

(Aus der Morphologischen Abteilung des physiologischen Laboratoriums des W. A. Obuchs-Instituts in Moskau. — Laboratoriumsvorstand: Prof. Dr. J. P. Rassenkow; Abteilungsleiter: Prof. Dr. B. J. Lawrentjew.)

Zur Morphologie des atrofischen Prozesses der Bauchspeicheldrüse beim Hunde.

Von

Dr. J. M. Lasowsky.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. März 1928.)

Von den Problemen der Morphologie und Mikrophysiologie des endokrinen Parenchyms der Bauchspeicheldrüse ist eine der wichtigsten und vielleicht der am wenigsten klaren die Frage über die Möglichkeit der Umwandlung der Zellen des exokrinen Parenchyms in Bestandteile der Inseln und umgekehrt — der Inselzellen in Zellen des exokrinen Parenchyms. In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben vor, die zugunsten einer solchen Umwandlung sprechen. Der Begründer der „Théorie de balancements“ *Laguesse*⁹ und seine Schule stellen auf Grund eines reichen Materials die Entwicklung der Bauchspeicheldrüse der Säugetiere dar und beschreiben das Entstehen von eigenartigen dunklen Zellen in den drüsigen Schläuchen, welche Zellen demnächst sich abschnüren und zellige Komplexe bilden; letztere sind nichts anderes als die Langerhanschen Inseln. Im weiteren können diese Inseln wieder in gewöhnliche drüse Schläuche umgewandelt werden; sie kanalisieren sich, ihre zentralen Zellen wandeln sich in zentroacinöse und die Randzellen zu gewöhnlichen Drüsenzellen um.

Anhänger der Umwandlungsmöglichkeit sind ebenfalls *Fischer*², *Saguchi*¹³, *Seyfarth*¹⁴, *Fahr*¹, *Tschassownikow*¹⁶, *Kolossow*⁶ u. a. Für uns ist nur die Tatsache von Bedeutung, daß von sämtlichen erwähnten Forschern Übergänge vom exokrinen Parenchym zum endokrinen festgestellt werden. Die Übergangsformen werden von verschiedenen Verfassern als überhaupt dunkle Zellen oder als Gebilde, die sich von den Inselzellen durch eine feine Körnelung unterscheiden, beschrieben.

Besonders deutlich können diese Gebilde beim Amphibien verfolgt werden (*Fischer*², *Saguchi*¹³, *Kolossow*⁶). In der Bauchspeicheldrüse weichen die Zusammenhänge des exo- und endokrinen Parenchyms

etwas ab, augenscheinlich deshalb, weil, wie *Clara*¹¹ annimmt, bei dieser Klasse das System der entstehenden Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse ihre höchste Entwicklung erreicht. Die Untersuchungen der jüngsten Zeit zeigten tatsächlich, daß die Langerhansschen Inseln bei den Säugetieren sich hauptsächlich aus den Isthmen entwickeln (*Weichselbaum* und *Kyrle*¹⁷, *Kyrle*⁸, *M. Clara*¹¹ u. a.). In den acinösen Schläuchen begegnen wir öfters „Übergangszellen“, deren Bautypus denselben Gebilden der Amphibien entspricht, aus welchen selbstverständlich Inselgewebe entstehen kann (*M. Clara*¹¹). Mit besonderer Deutlichkeit wurde dieser Vorgang der Neubildung der Langerhansschen Inseln bei Unterbindung der Ausführungsgänge oder bei teilweiser Herausnahme der Pankreas (*Tschassownikow*¹⁶, *Fahr*¹) beobachtet. Besonders beachtenswert ist die Arbeit von *Tschassownikow*, welcher diese Übergangszellen deutlich hervorgehoben hatte.

Sehr bedeutungsvoll sind für die angeschnittene Frage die pathologischen Vorgänge, welche sich in der Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluß verschiedenster Erkrankungen entwickeln. Viele Verf. (*Ssobolew*¹⁵, *Koch*⁵, *Keuthe*⁷, *Lang*¹⁰, *Knoflach*⁴ u. a.) führen verschiedene Fälle aus der Pathologie der Bauchspeicheldrüse an, wo der atrophische Vorgang nur das drüsige Parenchym angriff ohne irgendwelchen Einfluß auf das Inselgewebe auszuüben. Ähnliche Beobachtungen gaben den eben angeführten Verff. die Möglichkeit, für die Theorie der morphologischen Unabhängigkeit der Langerhansschen Inseln aufzutreten. Andererseits konnte aber *Fahr*¹ in 29 Diabetesfällen einen Übergang des Drüsoparenchyms in Inseln feststellen. Nicht genügend geklärt bleibt jedoch die Frage, ob das exokrine Parenchym während der Entwicklung atrophischer Vorgänge sich zu Inselgewebe umbilden kann. In gewissem Maße wird diese Frage von den *Tschassownikowschen* Versuchen der Unterbindung der Ausführungsgänge beantwortet. Seine Beobachtungen werden jedoch von manchen Verff. bestritten (*Ssobolew*¹⁵ u. a.).

In Zusammenhang mit den eben angeführten Darlegungen ist sehr lehrreich ein seltener Fall einer spontanen Atrophie der Bauchspeicheldrüse, die wir bei einem Hunde beobachten konnten.

Beschreibung des Falles.

Während der Vorbereitung des Hundes zu einem akuten Versuch nahm Prof. *Rasenkow* wahr, daß beim Tier die Bauchspeicheldrüse fast vollständig fehlte. Wir benutzten die Gelegenheit, auch an dieser Stelle Herrn Prof. *I. P. Rasenkow* unseren tiefsten Dank für diesen lehrreichen Fall auszusprechen.

Vor dem Versuche befand sich der Hund in einem gemeinsamen Käfig zusammen mit anderen Hunden und sah vollständig normal aus; hatte gute Freßlust, und in seinem ganzen Benehmen fiel nichts besonders auf.

Gewicht 16 Kilo. Keine Abmagerung. Schleimhäute normal. Faeces von normaler Konsistenz und Farbe. Im Blute 110 mg Zucker*.

An der Stelle, wo sich bei normalen Tieren die Bauchspeicheldrüse befindet, ist nur ein dünnes Gekröseblättchen mit stark entwickelten Gefäßen vorhanden. Stellenweise finden sich längs der Gefäße solidere Herde von einem Durchmesser eines $\frac{1}{2}$ cm, hellrosa oder grau gefärbt. Die Ausführungsgänge erwiesen sich beim Sondieren als frei. In einem der Gänge wurde eine Glaskanüle eingeführt. Nach der Einspritzung von Sekretin in die Bluthahn wurden aus dem Ausführungsgang einige Tropfen einer Flüssigkeit abgesondert, die keine fermentativen Eigenschaften besaß. Die erwähnten Herde des Gekröses wurden fixiert in der Zahl von 120 Stückchen. Für die Fixation wurden Zenkerformol, Formalin 12% und Champy

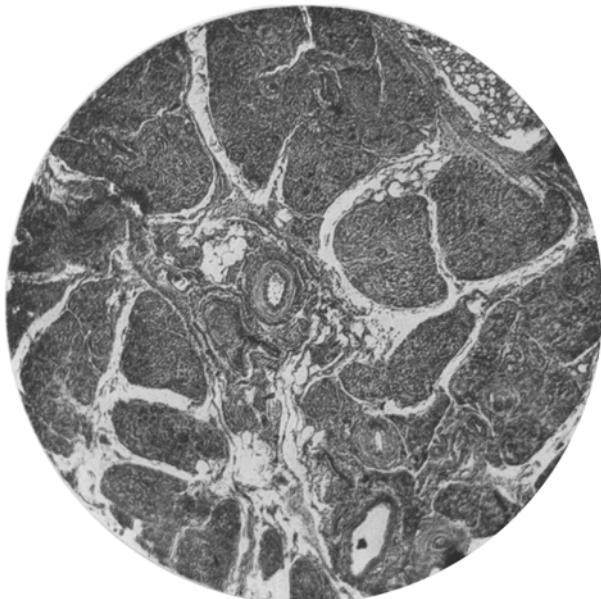


Abb. 1. Übersichtsbild der atrophenischen Bauchspeicheldrüse. Fixierung: Zenker-Formol.
Färbung: Hämatoxylin-Kongorot-Mallory. Photo.

mit nachfolgender Chromierung angewandt. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin-Eosin, Eisenhämatoxylin nach *Heidenhain* mit Nachfärbung nach *Mallory*, nach *Kull* mit Nachfärbung mit Lichtgrün, außerdem wurde nach *v. Gros-Bielschowsky* mit Argentum nitricum imprägniert.

Bei schwacher Vergrößerung bestehen die Stückchen der atrophenischen Bauchspeicheldrüse aus kleinsten Läppchen, die von Bindegewebe (stellenweise vom Typus des Fettgewebes) umgeben sind. Während in einer normalen Drüse das Zwischengewebe nur durch feine bindegewebige Schichten vertreten wird, ist in unserem Falle das Bindegewebe in Zusammenhang mit den atrophenischen Vorgängen stark entwickelt und umgibt die einzelnen Parenchymläppchen mit einem dicken Ring (Abb. 1). Hier und da werden im Bindegewebe interlobuläre Ausführungs-

* Die quantitative Zuckerbestimmung im Blute wurde nach *Hagedorn* ausgeführt.

gänge von verschiedener Größe und Gestalt angetroffen. Der Bau der Ausführungsgänge stellt nichts Besonderes dar; sie bestehen aus einschichtigem zylindrischen Epithel von innen und sind von einer etwas dickeren Bindegewebsschicht umgeben (Abb. 2).

Das Parenchym der atrofischen Drüse unterscheidet sich stark vom normalen. Als erstes muß die Verringerung des Umfangs der drüsigen Schläuche vermerkt werden. Ihre Zellen sind ebenfalls verkleinert und wesentlich verändert. Sie weisen keine Einteilung in innere und äußere Zonen auf, die sogenannten Zymogenkörnchen fehlen, der Leib ist daher von hell homogenem Aussehen. Die Zellen sind den Zellen der Drüsenschläuche sehr ähnlich, wie sie nach der Unterbindung der Ausführungsgänge beschrieben wurden (siehe z. B. bei *Ssobolew*¹⁵, *Tschassow-*

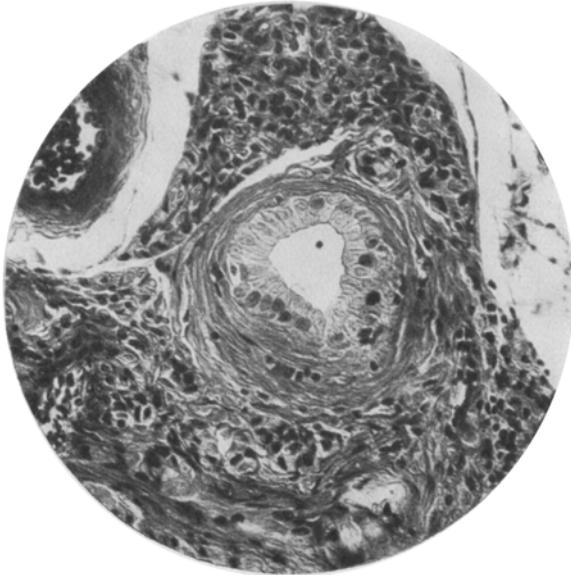


Abb. 2. Interlobulärer Ausführungsgang der atrofischen Drüse. Fixierung: Zenker-Formol. Färbung: Hämatoxylin-Konkorot-Mallory. Photo.

*nikow*¹⁶, *Sabussow*¹² u. a.). In manchen drüsigen Schläuchen sind jedoch zwischen diesen hellen kleinen Zellen auch große mit körnigem Plasma zu sehen. An mit Chromsalzen fixierten (z. B. Zenkerformol) und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten haben sich solche Zellen durch ihre orange Farbe vom blauen Grund des übrigen Parenchyms scharf ab. Stellenweise finden sich solche Gebilde nur vereinzelt, an anderen Stellen aber sind sie so reichlich, daß ganze Schläuche fast ausschließlich aus ihnen bestehen. Wir weisen darauf hin, daß es uns an mit Formalin fixierten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten die Unterscheidung solcher Zellformen vom übrigen Parenchym der Drüse nicht gelang. Die Behandlung mit Argentum nitricum (nach v. *Gros-Bielschowsky*) erlaubte, diese Gebilde deutlich zu erkennen, da sie sich als stark argentophil erwiesen (Abb. 3). An den nach *Champy* fixierten und nach *Kull* gefärbten Präparaten besteht das Protoplasma der eben beschriebenen großen Zellen aus vereinzelten kleinen fuchsinrot gefärbten Körnchen (Abb. 4). Solche Zellformen treten dort in größerer Zahl auf, wo die Atrophie der Drüsenlappchen stärker



Abb. 3. Schnitt durch den Aeinus der atrophischen Drüse. In den Hauptstücken sind die „dunkeln“ chromaffinen, positive Silberreaktion gebenden Zellen sichtbar. Auch hier, wie in „Abb. 4“, sind Übergangsformen der atrophischen Elemente in die argentophilen zu bemerken. Bielschowsky-Gros-Imprägnation. Vergoldung: Hämatoxylin. In Gelatine-Laevulose (nach Heringa) eingebettet. Vergr. 1450 fach.

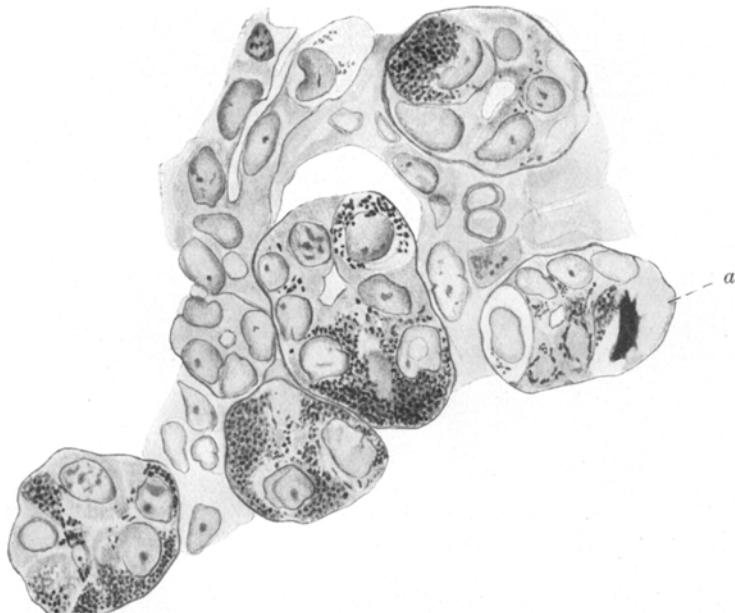


Abb. 4. Schnitt durch den Aeinus der atrophischen Drüse. Die Hauptstückschläuche enthalten atrophische Drüsenzellen und durch ihre fuchsinophile Körnelung scharf hervortretende „dunkle“ chromaffine Zellen. Sichtbare Übergangsformen der einen Zellart in die andere; desgleichen die Entstehung der chromaffinen Zellen aus den Zellen den Isthmen. a) zeigt den Zellzerfall einer chromaffinen Zelle. Fixierung: Champy. Färbung: nach Kul-Lichtgrün. Vergr. 1450 fach.

ausgesprochen ist. In manchen drüsigen Schläuchen sind die Zellen stark geschrumpft, ihre Grenzen sind gänzlich verschwommen und die Kerne pyknotisch. Demselben nekrobiotischen Vorgang sind auch die Zellen mit körnigem Protoplasma, die einen Teil der vorkommenden Schläuche bilden, unterworfen.

An einer ganzen Reihe von nach verschiedenen Methoden angefertigten Präparaten gelang es uns, keine Gebilde oder Zellansammlungen zu finden, welche in irgendwelcher Weise den Langerhansschen Inseln ähnlich wären. Die Untersuchung des Materials auf nervöse Bestandteile (nach *v. Gros-Bielschowsky*) gab die Möglichkeit, folgende Bilder darzustellen. Die zwischen den Läppchen gelagerten Ganglien sind von normalem Aussehen; die Nervenzellen weisen keine Veränderungen weder des neurofibrillären Apparates noch auch der Fortsätze auf.

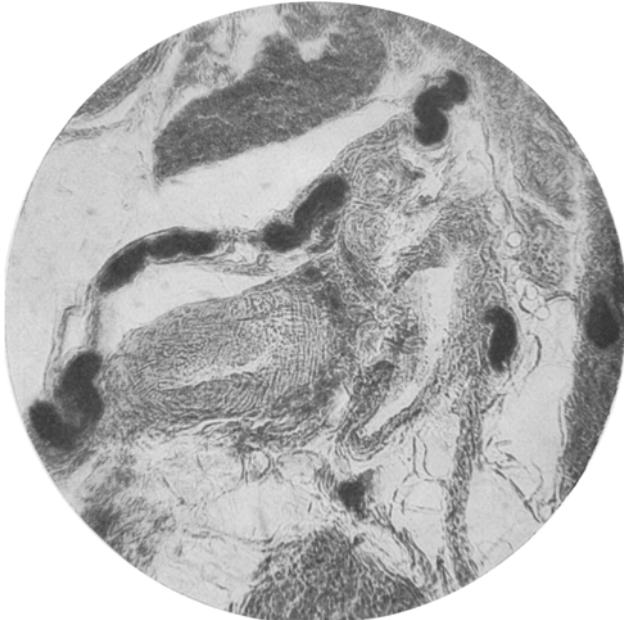


Abb. 5 Marklose Nervenstämmchen in dem interlobulären Bindegewebe. Bielschowsky-Gros-Imprägnation. Vergoldung: Hämatoxylin. In Gelatine-Laevulose (nach *Heringa*) eingebettet. Photo.

Die Läppchen sind von einer großen Zahl markloser Nervenstränge durchsetzt, die im umgebenden Bindegewebe verlaufen und stellenweise in das Parenchym eintreten (Abb. 5). Zum Schlusse der Beschreibung des Falles erwähnen wir noch, daß die mikroskopische Untersuchung des gesamten Darmkanals (Duodenum, Jejunum, Ileum und Kolon) wie auch der Leber keine Abweichungen von der Norm ergab.

Besprechung des Falles.

Wie bereits erwähnt, verursachte die Einspritzung von Sekretin in die Vena femoralis keine Absonderung spezifischen Sekretes der Bauchspeicheldrüse. Dieser physiologische Versuch weist genügend überzeugend darauf hin, daß die außensekretorische Funktion der Drüse völlig

gestört war. Die morphologischen Bilder stimmen völlig mit diesen Angaben der Physiologie überein. Es besteht nämlich das sämtliche Drüsenparenchym aus Zellen, die keine Sekretionskörnchen besaßen. Es konnte außerdem bei der sich entwickelnden Atrophie das Entstehen neuer Zellformen festgestellt werden, die durch eine positive chromaffine Reaktion gekennzeichnet wurden. Es waren diejenigen Zellen, die tatsächlich eine Affinität zu Chromsalzen besaßen und an den mit Formalin fixierten Präparaten vom übrigen Parenchym nicht zu unterscheiden waren. Bemerkenswert ist es, daß diese Zellen außerdem argentophil waren (Abb. 3). Wir beobachten hier denselben Parallelismus der Chromaffinität und Argentophilie, wie es auch bei den Zellen des Nebennierenmarks und den „chromaffinen“ Zellen des Darmes der Fall ist. Die Ähnlichkeit der Reaktion auf Chrom- und Silbersalze berechtigt uns noch nicht eine Analogie zwischen diesen Teilen in Nebennieren, Darm und Bauchspeicheldrüsen anzunehmen. An nach *Champy* fixierten und nach *Kull* gefärbten Präparaten besteht das Plasma dieser chromaffinen Zellen, wie schon erwähnt, aus kleinen Körnchen, die mit Fuchsin stark rot gefärbt sind (Abb. 4). Doch stellen diese in den drüsigen Schläuchen entstehenden Zellen die erste Staffel der Umbildung des exokrinen Parenchyms zum endokrinen dar, wie dies schon oben in der Literaturübersicht erwähnt wurde. Bei normalem Zustand der Pankreas der Säugetiere sind solche Gebilde selten (s. oben), jedoch im vorliegenden Falle der Pankreasatrophie konnten wir eine massenhafte Neubildung solcher Zellen in den Drüsenschläuchen beobachten. Die nächste Staffel — die Umbildung der Übergangszellen in Langerhanssche Inseln — zu verfolgen gelang uns nicht. Dies wäre zunächst dadurch zu erklären, daß ein Teil der entstehenden Übergangszellen mit den verkommenden Drüsenschläuchen verfällt (s. die Beschreibung des Falles). Außerdem durchläuft der atrophische Prozeß im Pankreas augenscheinlich eine ganze Reihe von Stufen. Auf dem Stadium, in dem der vorliegende Fall zur Untersuchung kam, konnten wir nur eine große Anzahl von Übergangsformen feststellen. Demnächst hätten sich diese Gebilde vielleicht zu typischen Langerhansschen Inseln umgebildet.

Die makro- und mikroskopische Untersuchung unseres Falles berechtigt uns zu der Behauptung, daß wir es mit einer spontanen Atrophie der Bauchspeicheldrüse, die unter üppiger Wucherung des Zwischen-gewebes verlief (vom Typus der fibrösen Atrophie der Pankreas), zu tun hatten. Welche sind die Ursachen, die in unserem Falle einen solchen pathologischen Vorgang hervorriefen? Mit Bestimmtheit können wir diese Frage nicht beantworten. Jedenfalls hat in diesem Falle der am häufigsten vermerkte ursächliche Faktor der Pankreasatrophie — die Erkrankung der Ausführungsgänge (Steine, chronische Entzündung usw.) und die dadurch bedingte Sekretstauung — keine Rolle gespielt.

Davon zeugen die ganz normalen Ausführungsgänge, deren Lichtung offen war. Es wäre ebenfalls unwahrscheinlich, den beschriebenen pathologischen Vorgang durch die Störung der Innervation der Bauchspeichel-drüse zu erklären, da die Ganglien und die Nervenzellen der Drüse vollständig erhalten waren. In seinem Leitfaden der pathologischen Anatomie der Haustiere behauptet *Joest*³, daß es zuweilen unmöglich ist, die Ursache dieser oder jener Form der Pankreasatrophie herauszufinden, und für solche ursächlich ungeklärte Formen schafft er eine Kategorie der „scheinbar ohne jeden Anlaß“ entstandenen Atrophien.

Schlüsse.

1. Der beschriebene Fall der sich selbständig entwickelten Atrophie der Pankreas bei einem Hunde wird durch eine stark ausgeprägte Verringerung des Umfanges der Drüsenschläuche bei völliger Erhaltung des Systems der Ausführungsgänge gekennzeichnet.

2. Bei ausführlicher Untersuchung der atrophen Drüse unter Anwendung verschiedenster Fixierungs- und Färbungsmethoden gelang es, eine ausgedehnte Umwandlung der Zellen der Drüsenschläuche zu Gebilden mit körnigem Protoplasma und chromaffinen und argento-philen Eigenschaften festzustellen. Diese Zellformen stellen „Übergangs-zellen“ vom exokrinen zum endokrinen Parenchym dar, die von vielen Verff. im normalen Pankreas der Säugetiere und Amphibien festgestellt wurden.

3. Der sich spontan entwickelnde atrophische Vorgang in der Bauchspeicheldrüse wird somit durch eine stark ausgeprägte Umbildung der Zellen des drüsigen Parenchyms zu sog. Übergangszellen, die ihrem Bau nach den Zellen der Langerhansschen Inselchen nahestehen, gekennzeichnet.

4. Die weitere Staffel der Umwandlung der Übergangszellen in typische Inselzellen konnte in unserem Falle nicht festgestellt werden.

5. *Typische Langerhanssche Inseln wurden nicht beobachtet.*

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Fahr*, Diabetesstudien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**. 1914. — ² *Fischer*, Über die Regeneration und Transplantation des Pankreas von Amphibien. Arch. f. mikroskop. Anat. **77**. 1911; Über die Langerhansschen Inseln im Pankreas von Amphibien. Arch. f. mikroskop. Anat. **79**. 1912. — ³ *Joest*, Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere Bd. 2. 1921. — ⁴ *Knoflach*, Pankreasatrophie und Lipomatose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **261**. — ⁵ *Koch*, Beiträge zur Pathologie der Bauchspeicheldrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **214**. 1913. — ⁶ *Kolossow*, Über die morphologische Bedeutung der Langerhansschen Inseln. Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch. **11**, H. 1/2. 1927. — ⁷ *Keuthe*, Ein Fall von Pankreasatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. 1909, S. 47. — ⁸ *Kyrle*, Über den Regenerationsvorgang im tierischen Pankreas. Arch. f. mikroskop. Anat. **72**. 1908. — ⁹ *Laguesse*, Structure et développement

du pankréas d'après les travaux récents. *Journ. de l'anat. et de la physiol.* 1894. — Recherches sur l'histogénie du pankréas chez le mouton. *Journ. de l'anat. et de la physiol.* 1895 u. 1896.; Sur la variabilité du tissu endocrine dans le pankréas. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1899; Développement du pankréas chez les poissons osseux. *Journ. de l'anat. et de la physiol.* 1894; Hots endocrines et formes de transition dans le lobule pancréatique (homme). *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* 1905; Le Pankréas. *Rev. gen. d'histol.* 1, 4. 1905; 2, 5. 1906. — ¹⁰ *Lang*, Über einige Geschwulstbildungen des Pankreas. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 257. 1925. — ¹¹ *Clara, M.*, Eine Studie zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln. *Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch.* 1, H. 4. 1924. — ¹² *Sabussow*, Zur Frage der Strukturveränderungen in der Ohrspeicheldrüse nach Unterbindung ihres Ausführungsganges. *Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch.* 9, H. 3/4, 1927. — ¹³ *Saguchi*, Studies on the glandular cells of the frog's pankreas. *Americ. journ. of anat.* 26. 1920; Cytological studies of Langerhans Islets, with special reference to the problem of their relation to the pancreatic acinustissue. *Americ. journ. of anat.* 28. 1920. — ¹⁴ *Seyfarth*, Neue Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas. *Fischer*, Jena. 1920. — ¹⁵ *Ssobolew*, Zur Morphologie der Bauchspeicheldrüse usw. *Inaug.-Diss. Petersburg* 1901 (russ.); Über die Struma der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 177, Suppl.-Heft. 1904. — ¹⁶ *Tschassounikow*, Über die histologischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse nach Unterbindung des Ausführungsganges. *Arch. f. mikroskop. Anat.* 67, H. 1. 1905. — ¹⁷ *Wechselbaum und Kyrie*, Über das Verhalten der Langerhansschen Inseln des menschlichen Pankreas im fetalen und postfetalen Leben. *Arch. f. mikroskop. Anat.* 74. 1909.