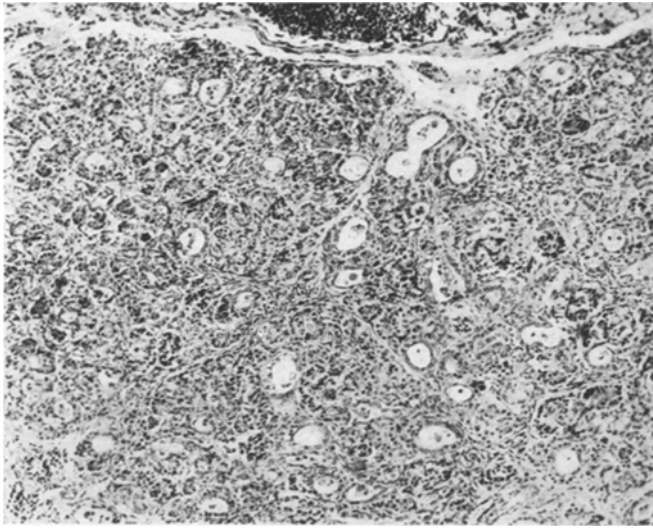


Abb. 21. Cystische Veränderung der kleinen Ausführungsgänge des Pankreas. Beobachtung 10. Vergr. 1:130. H.-E.

und abgelöste Epithelzellen nachzuweisen. Dabei sind die Acini wohl erhalten und unverändert. Die LANGERHANSschen Inseln sind reichlich vorhanden und richtig entwickelt.

Eine Untersuchung der großen Ausführungsgänge in Serien

Leber. In der Leber ist subcapsulär eine Gruppe von cystischen Gallengängen erkennbar. Die Cystengröße ist sehr verschieden. Die Gallengänge werden von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidet, das einen Flimmerbesatz aufweist. Es handelt sich also um sog. Flimmerepithelcysten der Leber. Die kleineren Hohlräume werden von einem mehr kubischen Epithel ausgelegt.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet: Kleincystische Pankreasfibrose mit geringer Vermehrung des Bindegewebes. Abscedierende Bronchopneumonie. Isolierte subcapsuläre Gallengangscysten oder Flimmerepithelcysten der Leber.

Zusammenfassung. Von den acht Kindern einer Familie starb ein Kind im Säuglingsalter unter denselben klinischen Erscheinungen. Von den jüngst verstorbenen achten Kindes werden histologisch

Es werden eine kleincystische, fibröse Umwandlung des Pankreas und Flimmerepithelcysten der Leber gefunden.

Beobachtung 11.

Es handelt sich um eine Frühgeburt des 8. Schwangerschaftsmonats. Das Geburtsgewicht beträgt 1300 g. Nach der Geburt wird das Kind in fachärztliche Behandlung überwiesen. Im Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) wird eine eigenartige Vergrößerung der Ohrmuscheln, ein auffallend kurzes und weites Praeputium, ein fehlender Hodendescensus und ein ulcusartiger Hautdefekt im Bereiche des Anus festgestellt. Am 3. Lebenstag beginnt das Kind zu brechen.

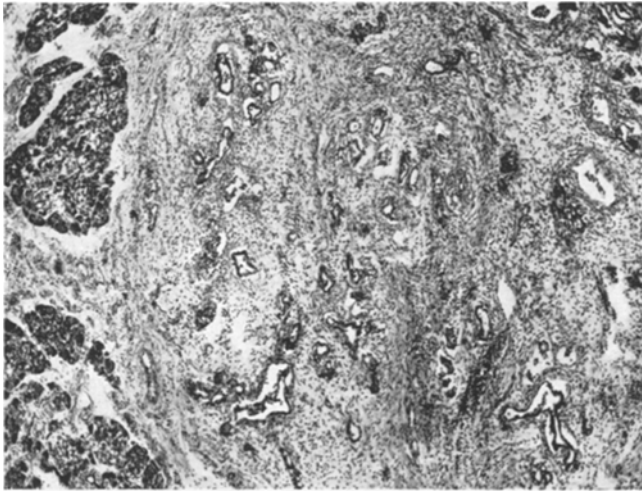


Abb. 22. Umschriebene cystisch-fibrotische Veränderung des Pankreaskopfes. Rundzellige Infiltrate im Bindegewebe. Beobachtung 11. Vergr. 1:50. H.-E.

Meconiumabgang wird nie beobachtet. Eine vorgenommene Magenspülung fördert bräunliche übelriechende Massen zutage. Nach der Spülung stirbt das Kind.

Die klinische Diagnose lautet: Frühgeburt. Multiple Mißbildungen. Darmstenose.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* lautet (S. 340/46): Multiple Mißbildungen: Agenesie der linken Niere und des linken Ureter. Rechte hypoplastische Cystenniere mit Atresie des rechten Ureter. Kleiner subaortaler Septumdefekt bei Hypertrophie und Dilatation der rechten Herzkammer. *Umschriebene cystische Pankreasfibrose*. *Meconiumileus* des Dünndarms. Mangelhafte Entfaltung der Lungen mit beginnender herdförmiger Pneumonie. Frühgeburt im 8. Schwangerschaftsmonat. Icterus neonatorum.

Histologische Untersuchung.

Lungen. Die mangelhaft entfalteten Alveolen enthalten vereinzelt Granulocyten. Die Bronchien sind nicht erweitert.

Pankreas:

1. Drüsenaufbau. Die cystischen Veränderungen sind auf einen bestimmten Läppchenbezirk des Pankreaskopfes beschränkt (Abb. 22). Das Bindegewebe ist

stark vermehrt, oder anders formuliert: der epitheliale Anteil ist vermindert. Das bindegewebige Stroma ist locker aufgebaut und zellreich. Es werden Bindegewebszellen, Lymphocyten und Plasmazellen gefunden. Sie sammeln sich zu kleinen Häufchen und liegen in der Umgebung der erweiterten Gänge oder aber unabhängig von denselben im Stützgewebe. Das auskleidende Epithel der unregelmäßig geformten Hohlräume ist flach, oft aber kubisch bis cylindrisch. An das cystisch veränderte Läppchen grenzt richtig gebildetes Pankreasdrüsengewebe. Die LANGERHANSschen Inseln sind nach Zahl, Größe und Aufbau unauffällig.

2. *Ausführungsgänge.* Der kräftig entwickelte und weite Ductus choledochus kann bis zur Mündung auf der VATERschen Papille verfolgt werden. Das buchtenreiche Lumen wird von einem hochcylindrischen Epithel ausgekleidet. Allmählich durchbricht der Gang in den aufeinanderfolgenden Serienschnitten die Duodenalmuskulatur und wölbt die Schleimhaut zur Papille vor. In den gleichen Serienschnitten wird mitten im Pankreasgewebe ein weiterer Gang gefunden, der Ductus pancreaticus. Er ist bedeutend kleiner, hat ein einheitliches Lumen und wird von einem hochcylindrischen Epithel ausgekleidet. Er nähert sich mehr und mehr der Duodenalwand, dringt in diese ein, um gesondert auf einer kleinen Papille ins Darm-lumen zu münden. Pankreasgewebe begleitet den Gang bis in die Tunica mucosae des Duodenum.

Gallengänge. In den fortlaufenden Serienschnitten verengert sich der Gallenblasenhals zum Ductus cysticus. In der Gallenblase ist die Schleimhaut stark gefältelt und trägt ein einfaches hochcylindrisches Epithel. Die Fältelung geht mit zunehmender Verengerung zurück und es entsteht ein rundes einheitliches Lumen. Die Lebergänge fließen allmählich zusammen zum Ductus hepaticus communis. Dieser tritt näher an den Ductus cysticus heran, um sich mit ihm zu vereinigen. Die Gallengänge sind richtig angelegt und kräftig entwickelt.

Rechte Niere. Ein lockeres Stützgewebe stellt den mengenmäßig dominierenden Baubestandteil dieser Niere dar. Vereinzelt finden sich in diesem Bindegewebe kleine Herde mit kernhaltigen Erythrocyten und Elementen der myeloischen Reihe. Selten sind auch lymphoplasmocelluläre Infiltrate nachweisbar. Harnkanälchen sind wenige erkennbar. Die Tubuli sind erweitert cystisch umgewandelt. Das auskleidende Epithel ist ein einfaches kubisches. Die sehr weiten cystischen Hohlräume der Rinde haben stellenweise einen flachen Epithelbelag. Viele der Kanälchen sind sanduhrförmig gestaltet, so daß der Eindruck einer Einschnürung entsteht. Gegen das Nierenbecken werden eigenartige enge hochcylindrische Epithelschläuche gefunden, die zum Teil kleeblattförmige Lumina aufweisen. In der Rinde sind wenige Glomerula vorhanden. Es scheint uns bedeutungsvoll festzustellen, daß in einzelnen Gesichtsfeldern, in denen Glomerula fehlen, es schwer fällt, das Nierengewebe als solches zu erkennen. Es hat das Bild eine gewisse Ähnlichkeit mit cystisch-fibrotisch veränderten Pankreaspartien.

Zusammenfassung. Ein im achten Schwangerschaftsmonat geborenes unreifes Kind beginnt am 3. Lebenstag zu brechen. Meconiumabgang wird nie beobachtet. Die histologische Untersuchung deckt eine umschriebene cystische Pankreasfibrose auf. Die Hauptmasse der Drüse ist richtig entwickelt.

Mit der cystischen Pankreasfibrose vergesellschaftet wird Agenesie der linken Niere und des linken Ureter und rechtsseitige hypoplastische Cystenniere mit kongenitaler Atresie des rechten Ureter und ein kleiner subaortaler Septumdefekt gefunden.

Beobachtung 12.

Es handelt sich um das 8. Kind einer Familie, in der bereits 4 Kinder im Säuglingsalter gestorben sind. Vom 5. und 7. Kind weiß man sicher, daß sie eine Pankreasfibrose hatten. Sie sind von GLANZMANN und RINIKER untersucht worden [Ann. Paediatr. **166**, 289, (1946)]. Das Leiden ist also hier ausgesprochen familiär. Die lebenden Kinder der Familie im Alter von 9, 6 und 4 Jahren sind gesund.

Das achte Kind, ein Knabe, dessen Obduktion und histologische Untersuchung wir selbst vorgenommen haben, wird im Alter von 2 Monaten wegen hartnäckigem Husten ins Kinderspital Basel (Prof. E. FREUDENBERG) eingewiesen. Beim Eintritt wird ein schlechter Allgemeinzustand festgestellt. Das Kind ist mager, hat eine starke Cyanose der Lippen und ist dyspnoisch. Es wird röntgenologisch eine Bronchopneumonie festgestellt und die entsprechende Behandlung eingeleitet. Auffällig ist der fettglänzende Stuhl. Bei der genaueren Untersuchung lassen sich im Kote Neutralfette nachweisen. Die daraufhin vorgenommene Duodenalsondierung ergibt ein Fehlen der Pankreasenzyme (Trypsin, Lipase, Diastase). Im Zusammenhang mit dem Lungenbefund wird die Diagnose auf cystische Pankreasfibrose mit Bronchiektasie gestellt. Unter Substitutionstherapie mit Pankreaspräparaten bessert sich die Verdauung und der Ernährungszustand für einige Zeit. Nach 4monatigem Spitalaufenthalt wird die Dyspnoe ausgeprägter, zeigt einen asthmoiden Charakter mit starkem expiratorischem Pfeifen. Im Röntgenbild wird jetzt eine streifige grobe Verschattung im rechten und linken Oberfeld sowie im rechten Unterfeld festgestellt. Zudem läßt sich eine Herzerweiterung nachweisen. Die Dyspnoe verstärkt sich zusehends und führt schließlich unter dem Bilde des Herzversagens im Alter von 6 Monaten zum Tode.

Die klinische Diagnose lautet: Pankreasfibrose. Eitrige Bronchopneumonie.

Die zusammenfassende *pathologisch-anatomische Diagnose* (S. 1318/50) lautet: Cystische Pankreasfibrose vor allem des Pankreaskopfes. Gangaufsplitterung und cystische Veränderung des Ductus pancreaticus Wirsungianus. Besondere Mündung eines ebenfalls cystisch veränderten Ductus pancreaticus Santorini. Vollkommene Aufsplitterung und cystische Veränderung des Ductus cysticus. Hypoplasie und Schleimhydrops der Gallenblase. Schwere Herdpneumonie beider Lungen. Eitrige Bronchitis. Angedeutete Bronchiektasen mit Plattenepithelmetaplasien des Bronchialepithels. Vierlappung der rechten Lunge. Weit offenes Foramen ovale. Dilatation und Erschlaffung des rechten Herzens. Trübe Schwellung des Myokards. Stauung der Leber, der Milz und der Nieren. Erhaltene Embryonalfurchung der Nieren. Dilatation der Harnblase. Starke Erweiterung des Dickdarms. Allgemeine Abmagerung.

Histologische Untersuchung.

Lungen: zeigen eine schwere Bronchopneumonie. Die mit Granulocyten gefüllten Bronchien und Bronchiolen erscheinen erweitert. Große Bronchien haben nur einen mangelhaft entwickelten knorpligen Stützapparat. Mehrfach finden sich Plattenepithelmetaplasien des Bronchialepithels. Eine chronische deformierende Entzündung der Bronchialwand konnten wir nicht beobachten.

Pankreas:

1. *Drüsenaufbau.* Die Drüse ist in einzelne ungleich große Läppchen unterteilt. Das Bindegewebe ist wenig vermehrt und locker aufgebaut. Überall sind feine rundzellige Infiltrate nachzuweisen. Der Großteil der Läppchen zeigt regelmäßig gebildete Drüsenendstücke. Daneben finden sich Cysten gehäuft im Kopfteil,

seltener in der Pankreasmitte und im Schwanzteil. Im Kopfgebiet sind einzelne Läppchen stark cystisch verändert. Die Cysten sind klein bis mittelgroß und haben

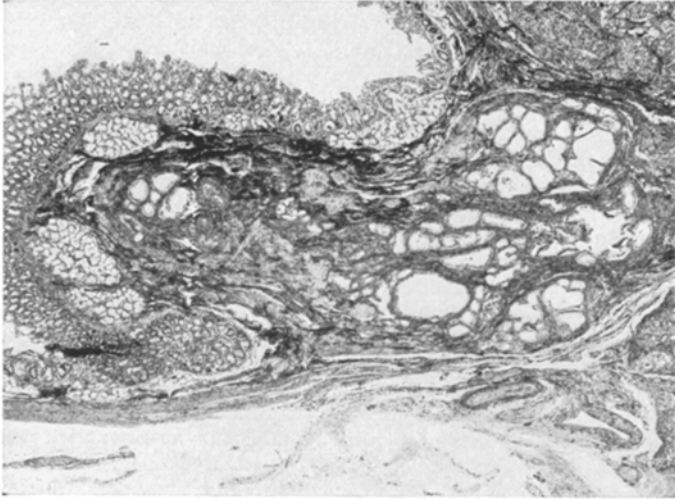


Abb. 23. Aufgesplitterter und cystisch veränderter vereiniger Choledochus-Pankreasgang beim Durchbruch durch die Duodenalmuskulatur. VATERsche Papille. Beobachtung 12. Vergr. 1:18. H.-E.



Abb. 24. Querschnitt durch das Ligamentum hepato-duodenale: links Ductus hepaticus, rechts Ductus cysticus. Aufsplitterung und cystische Veränderung des Ductus cysticus. Beobachtung 12. Vergr. 1:21. H.-E.

einen flachen bis kubischen Epithelbelag. In den Lumina liegt teilweise eosinophiles Sekret. Die LANGERHANSschen Inseln sind zahlreich und von mittlerer Größe.

2. *Ausführungsgänge.* In fortlaufenden Serienschnitten durch den Pankreaskopf beobachten wir einen kräftigen, von einem breiten Bindegewebsmantel umgebenen

Gang, der ein einheitliches Lumen besitzt. Wir deuten ihn als Ductus choledochus. Er liegt immer außerhalb des Pankreasdrüsengewebes und läßt sich im Ligamentum hepato-duodenale in gleicher Form und Größe wiederum nachweisen. Daneben können wir ein aus dem Pankreasgewebe stammendes Gangsystem feststellen. Dieses ist stark aufgesplittert und cystisch verändert. Es vereinigt sich mit dem Ductus choledochus vor dem Durchtritt durch die Duodenalmuskulatur (Abb. 23). Die endgültige Mündung der beiden Gänge ist einheitlich. Auf einer besonderen Papille mündend wird ein zweites Pankreasgangsystem beobachtet. Es ist wie das erste Gangsystem, das wir als Ductus pancreaticus major auffassen, stark aufgesplittert und cystisch umgewandelt. Es verliert sich allmählich im Drüsengewebe, und dürfte als Ductus pancreaticus minor bzw. Santorini anzusprechen sein.

Gallengänge. Wenn wir von der Leber her in lückenlosen Schnittserien die Gangverhältnisse im Ligamentum hepatoduodenale untersuchen, so stellen wir fest, daß die schon makroskopisch durch ihre Kleinheit und ihren schleimigen Inhalt auffällige Gallenblase in mehrere Hohlräume zerfällt. Im Gallenblasenhals läßt sich ein einheitliches Lumen nirgends nachweisen; sondern es tritt an seine Stelle ein Konvolut von kleineren und größeren Cysten, die zum Teil von einem flachen bis kubischen, zum Teil von einem hochzylindrischen Epithel ausgekleidet sind. In diesen Lumina wird ein fädiger Schleim beobachtet. Die Aufsplitterung und cystische Umwandlung greift auf den Ductus cysticus über. Dieser „Gang“ tritt näher an den Ductus hepaticus communis heran, um sich schließlich mit ihm in Nähe des Duodenum zu vereinigen. Der Ductus hepaticus communis zeigt ein Hauptlumen, das weit ist und eine ovale bis runde Form besitzt. Aufsplitterung und cystische Veränderung ist demnach auf den Ductus cysticus beschränkt (Abb. 24). Es ist ohne weiteres klar, daß dieser mißgebildete Gang nicht durchgängig sein kann. Damit erklärt sich auch der Schleimhydrops der Gallenblase. Es läßt sich kein Gallenfarbstoff in der Gallenblase nachweisen. Neben den geschilderten Gängen finden wir im Ligamentum hepato-duodenale Pfortader, Leberarterie, Nerven und Lymphgefäße.

Zusammenfassung. Ein 2 Monate alter männlicher Säugling wird wegen hartnäckigem Husten in Spitalbehandlung überwiesen. Es wird eine Bronchopneumonie festgestellt. Duodenalsondierung ergibt ein Fehlen der Pankreasfermente. Der Knabe stirbt im Alter von 6 Monaten. Bei der histologischen Untersuchung wird eine cystische Pankreasfibrose mit Fehlbildung des Ductus pancreaticus gefunden. Ferner läßt sich eine vollständige Aufsplitterung und cystische Veränderung des Ductus cysticus nachweisen.

Epikrise.

In den zahlreichen Arbeiten, die sich mit dem klinischen Bild der cystischen Pankreasfibrose befassen, ist die Krankheit eingehend geschildert. Auch besondere Verlaufsformen sind in neueren kasuistischen Beiträgen berücksichtigt (FANCONI und BOTSZTEJN 1947). Bahnbrechend wirkte die zusammenfassende Darstellung von DOROTHY ANDERSEN (1938). Sie stützt sich auf 22 eigene und 27 Fälle der Literatur. Das ANDERSENSCHE Einteilungsprinzip für die nach Alter verschiedene Symptomatologie läßt sich auch auf unsere Fälle anwenden.

In der Neugeborenenperiode herrscht das Bild des Meconiumileus vor, für dessen Zusammenhang mit der cystischen Pankreasfibrose schon

Tabelle. Zusammenstellung der pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse.

Beob- ach- tung	Alter	Cystische Pan- kreas- fibrose	Bronch- ektasien	Eitrige Bron- chitis	Pneu- monie	Fehlbildungen des				Darm- stenose, Darm- atresie	Fehlbildungen anderer Organe
						Ductus chole- dochus	Ductus pancrea- ticus	Ductus hepa- ticus	Ductus cysticus		
1 a	6 Monate	+	(+)	++	++	?	(+)	?	?	○	Pylorushypertrophie ○ Leistenhoden, Coecum mobile, Abnorme Lungenlappung Erhaltener Ductus omphaloentericus Coecum mobile offenes Foramen ovale, offener Ductus Botalli ○
1 b	8 1/2 Monate	+	(+)	++	++	?	+	?	?	○	
1 c	3 1/2 Monate	+	+	++	++	+	++	+	+	○	
2	2 Monate	+	+	++	++	+	++	+	+	○	
3	4 Monate	+	(+)	+	○	(+)	+	○	+	+	
4	3 Tage	++	?	?	?	++	++	○	+	+	
5	15 Monate	++	++	++	++	?	++	?	?	○	
6 a	1 1/2 Monate	+	○	++	++	+	+	+	+	+	
6 b	8 Monate	+	○	++	○	+	○	+	+	+	
7 a	3 Tage	+	?	+	?	?	?	?	?	+	Struma congenita, Abnorme Konfiguration der Milz Lobus venae azygos Angeborene Briden, Bauchhoden ○ Lippen-Kieferspalte ○ Flimmerepithelcysten der Leber, Agnesie der linken Niere rechtseitige hypoplastische Cystenniere, subaortaler Septumdefekt Vierlappung der rechten Lunge, offenes Foramen ovale
7 b	3 Tage	+	○	++	++	?	?	?	?	+	
7 c	3 Tage	++	?	?	(+)	○	?	?	?	+	
8 a	8 Tage	+	?	++	(+)	?	?	?	?	+	
8 b	3 Tage	++	○	○	○	○	+	○	○	○	
9 a	2 Monate	+	○	++	++	?	?	?	?	○	
9 b	5 Monate	++	++	++	++	?	?	?	?	○	
10	3 Wochen	+	(+)	++	++	?	?	?	?	○	
11	3 Tage	++	○	○	(+)	○	○	○	○	○	
12	6 Monate	++	+	++	++	○	++	○	++	○	

LANDSTEINER (1905) eingetreten ist. Später hat DODD (1936) wieder mit Nachdruck auf die Beziehungen von Meconiumileus und Pankreasfibrose hingewiesen. Unsere Fälle 2, 8b und 11 bestätigen bloß diese Erkenntnis. Allerdings ist erst neulich eine andere Deutung von ZISCHKA erschienen. Er will den Meconiumileus mit einer gestörten Darminnervation im Zusammenhang wissen. Die Ansicht scheint nicht abwegig, da bekannt ist, daß Meconiumileus auch bei histologisch unverändertem Pankreas gefunden wird (BALLABRIGA, zit. nach GLANZMANN und HINDEN).

In einer 2. Gruppe, in welche die Kinder bis zum Alter von 6 Monaten fallen, herrschen in wechselnder Intensität bald die pulmonalen und bald die intestinalen Symptome vor (unsere Fälle 1a, 1c, 2, 3 und 9b).

Kinder, die älter werden, leiden immer an einer schweren Ernährungsstörung. Pneumonie ist nur Todesursache (unsere Fälle 5 und 6b).

Die in der pädiatrischen Literatur hervorgehobene Tatsache, daß die Diagnose der cystischen Pankreasfibrose schwer sein kann (FANCONI und BOTSZTEJN), belegen auch unsere Beobachtungen. Den Beweis für das Vorliegen einer Pankreasfibrose liefert ja nur die Untersuchung des Duodenalsaftes. Noch am Sektionstisch ist die Diagnose nicht leicht, da makroskopisch das Pankreas kaum je verändert ist. Der Lungenprozeß muß hier Wegweiser sein. Sicher werden immer wieder Fälle von cystischer Pankreasfibrose nicht erkannt. Die Krankheit ist wahrscheinlich häufiger als üblich angenommen wird.

MENTEN und MIDDLETON, BLACKFAN und MAY haben am Children's Hospital in Boston in 1 Jahr 16 Fälle cystischer Pankreasfibrose auf 198 Kinderautopsien beobachtet, also 8%.

SVEJCAR gibt in dem Lehrbuch der Pädiatrie von FANCONI und WALLGREN (1950) einen durchschnittlichen Prozentsatz von 2—3% der seziierten Säuglingsleichen an. Der neuesten statistischen Arbeit aus dem Children's Hospital in Boston von LOWE, MAY und REED ist zu entnehmen, daß bei einer durchschnittlichen jährlichen Aufnahme von 6500 Kindern 12 an cystischer Pankreasfibrose leiden.

Eigentümlich für die cystische Pankreasfibrose ist das familiäre Auftreten. Schon die beiden von PASSINI (1919) untersuchten Kinder stammen von denselben Eltern. Die von GARROD und HURTLEY (1913) beschriebene Steatorrhoe, die nach dem klinischen Aspekt eine cystische Pankreasfibrose als Ursache haben muß, tritt familiär auf; die Eltern sind blutsverwandt und Vettern ersten Grades. Seither ist die Familiariät des Leidens mehrfach bestätigt (ANDERSEN, RAUCH-LITVAC-STEINER, ANDERSEN-HODGES, HOWARD und LOWE-MAY-REED) und zum wichtigsten Ausgangspunkt für die ätiologische Forschung erhoben worden.

Wenn wir unsere Fälle in dieser Richtung mustern, so gelangen wir zu folgenden Ergebnissen: 2mal wird eine Geschwistererkrankung sicher,

3mal wahrscheinlich nachgewiesen. Über das Verhältnis von erkrankten und nichterkrankten Geschwistern etwas aussagen zu wollen, ist auf Grund unserer kleinen Zahl sinnlos. Eine erwähnenswerte Einzelheit scheint uns lediglich die Tatsache, daß bei Fall 8 die Kinder aus der ersten Ehe sowohl mütterlicher- wie väterlicherseits gesund sind, und erst die Kinder der zweiten Ehe krank. Diese kleine Beobachtung erlaubt natürlich keine weiteren Schlüsse; aber wir könnten uns vorstellen, daß Vater und Mutter Träger eines recessiven Erbfaktors wären, der erst bei Homozygotie in der zweiten Ehe phänotypisch würde.

Zu dieser Ansicht verleiten uns die sorgfältigen Untersuchungen von ANDERSEN-HODGES und von LOWE-MAY-REED. ANDERSEN und HODGES haben 48 eigene und 56 Fälle der Weltliteratur zusammengestellt, in denen sie Blutsverwandtschaft nachweisen. Sie haben feststellen können, daß die relative Erkrankungszahl unter Blutsverwandten nur unwesentlich von dem Prozentsatz (25%) abweicht, der für den recessiven Erbgang eines Einzelfaktors charakteristisch ist. Immerhin haben sie auf Grund allgemeiner statistischer Überlegungen gewisse Bedenken gegen die Annahme eines Einzelgens. Es scheint ihnen nämlich unwahrscheinlich, daß bei dem relativ seltenen Vorkommen der cystischen Pankreasfibrose ein recessiv sich vererbendes Einzelgen die Krankheit übertragen soll und dabei als Letalfaktor, als der es wirkt, nicht in kurzer Zeit eliminiert wird.

LOWE, MAY und REED kommt das besondere Verdienst zu, den Einfluß verschiedener ätiologisch in Frage stehender Faktoren statistisch untersucht zu haben. Sie kommen zum Schluß, daß die cystische Pankreasfibrose in ihrer Entstehung von äußeren Einflüssen unabhängig sei, vielmehr eine Erbkrankheit darstelle, die sich als Einzelgen recessiv vererbe.

Wir selbst hatten Gelegenheit in einer Familie (Beobachtung 7a—c) eine auffällige Häufung von kongenitalen Fehlbildungen zu beobachten. Die Familien der beiden Eltern sind in entferntem Grade miteinander verwandt. Von den acht Kindern dieser Eltern sterben vier im frühen Säuglingsalter.

Ein erstes Kind stirbt im Alter von 2 Monaten an Pertussis. Bei der Geburt beobachtet der Arzt eine über das Normale hinausgehende Diastase der Mm. recti abdominis, so daß er die Leber unmittelbar unter der Haut tasten kann. Ob zusätzlich eine Spaltung des Sternums vorgelegen hat, ist nicht bekannt. Wir nehmen an, es habe sich um eine Anomalie im ventralen Rumpfverschluß gehandelt, wie sie BOEHNHEIM beschrieben hat.

Ein zweites Kind (Fall 7a) stirbt an angeborener Darmstenose im Bereiche der Ileocoecalclappe. Das Pankreas ist histologisch nicht untersucht.

Ein drittes Kind (Fall 7b) hat eine kongenitale cystische Pankreasfibrose neben angeborenen Fehlbildungen des Darmes, des Ductus hepaticus und des Ductus cysticus. Ferner wird eine Struma congenita und eine abnorme Konfiguration der Milz gefunden.

Ein viertes Kind (Fall 7c) zeigt bei der histologischen Kontrolle des Pankreas eine cystische Fibrose leichten Grades. Daneben zeigt das Kind eine vollständige Atresie des oberen Dünndarms mit abgeschlossenen kleinen Darmsäcken an der Atresiestelle und einen Lobus venae azygos.

Das achtgeborene jüngste Kind ist zur Zeit der Niederschrift dieser Arbeit im Basler Kinderspital mit der Diagnose „cystische Pankreasfibrose mit Bronchiektasen“.

Wir haben nun den Stammbaum der Familie des Vaters und der Mutter rekonstruiert und sind durch persönliches Nachfragen bei den noch lebenden Familienmitgliedern und durch die Angaben des Hausarztes zu folgenden interessanten Ergebnissen gelangt:

Ein Bruderkind der Mutter hat eine Spina bifida und stirbt im Alter von 2 Wochen. Eine Schwester der Großmutter väterlicherseits kommt mit einer Blasenmißbildung zur Welt und stirbt ebenfalls mit 2 Wochen; das Enkelkind einer weiteren Schwester der Großmutter väterlicherseits hat eine Myelocystocele und stirbt bald nach der Geburt. Die Ururgroßmutter des Vaters soll eine Hasenscharte aufgewiesen haben.

Wir haben also ventrale und dorsale Spaltbildungen in derselben Familie. Die Spina bifida, die Myelocystocele und die Blasenmißbildung sind Fehlbildungen des caudalen Körperpols, die sich nicht grundsätzlich voneinander unterscheiden (WERTHEMANN²). Wie man sich hier eine Beziehung zu den kongenitalen Darmstenosen und Pankreasstörungen der jüngsten Generation der Familie vorzustellen hat, ist vorläufig nicht abzusehen. Allerdings könnte der Annahme eines vorhandenen Zusammenhanges die Beobachtung II als Unterlage dienen, finden wir doch bei diesem Fall mit der cystischen Pankreasfibrose kombiniert eine Agenesie der linken Niere mit Fehlen des linken Ureter und eine rechtsseitige hypoplastische Cystenniere mit Atresie des rechten Ureter. Es handelt sich um Störungen, die nach GRÜNWALD mit dem Fehlen der Nachnierenknospen zusammenhängen und damit den Mißbildungen des caudalen Körperpoles angehören.

Die beobachtete Mißbildung würde ziemlich genau dem Falle 3 von LOUSTALOT entsprechen. Leider ist in unserem Falle der Genitalapparat nicht genau nachkontrolliert worden.

Eine Hasenscharte, wie sie in der Familie bekannt ist, erwähnt MARGRIT TEUSCHER für ihren 2. Fall, einem Neugeborenen, bei dem sie Cystenleber und Cystennieren mit Pankreasfibrose vergesellschaftet gefunden hat.

Zusammenfassend würden wir mit HADORN die Vielgestaltigkeit der beobachteten Mißbildungen auf einen pleiotropen Effekt abnormer genetischer Faktoren zurückführen.

Bei allen Vermutungen ist jedoch nur die Tatsache gesichert, daß die cystische Pankreasfibrose ein familiäres Leiden ist. Dieses kann aus

früheren Generationen nicht erfragt werden, da damals die Krankheit gar nicht bekannt gewesen ist. Das familiäre Auftreten aber läßt neben der Deutung als Erbkleiden noch andere Möglichkeiten offen, wie die Literatur zur Genüge beweist.

Eine weitere Diskussionsunterlage ist das pathologisch-anatomische Bild.

Wir verfügen über die histologischen Präparate von 13 Fällen und wollen hier die Ergebnisse unserer Untersuchungen kurz zusammenfassen.

Im Vordergrund steht der Pankreasbefund. Das Maß der Veränderungen ist sehr verschieden sowohl nach Ausdehnung als auch nach Grad. Die cystische Umwandlung kann nur einen kleinen Läppchenbezirk betreffen wie in Beobachtung 11 (Abb. 22), oder aber sie kann das ganze Pankreas erfassen wie in Fall 5. Die Cysten verleihen dem histologischen Bild das spezifische Gepräge. Ihre Entstehung ist die wichtigste anatomische Streitfrage. Die Cysten können zum Teil sehr groß sein; sie können aber auch als kleine Bläschen bzw. Schläuche auftreten. Die kleinsten Cysten werden vielfach von einem flachen „entdifferenzierten“ Epithel ausgekleidet (Abb. 21), während die großen Hohlräume, die nicht mit den Hauptausführungen zu verwechseln sind, einen kubischen bis hochzylindrischen Zellbelag aufweisen (Abb. 3a und b). Eigenartig ist die Verteilung des eingedickten Sekretes. Es gibt Gänge und Cysten, die mit einem geschichteten Sekret vollgestopft sind; sogar Mikrolithen werden beobachtet. Andererseits können die eosinophilen Massen vollkommen fehlen. Inwiefern das mit dem Anschluß einer Cyste an das Gangsystem zusammenhängt, kann nur vermutet werden. Trotz vorhandener Serienschnitte ist es im Einzelfall schwer zu entscheiden, ob die als Cysten imponierenden Hohlräume tatsächlich vollkommen abgeschnürte epitheliale Säcke sind, oder ob sie bloß cystisch erweiterte Gänge darstellen. Sichere Cysten sind die in Abb. 20 gezeigten. Diese Cystengruppe wird nämlich von einer bindegewebigen Hülle umfaßt, und es läßt sich deshalb in lückenlosen Serienschnitten leicht feststellen, daß tatsächlich keine Verbindung mit Gängen besteht. Gerade diese echten Cysten haben einen sehr unterschiedlichen Zellbelag: zum Teil einen flachen, zum Teil einen kubischen bis zylindrischen. Die Lichungen enthalten eingedicktes Sekret. In der Cystenfrage gibt im allgemeinen nur die plastische Rekonstruktion ein eindeutiges Bild. Mit Hilfe dieser Methode haben WURM und neuerdings NORRIS und TYSON klar bewiesen, daß es im Cystenpankreas neben zahllosen erweiterten Gängen vollkommen isolierte Cysten gibt. Neben cystisch veränderten Teilen des Pankreas kann das Drüsengewebe intakt sein, also wohlgebildete Acini und intraacinäre Schaltstücke aufweisen.

In cystisch umgewandelten Gebieten erscheint das Stützgewebe vermehrt. Eine bestimmte systematische Anordnung der Faserelemente ist nicht zu erkennen. Wir haben es mit einem lockeren Stroma zu tun, das einen gewissen embryonal-mesenchymalen Charakter gewahrt hat. Die Bindegewebsentwicklung geht ungefähr der Reduktion des Drüsengewebes parallel, d. h. das Mißverhältnis von Drüsen zu Gängen wird durch das Bindegewebe ausgeglichen.

Die berühmten Gangeinschnürungen stehen nicht immer mit der Masse des Stützgewebes in Einklang. Längsgeschnittene erweiterte Gänge können sich auch bei fehlender Bindegewebsvermehrung als Sanduhrformen darstellen.

Im Interstitium sind in wechselnder Zahl Lymphocyten zu finden. Sie können das Stroma diffus durchsetzen oder aber sich zu kleinen Häufchen sammeln, die dann als umschriebene „entzündliche Infiltrate“ imponieren. Zuweilen sind ihnen Plasmazellen beigemengt. Auch histiogene Elemente können sich in vermehrtem Maße hinzugesellen. Eine strenge topographische Beziehung der Rundzellen zu den Gängen und Cysten besteht nicht. Die Intensität der rundzelligen Infiltration wechselt von Fall zu Fall und scheint bestimmten Gesetzen nicht zu unterliegen. Einen sog. Blutbildungsherd, den ZOLLINGER als Ausdruck einer fetalen Entzündung verstanden haben will, haben wir in einem Cystenpankreas und in einer Cystenniere feststellen können.

Die eben geschilderten histologischen Einzelheiten der cystischen Pankreasfibrose sind bereits bekannt. Sie werden aber in der Literatur selten unvoreingenommen dargestellt; denn im allgemeinen wird der Befund mit der Deutung vermengt, so daß schließlich der Schwerpunkt auf der subjektiven Meinung liegt. Die Tatsachen verlieren damit ihre objektive Sprache.

Was unseres Wissens bis jetzt zu wenig berücksichtigt worden ist, sind die Mündungsverhältnisse der großen Pankreasgänge. In 6 Beobachtungen haben wir Veränderungen der Pankreasgänge gefunden. Wir finden eine Aufsplitterung des Hauptganges in zahlreiche Nebengänge, wobei noch ein Hauptgang erkennbar bleiben kann; oder die Aufteilung ist so vollkommen, so daß der Eindruck eines Pakets von gleichartigen Epithelschläuchen wechselnder Größe entsteht. Die Gänge sind immer cystisch ausgebuchtet. In Beobachtung 4 wird ein stark gewundener Verlauf des Ductus pancreaticus beobachtet, der sich darin äußert, daß der Durchbruch durch die Duodenalmuskulatur verzögert ist, d. h. daß über zahlreiche fortlaufende Serienschnitte keine wesentliche Änderung eintritt, und daß ferner mehrere Gangquerschnitte in demselben Präparat nebeneinanderliegen. Eine gewisse Bedeutung messen wir der Tatsache bei, daß aufgeteilte Gänge auch aufgeteilt münden können (Abb. 7 und 8).

Wie unsere Beispiele beweisen, sind Gangveränderungen gar nicht selten. Das auskleidende Epithel der hypoplastischen Gangsysteme ist kubisch bis hochzylindrisch. Der Hauptgang, wenn ein solcher vorhanden ist, hat immer einen hochzylindrischen Epithelbelag.

Was die Durchgängigkeit eines aufgesplitterten und cystisch veränderten Ganges anbelangt, so nehmen wir an, daß ein derart verunstaltetes Ausführungssystem weniger durchgängig ist als ein regelrecht angelegter Gang. Die Ansammlung von Sekret in den Lichtungen kann aber als Indicator eines teilweisen oder vollständigen Verschlusses nicht verwertet werden, da eingedickte eosinophile Massen auch in denjenigen Fällen cystischer Pankreasfibrose gefunden werden, in denen sich keine Veränderungen der großen Gänge nachweisen lassen. Damit sagen wir auch von vorneherein, daß die teilweisen und vollständigen Gangverschlüsse für die Cystengenese bedeutungslos sind. Wir fassen sie vielmehr als Teilerscheinung der am Pankreas und seinen Gängen, eventuell auch den Gallengängen, angreifenden übergeordneten Schädlichkeit auf.

Ob neben dem Ductus Wirsungianus noch ein Ductus Santorini ausgebildet ist, ob der Ductus pancreaticus sich mit dem Ductus choledochus vereinigt, oder ob er gesondert mündet, scheint ohne Belang. Es handelt sich um die bekannten Varietäten (CORNING, TÖNDURY) der großen Ausführungsgänge, wie sie auch beim Erwachsenen festgestellt werden.

Die beschriebenen Anlagestörungen der Pankreasgänge können sich im Bereiche des Ductus choledochus, der Ductus hepatici und des Ductus cysticus wiederholen. Aufsplitterung und cystische Erweiterung des Ductus choledochus wird 4mal, des Ductus hepaticus 4mal, des Ductus cysticus 5mal beobachtet. Wir betonen, daß im histologischen Bild dieser Gangstörungen entzündliche Elemente fehlen.

Die Aufsplitterung des Ductus cysticus und vor allem die vollkommene Atresie haben einen Hydrops der Gallenblase zur Folge (Fälle 1 c, 2, 3, 6 b, 7 b, 12). In diesem Zusammenhang sei auf die beobachteten kongenitalen Darmstenosen bzw. Atresien verwiesen (Fälle 4, 7 a—c, und 8 a).

Ein besonderes Problem stellt der Lungenbefund dar. KNAUER, FANCONI und UEHLINGER haben als erste die Pankreasfibrose in Zusammenhang mit den Bronchiektasen gebracht. Die meisten der von uns beobachteten Kinder, die nur wenige Tage alt geworden sind, haben einen wesentlichen pathologischen Befund der Lungen nicht (Fälle 7 c, 8 b und 11). Die Bronchien sind kaum erweitert. Von eigentlicher Bronchiektasie kann nicht die Rede sein. Eine Ausnahme ist der Fall 7 b, ein Kind, das nur 3 Tage alt geworden ist und bereits eine konfluierende Pneumonie aufweist.

Die älteren Kinder haben Bronchopneumonien, die zum Teil sehr schwer sind und zu Lungenabscessen und Pleuraempyem geführt haben. Die Bronchien sind jeweils mit Granulocyten vollgestopft und etwas dilatiert. Die chronische Bronchitis und Peribronchitis haben wir in der Form, wie sie ZOLLINGER erwähnt, nicht gefunden. Nur in Fall 9b haben wir einen chronischen interstitiellen Entzündungsprozeß mit Sklerosierung des Lungengewebes feststellen können. Bei demselben Fall sind in erweiterten Bronchien Pflasterepithelmetaplasien nachzuweisen. Die Beurteilung der Bronchienweite hat uns große Schwierigkeiten bereitet. Die leeren Bronchien sind nur in einem Falle deutlich ektatisch. Es handelt sich um das 15 Monate alt gewordene und damit älteste Kind unserer Reihe. Die Lichtung der Bronchien ist nicht nur stark erweitert, sondern es fehlen auch die Knorpeleinlagerungen in der Wand, die bei dieser Bronchusgröße vorhanden sein müßten. Diese mangelhafte Entwicklung der Bronchialknorpel würde nach SCHEIDEGGER für eine angeborene Mißbildung sprechen.

Die mit eitrigem Sekret angefüllten Bronchialäste der anderen Fälle sind wohl dilatiert. Wir können das aber auf den erhöhten Innendruck zurückführen.

Wenn schon die objektive Erfassung des pathologisch-anatomischen Bildes nicht leicht ist, um so schwieriger und zweifelhafter ist die Deutung. Wir selbst wagen nicht, aus unseren Beobachtungen fertige Schlüsse zu ziehen, sondern beschränken uns auf eine kritische Würdigung der heute vertretenen Hypothesen über Pathogenese und Ätiologie der cystischen Pankreasfibrose. Das Thema ist von der klinischen, genetischen, morphologischen und experimentellen Seite her angegangen worden. Die neuen Erkenntnisse über die Genese von Entwicklungsstörungen zeigen, daß meist weniger die Art der Schädlichkeit, als der Zeitpunkt ihres Einwirkens maßgebend für das auftretende Phaen ist, deshalb können sich ja auch exogen und genetisch bedingte Störungen in ihrem Endbild vollkommen gleichen.

Während KÖRTE (1898) nur Retentionscysten, Proliferationscysten und Pseudocysten des Pankreas unterscheidet, trennt WEGELIN (1921) bereits bei den Retentionscysten eine besondere Gruppe ab: die dysontogenetischen Cysten. WEGELIN wendet sich gegen die Ansicht, die Cysten seien durch einfache Sekretstauung entstanden, und führt als Beweis die experimentellen Erfahrungen an. Gangligatur nämlich erzeuge lediglich eine gleichmäßige Erweiterung der Hauptgänge, aber niemals Cysten. Schon WEGELIN weist auf das gleichzeitige Vorkommen von Cystenpankreas, Cystennieren und Cystenleber hin. MARGRIT TEUSCHER (1926) beschreibt als erste ausführlich das Cystenpankreas eines Neugeborenen, das mit Cystenleber und Cystennieren kombiniert ist. TEUSCHER betrachtet die Cysten als Überschußbildungen, während YAMANE sie auf Abschnürung kleiner Gänge zurückführt. LINDAU glaubt, daß es infolge gestörten Gewebsgleichgewichtes beim Vordringen der Pankreasgänge ins Mesenterium dorsale zu Abschnürungen von Gängen komme. GRUBER formuliert es zusammenfassend als ein gestörtes Zusammenwirken von mesodermalen und entodermalen Wachstumsanteilen.

NORRIS und TYSON, die sich in umfassenden Studien um die Abklärung der Leber-, Nieren-, Lungen- und Pankreaszysten bemüht haben, bringen die Entstehungsursachen auf einen gemeinsamen Nenner: sie glauben, daß die epithelialen Gänge sich in Übereinstimmung mit der normalen Organstruktur entwickeln, sich dann aber abdrehen und zum Teil vollständig abschnüren. Der Prozeß der „progressiven Distorsion und Segmentation“ betrifft sowohl den Hauptgang als auch die kleinen und kleinsten Gänge. Die Folge ist, daß Teile des richtig entwickelten Drüsengewebes, dessen Ausführungsgänge sich abschnüren, isoliert werden. Die Acini bilden sich zurück und werden schließlich durch Bindegewebe ersetzt. Da nach NORRIS und TYSON sich das Organ ursprünglich richtig entwickelt, und die Distorsion und Segmentation partiell verschieden stark ist, so wird verständlich, daß nachher cystisch veränderte Gänge unmittelbar neben unveränderten Acini liegen, daß also umschriebene cystische Umwandlungen vorkommen. Das Schwergewicht liegt nach NORRIS und TYSON, die ihre Anschauungen auf eine plastische Rekonstruktion eines Neugeborenenpankreas und auf Analogieschlüsse aus der Entwicklung der Leber- und Nierencysten stützen, auf einer Störung der Pankreasgänge, indem dieselben, ursprünglich richtig angelegt, sich progressiv im Sinne einer Distorsion und Segmentation verändern sollen. Wir können uns vorstellen, daß dieser Prozeß bald mehr die Hauptgänge und bald mehr die kleinsten Schläuche betrifft. Damit wäre das wechselvolle Spiel von großen und kleinen Cysten erklärt, und es würde dazu auch unsere Beobachtung, daß kleine Cysten oft von einem flachen, große aber von einem kubischen bis cylindrischen Epithel ausgekleidet sind, passen, indem sich die Cysten durch Segmentation aus den Gängen entsprechender Weite ableiten ließen. Da die Distorsion und Segmentation an den Hauptgängen angreifen kann, könnten wir auch unsere beobachteten Fehlbildungen der großen Ausführungsgänge in diesem Zusammenhang deuten. Es sei mit Nachdruck hervorgehoben, daß NORRIS und TYSON nicht Anspruch auf kausale Abklärung erheben, sondern sie versuchen nur den Wirkungsmechanismus einer unbekannten, während der Entwicklungsperiode angreifenden Noxe zu deuten.

Die Bronchiektasen und Lungencysten denken sich die beiden amerikanischen Autoren in ähnlicher Weise entstanden. Da sich Bronchien und Pankreasgänge aus dem gleichen entodermalen Rohr in der dritten Embryonalwoche entwickeln, wäre man versucht anzunehmen, der unbekannte Faktor wirke zu dieser Zeit auf die epithelialen Schläuche der Lungen- und Pankreasanlage ein (RAUCH, LITVAC und STEINER). Wir würden damit eine gemeinsame kritische Phase zugrunde legen.

Geradezu auffällig passen in diesem Zusammenhang die beobachteten Flimmerepithelcysten der Leber (Fall 10). BERT und FISCHER fassen sie als Sprossungen des unteren Teiles des Vorderdarmes auf, als Analogiefall der linksseitigen abdominalen Nebenlungen. REHORN betrachtet sie ebenfalls als Abschnürungen des Darmes und weist ihre Entstehung in ein ganz frühes Embryonalstadium zurück.

Fehlbildungen der großen Pankreasgänge sind, wie unsere Beobachtungen beweisen, nicht selten. Wir nennen ferner Beispiele von ANDERSEN, KORNBILTH-OTANI, GROSS, OPPENHEIMER und METAXAS-BÜHLER. Diese letztere hat eine „cystadenomartige Bildung von Pankreasgängen“ beschrieben und in ihrer Arbeit abgebildet. Sie hat allerdings nicht den Gang in Serienschnitten weiter verfolgt. Es dürfte sich um eine ähnliche Ganganomalie handeln, wie wir sie mehrmals gesehen haben.

Besonders bemerkenswert ist die Kombination mit Fehlbildungen der Gallengänge und des Darmes, wie sie bereits WERTHEMANN¹ an der 11. Jahresversammlung der Freien Vereinigung der Schweizer Patho-

logen 1945 mitgeteilt hat. BÖHM führt die Fehlbildungen der Gallengänge auf ein Persistieren der physiologischen Epithelokklusion zurück, eine Erklärung, wie sie auf die Fehlbildungen der Pankreasgänge nicht angewendet werden dürfte, weil die Pankreasgänge kein Okklusionsstadium durchlaufen. Einen ähnlichen Vorgang wie BÖHM für die Gallengänge haben TANDLER und FORSSNER für die Entstehung der Darmatresien angegeben. Dagegen hat FEYTER Einsprache erhoben mit der Begründung, daß ihm Stenose und Atresie Ausdruck eines kümmerlichen epithelialen Wachstums seien, und er deshalb die physiologische Okklusion, die auf eine gesteigerte Epithelwucherung zurückgeführt werde, nicht als Ausgangspunkt der Verödung betrachten könne. ZEHNTNER nimmt daher mit BENEKE eine angeborene Schwäche des Epithels an. Daß eine frühembryonale Entzündung zu Darmverschluß führen soll, dünkt uns wenig wahrscheinlich. Atresie- und Stenosestellen zeigen in unseren Fällen keine Zeichen einer Entzündung. Sehr schwierig wäre auch, mit der Entzündungstheorie die Prädispositionsstellen der Darmatresien zu deuten. Diese sind das Duodenum und obere Jejunum wie in Fall 7c, die ursprüngliche Abgangsstelle des Ductus omphaloentericus wie in Fall 4 und die Valvula Bauhini wie in Fall 7a. Wie OCKLITZ in seiner Arbeit einleitend hervorhebt, sind angeborene Darmatresien außerordentlich selten. Koos hat auf 150 000 Säuglingssektionen nur 9 Darmatresien gefunden. Ähnliche Zahlen geben THEREMIN und BRAUN. Um so auffälliger ist es, wenn diese seltenen Fehlbildungen des Darmes mit cystischer Pankreasfibrose vergesellschaftet sind oder in Familien mit Vorkommen von cystischer Pankreasfibrose auftreten.

Mißbildungen in der Aszendenz einer Familie, das gehäufte Auftreten von Fehlbildungen verschiedener Art unter Geschwistern und die Tatsache, daß die cystische Pankreasfibrose mit anderen Fehlbildungen wie Gallengangsatresien, Stenose und Atresie des Darms, Cysteniere, Agenesie einer Niere und Flimmerepithelcysten der Leber kombiniert vorkommt, erwecken zum mindesten den Verdacht, daß die cystische Pankreasfibrose eine Mißbildung ist, die sogar, wenn man den Ergebnissen von ANDERSEN, HODGES, LOWE, MAY und REED glauben will, die Merkmale des recessiven Erbganges erkennen läßt.

Eine andere Meinung vertritt ZOLLINGER. Er ist der Auffassung, daß die von TEUSCHER beschriebenen Pankreasveränderungen wohl Mißbildungen seien, daß aber die von ihm selbst und neuerdings sonst beobachteten cystisch veränderten Bauchspeicheldrüsen auf eine fetale Entzündung zurückzuführen seien. Diese grundsätzliche Verschiedenheit bezweifelt schon RINKER. Aus unseren Beobachtungen lassen sich Übergänge ohne weiteres ableiten.

Das gleichzeitige Auftreten der cystischen Pankreasfibrose mit Nieren- bzw. Lebercysten schlägt eine Brücke zwischen den scheinbar unvereinbaren Befunden. So finden wir in Fall 11 eine schwerste umschriebene, cystisch-fibrotische Veränderung des Pankreas, in Fall 10

eine leichte diffus verteilte Erweiterung der kleinen intralobulären Gänge. Im erstgenannten Fall sind gleichzeitig Nierencysten, im zweiterwähnten Fall Lebercysten vorhanden, also ein kombiniertes Auftreten von Cysten, was ZOLLINGER aber in den Fällen von TEUSCHER als Beweis für die dysontogenetische Natur der Pankreasveränderung hält.

Für ZOLLINGER sind die lymphoplasmodocellulären Infiltrate in dem vermehrten interstitiellen Bindegewebe der Ausdruck einer chronischen cirrhotischen Entzündung. Die Cysten wären das Resultat einer Sekretstauung, die ihrerseits in Anlehnung an GROSS und GULEKE auf die Abschnürung kleiner Gänge durch die interstitielle Entzündung zurückzuführen wären. Mit der Theorie der interstitiellen Entzündung wäre das unmittelbare Nebeneinander von intakten Drüsenpartien und cystisch veränderten Gangsystemen schwer zu erklären. Wir haben eher den Eindruck, daß das in der Massenentwicklung stark wechselnde Bindegewebe, das, wie ZOLLINGER selbst zugibt, locker aufgebaut ist, ein aus der Embryonalzeit stammender Restzustand eines gestörten Verhältnisses der drüsigen und mesenchymalen Anteile darstellt.

Daß ferner die lympho-plasmodocellulären Infiltrate eine höchst zweifelhafte Grundlage für eine Theorie sind, beweisen die Arbeiten von NAKAMURA und ULE. Sie fanden häufig Lymphocyten und Plasmazellen im interstitiellen Bindegewebe des Pankreas von Säuglingen, ohne daß eine cystische Pankreasfibrose vorgelegen hätte. Diese zellige Reaktion als Pankreasentzündung des Neugeborenen und Säuglings zu deuten, wie ZOLLINGER es tut, geht nach unseren Begriffen zu weit; denn dann müßten wir annehmen, daß eine Großzahl von Kindern mit einer Pankreatitis zur Welt käme. NAKAMURA und ULE weisen auf den großen Reichtum der kindlichen Bauchspeicheldrüsen an Bindegewebe im allgemeinen hin. Sie billigen diesem embryonale Funktionen zu und bringen auch die sog. Blutbildungsherde in diesen Zusammenhang.

Eigenartig ist, daß die luische interstitielle Pankreatitis des Fetus histologisch so vollkommen verschieden von der cystischen Pankreasfibrose ist. Die Angabe ZOLLINGERS, daß das in dem zeitlich verschiedenen Beginn der beiden Affektionen begründet liege, ist wenig stichhaltig, solange nicht bekannt ist, wann die unbekannte schädigende Noxe das Pankreas im Sinne einer cystischen Fibrose zu verändern beginnt.

Schlecht vereinbar mit dem Postulat der cirrhotischen Pankreatitis infolge einer Schädigung von seiten der Mutter wäre ferner die Beobachtung, daß von zwei Zwillingen nur einer an cystischer Pankreasfibrose zu leiden braucht (ANDERSEN). Wenn eine intrauterine Infektion die Ursache wäre, müßten beide Zwillinge erkranken wie bei der Toxoplasmose (BAMATTER, CROTHERS und ZUELZER). Auch ein Ernährungsfehler während der Schwangerschaft könnte in solchen Fällen kaum in Frage kommen.

Wird die Diagnose auf cystische Pankreasfibrose auch dann gestellt, wenn lediglich eine Bindegewebsvermehrung mit rundzelligen Infiltraten

ohne cystische Gangerweiterungen vorliegt, dann ist man allerdings genötigt, das Primäre des ganzen Prozesses in die Zunahme des Stützgewebes zu legen, diese könnte als Ergebnis einer chronischen Entzündung aufgefaßt werden. Auch eine lipomatöse Pankreasatrophie bei vorhandenen Bronchiektasen, wie sie BURKHARDT bei einem 10jährigen Knaben schildert, ließe sich als Endresultat einer chronischen Entzündung gut verstehen.

Die Theorie von ANDERSEN (1938), daß Ausgangspunkt des Leidens ein angeborenes Vitamin A-Defizit sei, wird viel erörtert. FARBER lehnt sie heute vollkommen ab und legt das Schwergewicht auf eine angeborene abnorme Sekretion. Eindicktes Sekret wird nicht nur in den Pankreasgängen, sondern auch in den Speicheldrüsen und in den Schleimdrüsen der Bronchien, der Speiseröhre und des Duodenum gefunden. Das histologische Bild der cystischen Pankreasfibrose ist dann eine Sekundärerscheinung dieser allgemein veränderten Sekretion. ANDERSEN schließt sich in ihrer letzten Publikation dieser Ansicht an und führt nur noch die Bronchiektasen auf ein Vitamin A-Defizit zurück; dieses würde sich durch die fehlende Fettresorption infolge der gestörten Pankreassekretion erklären lassen. Dazu würde die Beobachtung passen, daß die Lungenveränderungen sich erst nach der Geburt voll entwickeln. Nach ANDERSEN handelt es sich bei der cystischen Pankreasfibrose nicht um eine Mißbildung im eigentlichen Sinne, sondern um eine angeborene, sich recessiv vererbende Sekretionsstörung.

Übereinstimmend mit dieser Auffassung wären die histologischen Befunde von MACGREGOR und RHANEY, die in den Acinuszellen schwach acidophile „hyaline bodies“ gefunden haben. GLANZMANN hat das Meconium eines an cystischer Pankreasfibrose verstorbenen Neugeborenen chemisch analysiert und festgestellt, daß das Meconium einen Eiweißstoff enthält, der mit fettartigen Stoffen bei Gegenwart von Wasser zur Bildung einer festen Gallerte führt.

Die Hypothese von GLANZMANN, daß die cystische Pankreasfibrose Erscheinungsform einer Rhesusinkompatibilität sei, wird durch die Arbeiten von FANCONI und BOTSZTEJN widerlegt.

Bemerkenswert sind neueste experimentelle Untersuchungen von VÉGHÉLYI, KEMÉNY und SÓS. Durch intracutane Injektion von Tetrachlorkohlenstoff an Ratten konnten die genannten Forscher Vakuolenbildung in den Acinusepithelien mit folgender Cystenbildung erzielen. Dabei blieb der Inselapparat intakt. Das interstitielle Bindegewebe wurde vermehrt gefunden, und es ließen sich Entzündungszellen feststellen. Durch längere Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff konnte weiter eine Peribronchitis mit Zerstörung der Bronchialwand und folgender Ektasie erzeugt werden.

Besonders eigentümlich mutet aber die Mitteilung an, nach der es denselben Untersuchern gelang, mit einer Eiweißmangeldiät ähnliche Pankreasveränderungen zu bewirken, wie sie die Tetrachlorkohlenstoffratten zeigten.

Die genannten ungarischen Autoren verzichten bewußt auf eine Deutung ihrer Befunde und geben gleichzeitig zu, daß die von ihnen mit Tetrachlorkohlenstoff und Eiweißmangeldiät an Ratten produzierten Pankreasveränderungen sich im histologischen Bilde in wesentlichen Punkten von der cystischen Pankreasfibrose der Kinder unterscheiden,

Als Beitrag zur Beziehung der Pankreas- und der Lungenveränderungen erwähnen wir noch eine Studie von AYERS, STOWENS und OCHSNER. Diese nehmen an, daß das erkrankte Pankreas auf autonom-nervösem Wege die Bronchitis auslöse. Sie denervieren deshalb das Pankreas, um den nervösen Reflexbogen zu unterbrechen. Welche Bedeutung dieser Methode zukommt, wird die Zukunft zeigen.

Zusammenfassung.

Es werden 19 Beobachtungen von cystischer Pankreasfibrose mitgeteilt, wovon allerdings nur bei 14 Fällen das Pankreas histologisch untersucht worden ist. Zusammen mit der cystischen Pankreasfibrose wird in 4 Fällen eine Fehlbildung des Ductus choledochus, in 7 Fällen eine solche des Ductus pancreaticus, in 4 Fällen eine solche des Ductus hepaticus und in 6 Fällen eine solche des Ductus cysticus gefunden. Viermal wird mit der cystischen Pankreasfibrose kombiniert eine kongenitale Darmstenose bzw. Darmatresie festgestellt. In einem Fall von Cystenpankreas werden Flimmerepithelcysten der Leber, in einem anderen Nierencysten beobachtet. Mißbildungen verschiedener Organe treten gehäuft bei Kindern mit cystischer Pankreasfibrose und in deren Familie auf.

In 2 Beobachtungen konnte eine Geschwistererkrankung mit Sicherheit, in 3 Beobachtungen mit großer Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden.

Diese Tatsachen werden mit den in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen und Theorien kritisch verglichen.

Literatur.

ANDERSEN, D. H.: Amer. J. Dis. Childr. 56, 344 (1938). — ANDERSEN, D. H., and R. G. HODGES: Amer. J. Dis. Childr. 72, 62 (1946). — AYERS, W. B., D. STOWENS and A. OCHSNER: J. Amer. Med. Assoc. 142, 7 (1950). — BAMATTER, F.: Zit. nach A. WERTHEMANN (3). — BENEKE, R.: Rektoratsprogramm. Marburg 1907. Zit. nach G. B. GRUBER. — BERGER, H., u. E. GLANZMANN: Ann. Paediatr. 175, 33 (1950). — BERT, P., u. B. FISCHER: Frankf. Z. Path. 6, 27 (1911). — BLACKFAN, K. D., and C. D. MAY: J. of Paediatr. 13, 627 (1938). — BÖHM, M.: Z. angew. Anat. 1, 105 (1913). — BOEHNEHM, F.: Mitt. Med. u. Chir. 30, 322 (1916).

BRAUN, H.: Beitr. klin. Chir. **34**, 993 (1902). — BURKHARDT, L.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **12**, 203 (1949). — CORNING, H. K.: Lehrbuch der topographischen Anatomie. München 1923. — CROTHERS: Arch. of Neur. **49**, 315 (1943). — DODD, K.: J. of Pediatr. **9**, 486 (1936). — FANCONI, G., u. A. BOTSZTEJN: Helvet. paediatr. Acta **2**, 279 (1947). — FANCONI, G., C. KNAUER u. E. UEHLINGER: Wien. med. Wschr. **1936**, Nr 27/28. — FANCONI, G., u. M. METAXAS-BÜHLER: Helvet. paediatr. Acta **2**, 289 (1947). — FARBER, S.: Arch. of Path. **37**, 238 (1944). — FEYTER, F.: Virchows Arch. **271**, 20 (1929). — FORSSNER, H.: Anat. H. **34**, 102 (1907). — GARROD, A. F., and W. H. HURTLEY: Quart. J. Med. **6**, 242 (1913). — GLANZMANN, E.: Ann. Paediatr. **166**, 289 (1946). — GROSS, F.: Jb. Kinderheilk. **112**, 250 (1926). — GROSS, O., u. N. GULEKE: Encyklopädie für klinische Medizin. Berlin 1924. — GRUBER, G. B.: HENKE-LUBARSCH' Handbuch, Bd. V/2. Berlin 1929. — GRÜNWALD, P.: Roux' Arch. **136**, 787 (1937). — HADORN, E.: Schweiz. med. Wschr. **1940**, 1237. — HINDEN, E.: Arch. Dis. Child. **25**, 99 (1950). — HOWARD, P. J.: Amer. J. Dis. Childr. **68**, 330 (1944). — KNAUER, C.: Diss. Zürich 1935. — KÖRTE: Die chirurgischen Erkrankungen des Pankreas. Stuttgart 1898. — KOOS, A. v.: Jb. Kinderheilk. **93**, 240 (1920). — KORNBELT, B. A., and S. OTANI: Amer. J. Path. **5**, 249 (1929). — LANDSTEINER, K.: Zbl. Path. **16**, 903 (1905). — LINDAU, A.: Zit. nach G. B. GRUBER. — LOUSTALOT, P.: Acta anatomica **9**, 366 (1950). — LOWE, C. U., D. C. MAY and S. C. REED: Amer. J. Dis. Childr. **78**, 349 (1949). — MACGREGOR, A. R., and K. RHANEY: Arch. Dis. Childh. **23**, 56 (1948). — MENTEN, M. L., and T. O. MIDDLETON: Amer. J. Dis. Childr. **67**, 355 (1944). — NAKAMURA, N.: Virchows Arch. **253**, 286 (1924). — NORRIS, R. F., and L. HERMAN: J. of Urol. **46**, 147 (1941). — NORRIS, R. F., and R. M. TYSON: Amer. J. Path. **23**, 201 485, 1075 (1947). — OCKLITZ, H. W.: Z. Kinderheilk. **68**, 1 (1950). — OPPENHEIMER, E.: Arch. of Path. **29**, 790 (1940). — PASSINI, F.: Dtsch. med. Wschr. **1919**, 851. — RAUCH, S., A. M. LITVAC and M. STEINER: J. of Pediatr. **14**, 462 (1939). — REHORN, E.: Frankf. Z. Path. **26**, 109 (1921). — RINIKER, P.: Ann. Pädiatr. **166**, 314 (1946). — SCHEIDEGGER, S.: Frankf. Z. Path. **47**, 276 (1935). — SPRENGER, F.: Virchows Arch. **309**, 644 (1942). — SVEJCAR, J.: Lehrbuch der Paediatric von FANCONI-WALLGREN. Basel 1950. — TANDLER, J.: Morph. Jb. **29**, 187 (1902). — TEUSCHER, M.: Beitr. path. Anat. **75**, 459 (1926). — THEREMIN, E.: Dtsch. Z. Chir. **8**, 34 (1877). — TÖNDURY, G.: Angewandte und topographische Anatomie. Zürich 1949. — ULE, G.: Frankf. Z. Path. **59**, 359 (1948). — VÉGHÉLYI, P. V., T. T. KEMÉNY and J. SÓS: Amer. J. Dis. Childr. **79**, 65 (1950). — WEGELIN, C.: Verh. dtsch. path. Ges. **1921**, 169. — WERTHEMANN, A.: (1) Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **8**, 331 (1945). — (2) Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **11**, 707 (1946). — (3) Ann. Paediatr. **171**, 187 (1948). — WISSLER, H., u. H. U. ZOLLINGER: Helvet. paediatr. Acta **1**, Suppl. 1 (1945). — WURM, H.: Z. Kinderheilk. **43**, 286 (1927). — YAMANE, M.: Beitrag zur Kenntnis der Pankreascysten. Bern 1921. — ZEHTNER, W.: Diss. Basel 1942. — ZISCHKA, W.: Arch. Kinderheilk. **138**, 1 (1950). — ZUELZER, W. W.: Arch. of Path. **38**, 1 (1944).

Prof. Dr. A. WERTHEMANN, Pathologisch-Anatomisches Institut
der Universität Basel.