

Oberflächengestaltung des Gangbaums der gesunden und kranken Bauchspeicheldrüse

P. Lederer, M. Stolte* und H. Tulusan

Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg,
Krankenhausstraße 8–10, D-8520 Erlangen, Bundesrepublik Deutschland

Wirsung's Duct of the Normal Pancreas and Chronic Pancreatitis

A Study by Scanning and Transmission Electronmicroscopy

Summary. There were 96 segments of the main pancreatic duct taken from 50 resected pancreases studied by scanning and transmission electron microscopy (44 cases with chronic pancreatitis, 4 without altered excretory parenchyma). While the surface of the normal Wirsung's duct was not uneven, in all cases of chronic pancreatitis various alterations of caliber and surface were seen. Changes of caliber are caused by either tapering or roundish vaults and wrinkles, changes of surface by smaller humps or recesses.

The surface of the normal Wirsung's duct itself consisted of a homogenous layer of microvilli. In chronic pancreatitis several changes of epithelium occurred: flattening with the loss of microvilli, highering and multilayering of the "Wirsungiocytes".

By combining of the above-mentioned features, two different types of the main duct in chronic pancreatitis resulted.

The importance of a smooth surface with a homogenous microvilli layer of the normal Wirsung's duct and the causes and consequences of changes of caliber, surface, and epithelium in chronic pancreatitis are discussed.

Key words: Pancreatic ducts — Chronic pancreatitis — Scanning electron microscopy.

Zusammenfassung. 96 Gangabschnitte des Ductus Wirsungianus von 50 Pankreasresektionspräparaten wurden raster- und transmissionselektronenmikroskopisch untersucht (44 Fälle mit chronischer Pankreatitis, 6 Fälle ohne Erkrankung des exkretorischen Parenchyms).

Während die Oberfläche des normalen Ductus Wirsungianus frei von Unebenheiten ist, finden sich bei chronischer Pankreatitis Kaliber- und Oberflächenunebenheiten. Erstere sind hohe spitz zulaufende Einengungen des

* Sonderdruckanfragen an Dr. M. Stolte

Lumens, letztere sind makroskopisch nicht erkennbare rundliche Vorbuckelungen der Gangwandung.

Die eigentliche Oberfläche des normalen Ductus Wirsungianus bildet ein homogener Mikrovilli-Rasen. Bei chronischer Pankreatitis treten folgende Epithelunregelmäßigkeiten auf: Epithelabflachung mit Mikrovilli-Verlust, Epitheldefekte unterschiedlicher Größe, regelmäßiger Wechsel von überhöhten bzw. hyperplastischen Gangepithelien mit abgeflachten Epithelien. Durch Kombination von Einzelmerkmalen werden für die chronische Pankreatitis typische Gangbilder des Ductus Wirsungianus dargestellt:

Für das metatryptische Stadium der chronischen Pankreatitis ist die Kombination von weit dilatiertem Gang, spitz zulaufenden Kaliberunregelmäßigkeiten und abgeflachtem Epithel mit Mikrovilliverlust typisch; die Kombination von flachen Kaliberunregelmäßigkeiten, Oberflächenunregelmäßigkeiten und Epithelüberhöhungen bzw. — Hyperplasien zeigt dagegen an, daß der Prozeß der chronischen Entzündung der Bauchspeicheldrüse noch nicht „ausgebrannt“ ist.

Einleitung

Die Ausführungsgänge des menschlichen Pankreas wurden mit verschiedenen Methoden untersucht, so durch gezielt entnommene histologische Schnitte (Balo und Ballon, 1929; Becker, 1957; Schmitz-Moormann et al., 1975), durch Serienschnitte und anschließende dreidimensionale Gangrekonstruktion (Nakamura et al., 1972), durch postmortale Pankreatographie (Zsebök und Meszaros, 1957; Birnstingl, 1959; Anacker, 1962) und mit Hilfe der Korrosionstechnik (Berman, 1960). Wir haben den Ductus pancreaticus major und die charakteristischen Alterationen seiner Oberflächenstrukturen bei chronischer Pankreatitis mit dem Rasterelektronenmikroskop dargestellt. Wegen der Wichtigkeit vergleichender Untersuchungen (Barber, 1972; Sunaga et al., 1973) wurde die Rasterelektronenmikroskopie mit histologischen Serienschnitt- und transmissionselektronenmikroskopischen Nachuntersuchungen gekoppelt.

Material und Methode

96 Gangabschnitte des Ductus Wirsungianus von 50 Pankreasresektionspräparaten wurden untersucht (39 mit chronischer Pankreatitis, 5 mit Papillen- oder Pankreaskopfcarcinom mit Retentions- bzw. Begleitpankreatitis, 6 Fälle ohne Erkrankung des exkretorischen Parenchyms). Entfaltungsfixation unmittelbar nach der Resektion mit 2,5% Glutaraldehyd-Lösung in Millonig-Puffer (pH 7,3) unter physiologischem Ganginnendruck von 10–15 cm Wassersäule (Becker, 1957; Vondrasek et al., 1975). Fixation des Resektates in 10%igem Formalin, Längspräparation des entfaltet fixierten Ductus Wirsungianus, Entnahme von 1–3 Gangabschnitten, Entwässerung in aufsteigender Acetonreihe, Trocknung mit der critical-point-Methode über CO₂ (Anderson, 1951), Beschichtung der Gangoberfläche mit Gold (Sputter-Gerät P-S 1 der Fa. Polaron), Untersuchung mit dem Rasterelektronenmikroskop SM-S 1 der Fa. Jeol.

Histologische Untersuchung der unmittelbar benachbarten Gangabschnitte, Serienschnittuntersuchung nach Rehydrierung der rasterelektronenmikroskopischen Präparate. Transmissionselektronenmikroskopischer Vergleich einerseits schon untersuchter Präparate, andererseits unmittelbar benachbarter Gangabschnitte. Nachfixation in 1% Osmiumsäure, Einbettung in Durcupan (Fa. Fluka),

Blockkontrastierung in 0,5% Uranyl-Acetatlösung in 50% Aceton, Untersuchung mit dem Elmiskop 101 der Fa. Siemens.

Ergebnisse

I. Gangoberfläche

In allen untersuchten Gangabschnitten war die Oberfläche des normalen Ductus Wirsungianus frei von Unebenheiten, so daß der Eindruck eines glattwandigen Rohres entsteht. In den Hauptausführungsgang münden verschieden große Seitenäste orthogonal und mit runder Öffnung.

Die Gangoberfläche bei *chronischer Pankreatitis* war in keinem Falle frei von Unebenheiten.

Es fanden sich:

a) *Kaliberunregelmäßigkeiten*. Diese schon röntgenologisch und makroskopisch erkennbaren Veränderungen bestehen aus teils rundlichen Vorwölbungen der Gangwand, überwiegend aber aus spitz zulaufenden, meist exzentrischen Spangen, die das Ganglumen einengen und ein Hindernis für den Speichelfluß darstellen (Abb. 1). Histologisch bestehen diese Gebilde aus Auffaltungen oder aus Narben der Gangwand.

b) *Oberflächenunregelmäßigkeiten*. Die Oberflächenunregelmäßigkeiten werden erst mit dem Rasterelektronenmikroskop sichtbar und zwar als querverlaufende, rundliche Erhebungen, zwischen denen spitz zulaufende Einkerbungen („Täler“) liegen. Es resultiert das Bild einer „Berg- und Tallandschaft“ (Abb. 1). Sind diese Oberflächenunregelmäßigkeiten nicht stärker ausgeprägt, hat der Gang im submikroskopischen Bereich eine wellige Oberfläche. Histologisch zeigt sich als Ursache dieser Reliefverhältnisse eine feine Wellung und unterschiedliche Dicke der Lamina propria der Gangwandung. Bei hochgradiger Dilatation des Ganges sind die sonst runden Seitenastmündungen ovalär.

II. Epithel

Die eigentliche Oberfläche des normalen Ductus Wirsungianus wird von einem homogenen Mikrovilli-Rasen gebildet.

Die Mikrovilli stehen so dicht, sie überlagern einander derart, daß in den meisten Gangabschnitten die einzelnen Oberflächenepithelien nicht voneinander zu unterscheiden sind. Nur indirekt kann auf die annähernd hexagonale Oberflächenstruktur des normalen Gangbaumepithels geschlossen werden, das die Mikrovilli an wenigen Stellen freilassen (Abb. 2). Die Mikrovilli erscheinen relativ plump. Bei dem transmissionselektronenmikroskopischen Vergleich zeigen die Gangepithelien eine prismatische Form, der Kern liegt basal, die Zellorganellen liegen an der apikalen Seite. Rasterelektronenmikroskopisch stellen sich neben

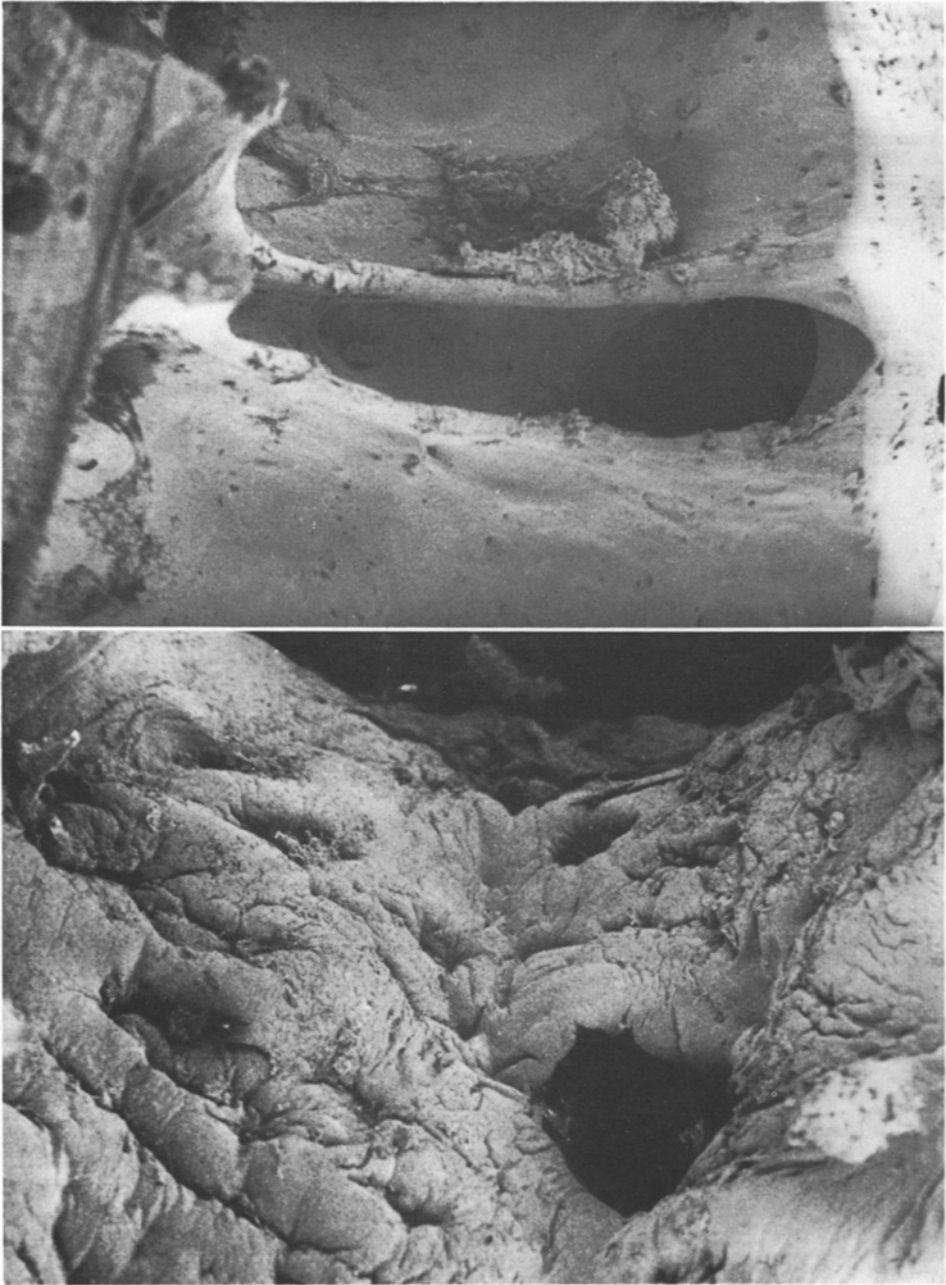


Abb. 1. Vergleich von Kaliber- und Oberflächenunregelmäßigkeit: Oben am lateralen Bildrand jeweils die Schnittkante des längspräparierten Ganges; im Zentrum zwei dicht nebeneinanderstehende, spangenartige Vorsprünge in das Ganglumen, aufgestauter Schleim (Vergr. 15fach). Unten Oberflächenunregelmäßigkeit, „Berg- und Tallandschaft“ (Vergr. 30fach)

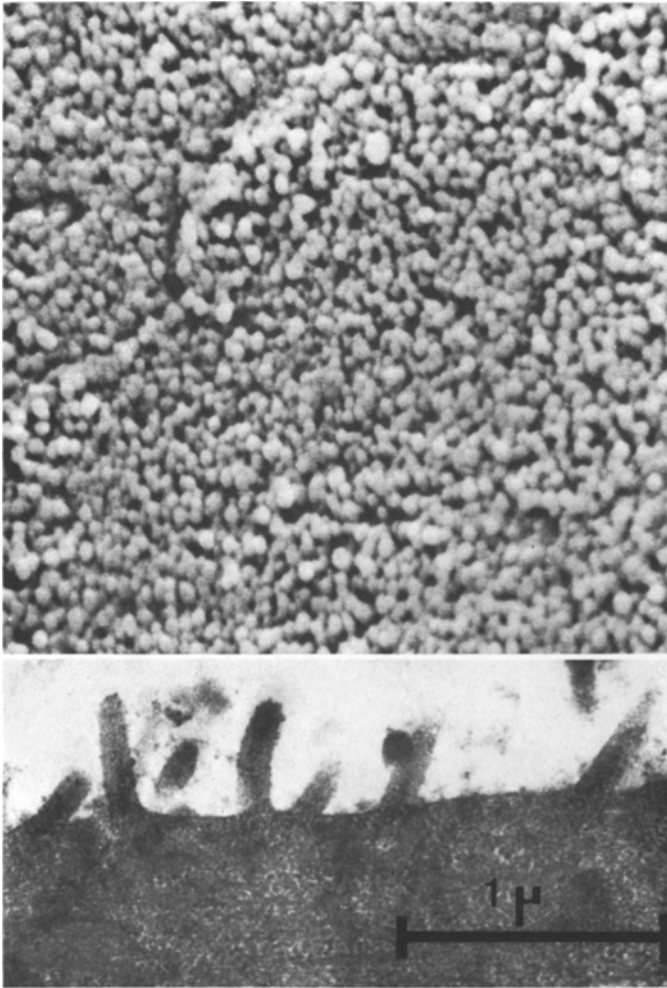


Abb. 2. Gangoberfläche des normalen Ductus Wirsungianus mit homogenem Mikrovilli-Rasen, vereinzelt Zellgrenze durch minimale Spaltbildung zwischen den Mikrovilli erkennbar (Vergr. 5000fach); unten Mikrovilli im transmissionselektronenmikroskopischen Bild

den Mikrovilli auch kegelförmige Protrusionen der Zelloberfläche dar (Abb. 3). Dabei handelt es sich um Verdichtungen des apikalen Zytoplasma, die sich nach dem Ganglumen ausstülpfen (Abb. 3).

Die Eintönigkeit der Oberflächenstruktur des normalen Ductus Wirsungianus wird bei chronischer Pankreatitis zu einer „pittoresken Landschaft“ umgestaltet:

a) Epithelüberhöhung und Hyperplasie. Bei überhöhten Zellen sieht man einen dichten Mikrovilli-Besatz und einen Interzellularspalt. Der kuppenförmig vorgewölbte apikale Zellabschnitt läßt keine Schlußleiste und keine hexagonale Oberflächenstrukturen erkennen (Abb. 4).

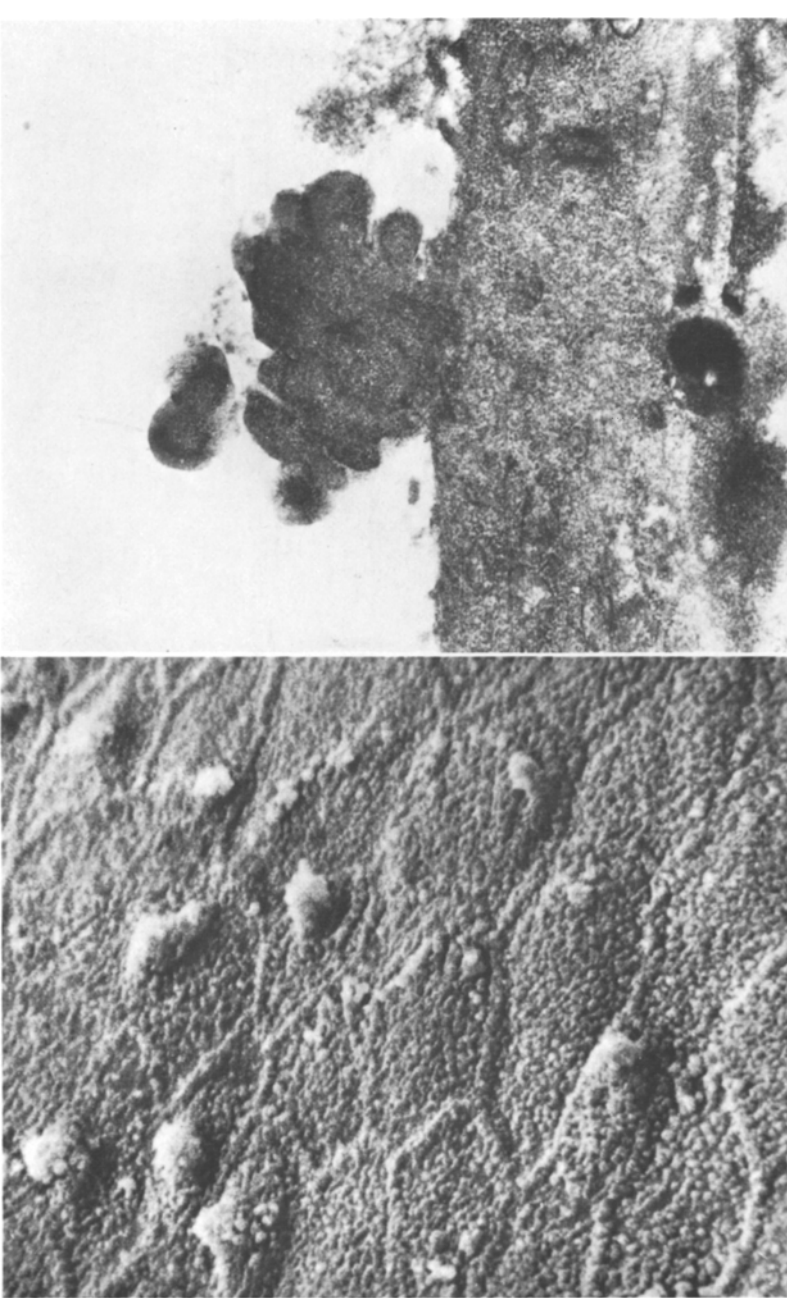


Abb. 3. Apokrine Sekretion einzelner Gangbauepithelien bei rasterelektronenmikroskopischer (links, Vergr. 1000fach) und transmissions-
elektronenmikroskopischer Untersuchung (rechts, Vergr. 6000fach)

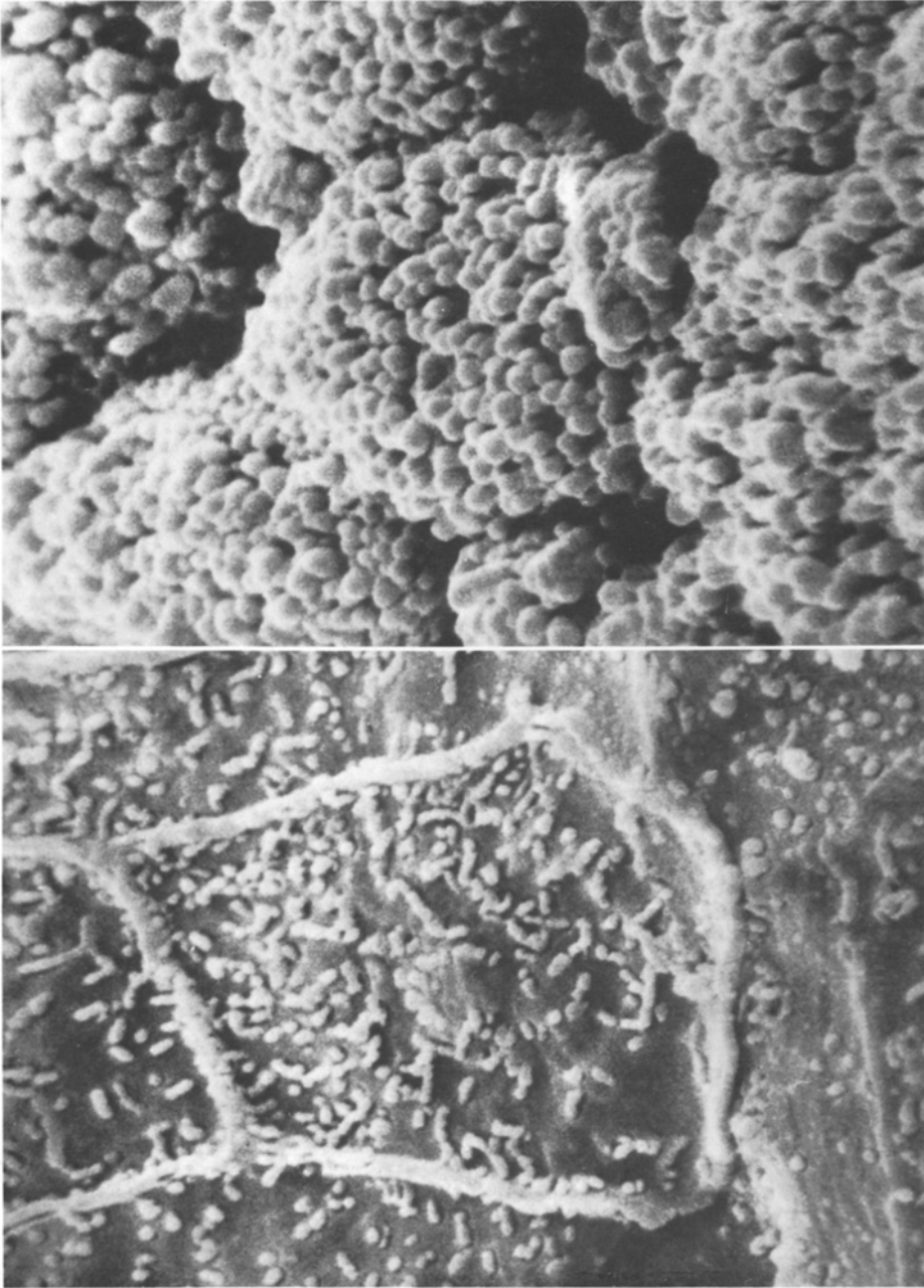


Abb. 4. Vergleich abgeflachter und überhöhter Gangbaumepithelien: links flacher Wirsungozyt mit hochgradiger Rarefizierung der Mikrovilli und zentraler Vorbuckelung des Zellkernes (Vergr. 9000fach), rechts überhöhte Epithelien mit dichtem Mikrovilli-Besatz und einsehbarem Interzellularspalt (Vergr. 7500fach)

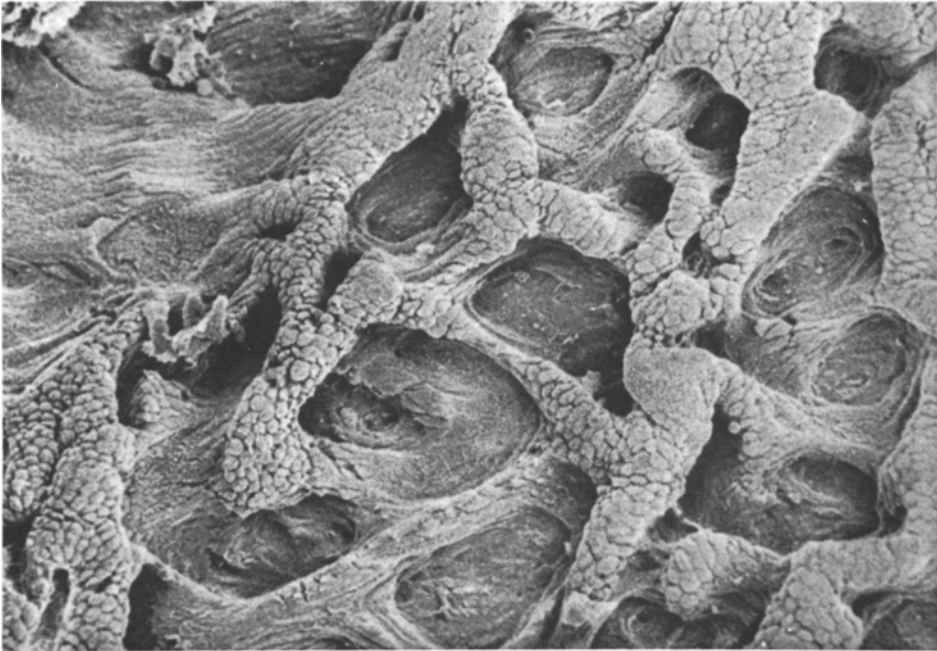


Abb. 5. Gitterförmige Anordnung des überhöhten Epithels, in den Maschen dieses Gitters abgeflachte Zellen (Vergr. 250fach)

b) Epithelabflachung. Rasterelektronenmikroskopisch manifestiert sich die kubi- bis endothelartige Abflachung des Zylinderepithels in einer Rarefizierung der Mikrovilli, so daß die aus einer Doppelleiste gebildete Schlußleiste deutlicher hervortritt (Abb. 4). Die Abflachung kann so extrem sein, daß sich der Zellkern als Vorbuckelung an der Zelloberfläche zu erkennen gibt (Abb. 4). Diese Zellen verlieren die regelmäßige hexagonale Oberflächenform.

Das abgeflachte Epithel kleidet vorwiegend dilatierte Gangabschnitte aus. Überhöhte Gangbaumepithelzellen stehen dagegen im Wechsel mit abgeflachten Epithelien. Dadurch entsteht ein rhythmischer, oft regelmäßiger Wechsel beider Epithelarten mit verschiedenen Oberflächenmustern (Abb. 5). Im wesentlichen handelt es sich um schollenartige, streifen- und gitterförmige sowie papilläre Oberflächenstrukturen (Abb. 5).

Ist die Epithelauskleidung des normalen Ductus Wirsungianus homogen, so treten bei chronischer Pankreatitis kleinere und größere Epitheldefekte auf. Kleinster Defekt ist der vollständige Mikrovilli-Verlust einzelner oder mehrerer Zellen. Daneben sieht man unterschiedlich große Defekte in der Epitheltapete. Der Defektgrund ist rau, da er von faserreichem Bindegewebe der Lamina propria gebildet wird (Abb. 6).

Bei noch erhaltener Basalmembran ist der Boden des Defektes glatt. Häufig besteht der Defektrand aus einem abgerundeten, aus unterschiedlich geformten Zellen zusammengesetzten Wulst (Abb. 6).

Aus der Vielfalt der beobachteten Veränderungen des Ductus Wirsungianus

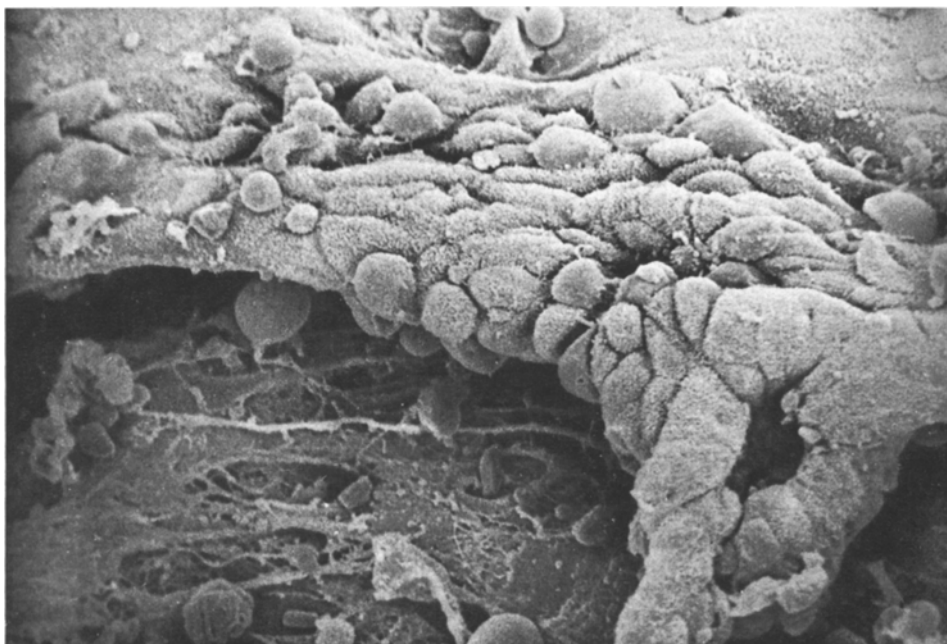


Abb. 6. Rand eines größeren Defektes in der Epitheltapete, faserreiche Oberfläche des Defektgrundes, am Defektrand unterschiedlich große Zellen mit tiefem Interzellularspalt (Vergr. 100fach)

bei der chronischen Pankreatitis lassen sich drei Hauptcharakteristika heranziehen:

1. Kaliberunregelmäßigkeiten,
 - a) hohe spitz zulaufende Auffaltungen,
 - b) rundliche Vorwölbungen.
2. Oberflächenunregelmäßigkeiten,
 - a) glatte Oberfläche,
 - b) buckelige Oberfläche.
3. Epithelunregelmäßigkeiten,
 - a) abgeflachtes Epithel,
 - b) Wechsel zwischen überhöhtem, hyperplastischem und abgeflachtem Epithel,
 - c) Defekte in der Epitheltapete.

Anhand dieser Kriterien lassen sich die Gangveränderungen unter der Bedingung der chronischen Pankreatitis durch zwei typische Kombinationen aus Kaliber-, Oberflächen- und Epithelunregelmäßigkeiten unterscheiden:

1. Bei glatter Oberfläche sind die Epithelien weitgehend abgeflacht, kubisch oder endothelartig ausgezogen, die Seitenastmündungen ovalär, die Kaliberunregelmäßigkeiten hoch und spitz zulaufend. Diese Kombination wird vorwiegend bei weit dilatiertem Ductus Wirsungianus beobachtet.

2. Zur buckeligen Gangoberfläche gehört ein Wechsel zwischen überhöhtem, teils mehrschichtigem und abgeflachtem Epithel. Kaliberunregelmäßigkeiten sind hier seltener und zumeist rundlich und flach. Der Gang ist nicht oder nur geringgradig dilatiert.

Diskussion

Die sofortige Fixation des Gangsystems des Operationspräparates mit Glutaraldehyd unter physiologischem Ganginnendruck schließt autolytische Veränderungen aus und läßt den Ductus Wirsungianus entfaltet und somit seine Oberfläche unverändert darstellen. Der histologische und transmissionselektronenmikroskopische Vergleich der rasterelektronenmikroskopisch untersuchten Abschnitte erlaubt es, Artefakte auszuschließen (Barber, 1972; Sunaga et al., 1973).

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen des Ductus Wirsungianus liegen bisher nicht vor. Mit dieser Methode kann man den Gang „aus der Sicht des Bauchspeichels“ untersuchen. Seitdem Opie (1901) gezeigt hat, daß die akute autodigestive Pankreatitis durch Gangverschluß entstehen kann, sind Gangveränderungen mit der Ätiopathogenese auch der chronischen Pankreatitis im Zusammenhang gebracht worden (Berman, 1960; Becker, 1975). Veränderungen des Verlaufes, der Form und der Weite des Gangsystems werden heute in erster Linie als Folge von Parenchymerkrankungen der Bauchspeicheldrüse angesehen (Anacker, 1962; Becker und Stolte, 1976).

Bei chronischer Pankreatitis war an unserem Untersuchungsgut der Ductus Wirsungianus in keinem Falle ohne Kaliber- und Oberflächenunregelmäßigkeiten. Haunz und Baggenstoss (1950) geben als Erklärung für die unregelmäßige Dilatation den unterschiedlichen Gegendruck des umgebenden Parenchyms bei erhöhtem Innendruck an. Becker und Stolte (1976) sehen in den durch die Vernarbung auftretenden Zug- und Scherkräften die gemeinsame Ursache für Dilatation und Kaliberunregelmäßigkeiten. Dies sind Gangveränderungen, die bei der endoskopischen radiologischen Pankreatographie die klinische Diagnose chronische Pankreatitis stützen (Demling et al., 1972; Stadelmann et al., 1973). Das rasterelektronenmikroskopische Bild zeigt, daß diese röntgenologisch sichtbaren Kaliberunregelmäßigkeiten „riesige Staumauern“ im Fluß des Bauchspeichels sein können. So betrachten Becker und Stolte (1976) diese Veränderungen als einen Faktor für die Progression der chronischen Pankreatitis.

Darüberhinaus zeigt das Rasterelektronenmikroskop weitere, bisher nicht bekannte Veränderungen, die wir schlicht „Oberflächenunregelmäßigkeiten“ genannt haben. Diese „Stolpersteine“ für den Bauchspeichel sind morphogenetisch durch mehrere Faktoren bedingt: 1. unterschiedlich gerichtete, durch Vernarbung der Gangwandung und des umgebenden Parenchyms bedingte Zug- und Scherkräfte; 2. unterschiedliche Dicke der Gangwandung durch unterschiedlich ausgeprägte periductale Fibrosen. Becker (1973) weist auf die mögliche erhebliche Dickenzunahme der Gangwandung bei chronischer Pankreatitis hin. Schmitz-Moormann et al. (1975) sehen in der periductalen Fibrose auch eine Erscheinung des Alterns.

Der normale Ductus Wirsungianus ist homogen von einem Mikrovillirasen

ausgekleidet. Doerr (1953) erbrachte im Tierexperiment den Nachweis der Resorption von Bestandteilen des Bauchspeichels durch das Epithel der Seitengänge. In diesem Zusammenhang erschöpft sich nach Becker et al. (1955) die Funktion nicht allein in der Auskleidung, es erfolgte vielmehr in Analogie zu den Tubuli der Niere die Rückresorption eines Teiles des produzierten Sekretes. Auch die entwicklungsgeschichtliche Ableitung der Gangbaumepithelien von der entodermalen Darmanlage macht deren Fähigkeit zur Resorption wahrscheinlich (Bolck, 1960). Die Homogenität des Mikrovillibesatzes legt die Schutzfunktion der Epitheloberfläche gegenüber dem Verdauungspotential des Bauchspeichels nahe. Nach Becker (1973) bildet das Gangepithel die wesentliche Barriere zwischen Bauchspeichel und Parenchym. Novikoff und Holtzmann (1970) schreiben den die Mikrovilli überziehenden mucopolysaccharidhaltigen Mikrofilamenten die eigentliche Schutzfunktion zu. Durch den homogenen Mikrovilli-Besatz schützt sich die Oberflächenepithelzelle vor Autodigestion. Bei der chronischen Pankreatitis liegt dagegen in einem Teil der Fälle, bei abgeflachtem Gangepithel, eine Rarefizierung der Mikrovilli vor.

Epitheldefekte treten bevorzugt bei abgeflachten Epithelien auf. Ursachen dieser Defekte sind:

- Der Mikrovilliverlust und damit unzureichender Schutz vor Autodigestion,
- Druckwirkung, insbesondere unter Gangsteinen (Nakamura et al., 1972),
- unzureichende Ernährung infolge Verödung der Lamina propria und der Stenosierung der Pankreasearterien (Kaiser und Hommel, 1975) und
- die Kombination dieser möglichen ursächlichen Faktoren.

Im Tierexperiment erfolgt die Reepithelialisierung von den Gangdrüsen und Seitenastmündungen aus (Weidenhiller et al., 1975).

Die Epithelunregelmäßigkeiten resultieren aus der unterschiedlichen Höhe und der Gangbaumepithelzellen. Nach Haunz et al. (1950) geht die Epithelabflachung parallel zur Gangdilatation. Unter Gangsteinen und Schleimschollen ist das Epithel ebenfalls abgeflacht (Payan et al., 1972). In Analogie zu Gangunterbindungen bei Tierversuchen deutet Becker (1957) die Epithelabflachung als erste Form einer Druckatrophie. Da bei unseren Fällen die Epithelabflachung auch bei vollständigem Parenchymuntergang und weit dilatiertem Gang vorkommt, sehen wir in der Abflachung auch eine Inaktivitätsatrophie des Gangepithels. Die Epithelabflachung kann auch das Vorstadium für eine Epithelüberhöhung und -hyperplasie sein (Becker, 1957). Bei andauernd erhöhtem Ganginnen- druck tritt Speichel zwischen den abgeflachten Epithelien hindurch und provoziert eine regeneratoische Reaktion. In Analogie zu Veränderungen an den intrahepatischen Gallengängen bei Verschlußikterus sprechen wir vom Durchtrittsphänomen (Becker, 1968). Im Pankreasgang sind bei Gangunterbindungen im Tierversuch, bei carcinomatösem Gangverschluß beim Menschen und bei chronischer Pankreatitis Epithelhyperplasien beschrieben worden (Jorns, 1926; Grauer, 1939; Sarles et al., 1975). Zylinderepithelhyperplasien können auch als Altersveränderungen auftreten (Becker, 1957; Birnstingl, 1959; Schmitz-Moormann, 1975). Die Untersuchung mit dem Rasterelektronenmikroskop zeigt, daß keine monomorphe Überhöhung bzw. Hyperplasie vorliegt, sondern stets ein Wechsel mit abgeflachten Epithelien vorhanden ist. Ob in den überhöhten Epithelien der Versuch einer Rückresorption von gestautem Sekret, wie es der

dichte Mikrovilli-Besatz vermuten läßt, zu einer Zellüberhöhung führt, kann in dieser morphologischen Studie nicht entschieden werden.

Trotz der Vielfalt der Kaliber-, Oberflächen- und Epithelunregelmäßigkeiten des Ductus Wirsungianus bei chronischer Pankreatitis war eine schematisierende Einteilung möglich. Obwohl unser Material für eine statistische Korrelation von Merkmalen zu klein ist, zeichneten sich doch zwei Haupttypen der Gangveränderungs-Kombinationen ab:

1. Die Kombination von weit dilatiertem Gang, disseminiert spitz zulaufenden Kaliberunregelmäßigkeiten und abgeflachtem Epithel mit Mikrovilliverlust war für das metatryptische Stadium der chronischen Pankreatitis typisch.

2. Die Kombination von flachen, rundlichen Kaliberunregelmäßigkeiten, Oberflächenunregelmäßigkeiten und Epithelüberhöhungen bzw. Hyperplasien legt dagegen die Annahme nahe, daß der Prozeß der chronischen Entzündung der Bauchspeicheldrüse noch nicht „ausgebrannt“ ist.

Literatur

- Anacker, H.: Die pathologischen Veränderungen des Pankreasgangsystems im Röntgenbild. *Fortschr. Röntgenstr.* **96**, 455–469 (1962)
- Anderson, T.F.: Technique for the preservation of three dimensional structure in preparing specimens for the electronmicroscopy. *Trans. N.Y. Acad. Sci.* **13**, 130–134 (1951)
- Balo, J., Ballon, H.C.: Metaplasia of basal cells in the ducts of the pancreas: its consequences. *Arch. of Path.* **7**, 27–43 (1929)
- Barber, V.C.: Preparative techniques for the successive examination of biological specimens by light microscopy, SEM and TEM. In: *Scanning electron microscopy*, Vol. 3, pp. 321–326. Chicago: IITRI 1972
- Becker, V.: Sekretionssudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie, H. 1. Hrsg.: W. Bargmann und W. Doerr. Stuttgart: G. Thieme 1957
- Becker, V.: Dauerdruckerfolge an den Gallengangsepithelien. In: *Ikterus*. Hrsg.: K. Beck. Stuttgart: F. Schattauer 1968
- Becker, V.: Bauchspeicheldrüse. In: *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd. VI. Hrsg.: W. Doerr, G. Seifert, E. Ühlinger. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Becker, V., Doerr, W., Becker, H.J.: Zur Topographie der Oxydoreduktionsgebiete in der Bauchspeicheldrüse. *Beitr. Path. Anat.* **115**, 57–89 (1955)
- Becker, V., Stolte, M.: Papille, Gallengang, Pankreasgang: Funktionelle Morphologie. 1976 (im Druck)
- Berman, L.G.: A study of the pancreatic duct system in man by the use of vinyl acetate casts of postmortem preparations. *Surg. Gynec. Obstet.* **110**, 391–403 (1960)
- Birnstingl, M.: A study of pancreatography. *Brit. J. Surg.* **17**, 128–139 (1959)
- Bolck, F.: Der Verdauungstrakt und die großen Drüsen. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. III/2. Hrsg.: F. Buchner, E. Letterer, F. Roulet. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960
- Demling, L., Classen, M., Frühmorgen, P.: *Atlas der Enteroskopie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Doerr, W.: Indikatoruntersuchungen am Pankreas bei verschiedenen Funktionszuständen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **36**, 316–321 (1953)
- Grauer, F.W.: Pancreatic carcinoma. *Arch. intern. Med.* **63**, 884–898 (1939)
- Haunz, E.A., Baggenstoss, A.H.: Carcinoma of the head of the pancreas: The effect of obstruction on the ductal and acinar system. *Arch. of Path.* **49**, 367–386 (1950)
- Jorns, G.: Die Sklerose des Pankreas nach Unterbindung des Ausführungsganges und die Transplantation des sklerotischen Gewebes. *Beitr. klin. Chir.* **139**, 325–342 (1926)
- Kaiser, G., Hommel, G.: Morphometrisch-statistische Analyse der Pankreasarterien bei chronischer Pankreatitis. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **365**, 103–118 (1975)

- Nakamura, K., Sarles, H., Payan, H.: Three-dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* **62**, 942–949 (1972)
- Novikoff, A.B., Holtzman, E.: *Cells and organelles*. New York: Holt, Rinehart and Winston 1970
- Opie, E.L.: The relation of cholelithiasis to disease of the pancreas and to the fat necrosis. *Amer. J. med. Sci.*, 27–43 (1901)
- Payan, H.; Sarles, H., Demirdjan, M., Gauthier, A.P., Cros, R.C., Durbec, J.P.: Study of the histological features of chronic pancreatitis by correspondance analysis. *Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol.* **7**, 663–670 (1972)
- Sarles, H., Muratore, R., Sarles, J.C., Gaini, M., Camatte, R., Pastor, J., Guien, C.: Aetiology and pathology of chronic pancreatitis. *Bibl. Gastroent. (Basel)* **7**, 75–120 (1965)
- Schmitz-Moormann, P., Hein, J., Thoma, W.: Altersveränderungen des Gangsystems im Pankreas und ihre Rückwirkungen auf das exkretorische Parenchym. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **59**, 375–378 (1975)
- Stadelmann, O., Löffler, A., Nikpour, P., Kaip, E., Siedek, M., Sobbe, A., Miederer, S.E.: Die klinische Bedeutung der retrograden Pankreatikocholangiographie unter besonderer Berücksichtigung der Pankreaserkrankungen. *Therapiewoche* **23**, 4629–4634 (1973)
- Sunaga, T., Shimamoto, T., Nelson, E.: Correlated scanning and transmission electron microscopy of arterial endothelium. In: *Scanning electron microscopy*, Vol. 3, pp. 459–464. Chicago: IITRI 1973
- Vondrasek, P., Eberhardt, G., Classen, M.: Endoskopische Halbleitermanometrie im pankreatikobiliären System. II. *Europ. Kongr. für Endoskopie*, Konstanz 1975 (im Druck)
- Weidenhiller, S., Stolte, M., Koch, H., Schwammberger, K., Flügel, H.: Pancreatic duct abrasion and selective aspiration of secretion—experiments in dogs. *Endoscopy* **7**, 10–17 (1975)
- Zsebök, Z., Meszaros, G.Y.: Angaben zur chirurgischen und Röntgenanatomie des Pankreas. *Acta med. Acad. Sci. hung.* **9**, 139–158 (1957)

Eingegangen am 28. Juli 1976