

(Mitteilung aus der Prosektur des hauptstädtischen St. Stefan-Spitales in Budapest
[Chefarzt: Prof. Dr. *Edmund v. Zalka*].)

Papillomatose und Carcinom des Gangsystems der Bauchspeicheldrüse.

Von

Dr. György Habán.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Februar 1936.)

Blutungen in das Parenchym der Bauchspeicheldrüse gehören — selbst wenn wir von den bei akuten entzündlichen Veränderungen bei Nekrosen des Pankreas auftretenden Blutungen absehen — nicht zu den seltenen Sektionsbefunden. Trotzdem sind jene Fälle verhältnismäßig selten, in welchen die Blutung einen so hohen Grad erreicht, daß die Kranken sozusagen infolge der Blutung ihr Leben verlieren.

Bei der Entstehung der Blutungen ins Parenchym der Bauchspeicheldrüse oder in deren Umgebung und der dadurch auftretenden großen, eventuell tödlichen Blutverluste spielt das Trauma (*Reuß, Schminke, Zenker*), verschiedene Erkrankungen der Blutgefäße, Aneurysmen, Obliterationen (*Seitz, Beitzke, Orth, Schultze, Versé, Klotz, Christeller*) und schließlich Geschwülste (*Huber, Kaufmann, Cash, Gruber u. a.*) die größte Rolle.

Im folgenden kann ich über einen Fall berichten, der in die obige Gruppe gehört, und dessen sonstige lehrreiche Beziehungen sich erst bei der eingehenden Verarbeitung offenbarten.

Die 70jährige Frau wurde am 30. Januar 1935 auf die II. medizinische Abteilung des St. Stefan-Spitales aufgenommen. Aus der Anamnese ist nur folgendes hervorzuheben: Die Kranke hatte vor der Aufnahme mehrere Male Blut erbrochen, gleichzeitig war ein ziemlich heftiger krampfartiger Schmerz im Bauche aufgetreten, der in den Rücken ausstrahlte. Bei der Aufnahme wurde eine hochgradige Anämie festgestellt: Erythrocytenzahl 1 740 000; mäßige Anisocytose und Poikilocytose. Im Urin 2,8% Zucker, der innerhalb einiger Tage nach entsprechender diätetischer Behandlung fast ganz verschwand, später wieder erschien ist und am Tage vor dem Tode auf 2,7% anstieg; gleichzeitig konnte auch Aceton im Urin nachgewiesen werden. Leider wurde bei der Kranke keine Blutzuckerbestimmung ausgeführt, deshalb ist die Bedeutung des Zuckers im Urin eine sehr problematische, worauf ich später noch zurückkommen werde. Die Kranke ist infolge der hochgradigen Anämie am 15. Februar gestorben. Klinische Diagnose: Diabetes mellitus, Tumor pancreatis?

Sektionsbefund. Leiche einer stark abgemagerten älteren Frau. Haut und sichtbare Schleimhäute auffallend bleich. Allgemeine hochgradige Anämie. Die Herzähnlichen sind mäßig erweitert, im Herzmuskel eine fleckige fettige Degeneration sichtbar. Mittelschwere allgemeine Arteriosklerose, die in der Aorta abdominalis am stärksten ausgeprägt ist. Allgemeine senile Atrophie der inneren Organe. In

verschiedenen Teilen des Darmtraktes und im Magen wurde halbverdautes Blut vorgefunden. Die atrophische Schleimhaut des Magens ist mit ziemlich großen Mengen eines dicken, zähen Schleimes bedeckt. Taubeneigroßer Cholesterinstein in der Gallenblase. Bei einem Druck auf die Gallenblase und die Gallengänge entleert sich durch die *Vater-Papille* eine etwas schleimige grünlich-braune Galle, beim Druck auf den Ausführungsgang der Bauchspeicheldrüse mit Schleim gemischtes Blut. Beim Aufschneiden des Pankreasganges wird an der Grenze des Kopfes und Körpers der Bauchspeicheldrüse, jedoch eher im Kopfe liegend, eine nahezu hühnereigroße Höhle gefunden, deren Wand — soweit mit freiem Auge beurteilt werden kann — wenigstens in einem beträchtlichen Anteil von dem erweiterten Ausführungsgange des Pankreas gebildet wird. Diese Höhle sowie der in die Höhle führende Drüsengang ist zum Teil mit flüssigem Blute, zum Teil mit einem lockeren Blutgerinnsel ausgefüllt, und nur im oberen Teile der Höhle finden wir ein stärker an der Wand haftendes, bei vorsichtigem Präparieren einigermaßen stielbares, die Haselnussgröße etwas überschreitendes, etwas mürbes gelblich-weißes Gebilde, welches von jeder Seite von dem oben beschriebenen Blutgerinnsel umfangen wird. Außerdem wurden in dem unteren Teile der Höhle und in dem Pankreasgange einige erbsengroße und kleinere, ziemlich konsistente, jedoch leicht zerdrückbare rundliche Gebilde gefunden (Eiweißsteine). Oberhalb der oberen Hälfte der Höhle, dort wo das stärker an der Wand haftende Gebilde gefunden wurde, ist an der Wand der vorziehenden *Arteria pancreatico-duodenalis* eine hirsekorngroße Einziehung sichtbar, von deren Spitze aus eine für eine feine Metallsonde gerade durchgängige Öffnung in die mit dem Blutgerinnsel ausgefüllte Höhle führt. An der Gefäßwand ist ansonsten, abgesehen von einer mäßigen Steifheit und Verdickung derselben, keine besondere pathologische Veränderung, keine schwerere Arteriosklerose sichtbar. Ebenso fehlen stärkere arteriosklerotische Veränderungen in der *Arteria linealis* und *Arteria mesenterica superior*. Hinter der Höhle verläuft medial der Stamm der *Vena mesenterica superior*, an deren Innenfläche auf der mit der Wand in Berührung stehenden Seite eine fest an der Wand haftende Verdickung sichtbar ist; an der gleichen Stelle ist die Gefäßwand muldenartig mäßig hervorgezogen und verdünnt, zwischen dem Lumen des Gefäßes und der Höhle konnte jedoch keine Verbindung nachgewiesen werden. Der Hauptausführungsgang der Bauchspeicheldrüse ist bis zur Höhle mäßig erweitert. Das Parenchym der Bauchspeicheldrüse ist atrophisch, auf der Schnittfläche ist die übliche Läppchenzeichnung nicht erkennbar, und zwischen den einzelnen Läppchen ist eine ausgesprochene Vermehrung des Bindegewebes feststellbar.

Zwecks histologischer Verarbeitung wurden zahlreiche Querschnitte aus der Bauchspeicheldrüse angefertigt, so in erster Linie durch die Perforation der *Arteria pancreatico-duodenalis anterior*, durch die mit Blut gefüllte Höhle sowie an mehreren Stellen des mittleren und des Kopfes der Bauchspeicheldrüse, und diese wurden in Serienschnitten untersucht.

Histologischer Befund. In den Serienschnitten, die die Perforation der *Arteria pancreatico-duodenalis*, den Bluterguß und Pankreas umfangen, ist auf der Intima des Gefäßes an der gegen die Bauchspeicheldrüse gekehrten Fläche eine zellarme, faserige Verdickung sichtbar, die sich stark gegen das Lumen des Gefäßes hervorhebt und dasselbe verengt. Wir finden Stellen, wo die Media beinahe vollständig verdünnt, verschwunden ist und auf die Intima bzw. die *Membrana elastica interna* sozusagen sofort die *Adventitia* folgt. An den Serienschnitten lässt sich das allmähliche vollständige Verschwinden der Media und die aneurysmenartige Her vorwölbung der Gefäßwand gut verfolgen. In der Gefäßwand wurde kein Kalk gefunden. Weiter fortschreitend ist die Kontinuität der *Membrana elastica interna* und der Gefäßwand unterbrochen. Die aus einem zellarmen faserigen Bindegewebe bestehende Verdickung und das Bindegewebe der *Adventitia* gehen ohne scharfe

Grenze in das zellarme — weiter unten näher beschriebene — Bindegewebe über, welches die Wand der Höhle darstellt. In den auf elastischen Fasern gefärbten Bildern ist die Aufkräuseung und Verdickung der Membrana elastica interna sowie die hochgradige Splitterung und Zerstörung der elastischen Fasern der Media gut sichtbar (Abb. 1). Die Perforationsöffnung des Gefäßes wird von einem lockeren Gerinnsel verschlossen, welches hauptsächlich in den oberflächlichen Schichten aus parallel zur Oberfläche verlaufenden Fibrinfäden besteht. Noch weiter fällt auf, daß das auf der Intima liegende zellarme Fasergewebe, welches gänzlich einem organisierten Thrombus entspricht, immer dicker wird, die dem Riß entsprechenden Enden vollständig homogenisiert sind und Zeichen einer Nekrose aufweisen. Die

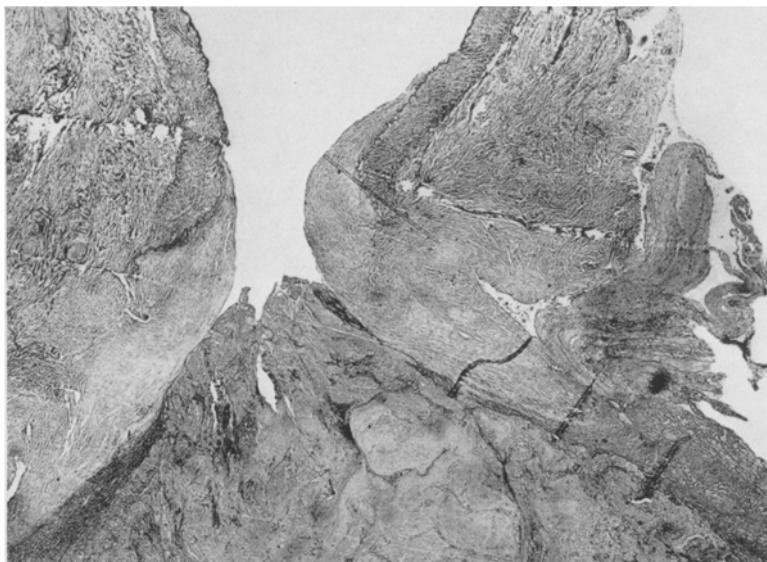


Abb. 1. Die Perforationsöffnung der Arteria pancreatico-duodenalis anterior von lockerem Gerinnsel verschlossen.

Rißenden kehren sich immer mehr und mehr nach außen, ihr freies unteres Ende verliert sich sozusagen ohne eine scharfen Grenze teils im umgebenden Bindegewebe, teils in dem stark an der Wand haftenden und stellenweise die Zeichen einer Organisation aufweisenden Blutgerinnsel. Dortselbst sind auch die abgerissenen Enden mit groben, dicken Fibrinfäden durchwoben. Weiter fortschreitend nähern sich die Rißenden wieder, und wir erreichen einen Punkt, in welchem tatsächlich ein Aneurysma der Gefäßwand zu erkennen ist: Intima, Membrana elastica interna und Media sind zerrissen, voneinander entfernt, und die Kontinuität der Gefäßwand wird an dieser Stelle nur von der Auflagerung der Intima gebildet, in welcher hier ziemlich viel Fibroblasten zu finden sind. Noch weiter hört die aneurysmenartige Vorwölbung allmählich auf, die Kontinuität der Gefäßwand ist wieder vollständig hergestellt, aber die halbmondförmige Verdickung der Intima, die auch das Lumen stark, etwa bis auf die Hälfte verengt, kann noch lange verfolgt werden.

Das die Höhle ausfüllende Blutgerinnsel besteht, den grau-gelben Partien entsprechend, aus kreisförmig angeordneten Fibrinfäden und Leukocyten, während das die Randteile bildende Blutgerinnsel Fibrinfäden kaum enthält und sozusagen allein

aus Erythrocyten besteht. Der aus Fasern bestehende Teil haftet fest an der Wand und weist Zeichen einer Organisation auf. Im Blutgerinnsel sind zerstreut liegende, kleinere, größere, aus Epithelzellen bestehende Inseln sichtbar. Die Epithelzellen sind im allgemeinen länglich, zylindrisch oder polygonal, sie weisen Zeichen einer deutlichen Schleimabsonderung auf und erinnern stellenweise an typische Becherzellen. Daneben ist in einzelnen Partien ein gewisser Polymorphismus der Zellen zu beobachten, und in einzelnen Zellen befindet sich ein hyperchromer, etwas unregelmäßiger Zellkern. Diese Zellen sind im allgemeinen größer als die vorherigen, und es wird über sie noch ausführlicher berichtet.

Die Wand der Höhle wird von einem zellarmen Fasergewebe gebildet, welches stellenweise mit einem an Becherzellen erinnernden, jedoch ausgesprochen papillösen Zylinderepithel überzogen ist. An mehreren Stellen ist die Höhlenwand ihres Epithelüberzuges beraubt, und es berührt sich hier das Blutgerinnsel unmittelbar mit dem Bindegewebe. Die vorstehenden Papillen sind im allgemeinen einschichtig, es kommen jedoch nicht selten auch Stellen vor, wo das Epithel mehrschichtig ist. Solche Stellen finden wir dort, wo die zerrissene Gefäßwand mit dem die Wand der Höhle bildenden Bindegewebe zusammenzuschmelzen scheint. Die Epithelzellen sind im allgemeinen außerordentlich hoch, zeigen einen ausgesprochenen Zylinderepithelcharakter, oft mit gesteigerter Schleimabsonderung, die schließlich zur schleimigen Degeneration der Zelle führen kann. An den Stellen mit ausgesprochener Papillenbildung, oder wo die Epithelzellen mehrschichtig angeordnet sind, finden wir auch in der Höhle abgestoßene Zellhaufen, die mit den vorher beschriebenen zusammen einen ausgesprochenen Eindruck von Geschwulstzellen erwecken. Die Zellen sind groß, oft polygonal, unregelmäßig, der Zellkern hyperchrom, einzelne Zellen weisen deutliche Zeichen einer Schleimabsonderung auf, in anderen Zellen ist wieder gar keine Schleimbildung nachweisbar. Es kommen auch Kernteilungsfiguren in ziemlich großer Anzahl vor. An einzelnen Stellen ist in den Epithelzellen auch eine an Drüsengangbildung erinnernde Neigung erkennbar.

In dem die Höhlenwand bildenden Bindegewebe sind chronisch entzündliche, hauptsächlich aus Plasmazellen und Rundzellen bestehende, an einzelnen Orten aber auch polymorphe kernige Leukocyten enthaltende Zellhaufen feststellbar, die ab und zu um die Gefäße gelagert sind. Außerdem finden wir im Bindegewebe kleinere Zellhaufen, die oft länglich in den von den Bindegewebsfasern gebildeten Spalten liegen. Diese Zellen erinnern teils an atrophische, zusammengedrückte Pankreasacinarzellen, teils an ebenfalls zusammengedrückte Zellen der *Langerhans*-Inseln, wir finden aber auch Zellhaufen, die einen gewissen Polymorphismus aufweisen und den oben beschriebenen Geschwulstzellen ähnlich sind. Das Gewebe der Bauchspeicheldrüse ist nur an den Randteilen der Höhle erkennbar, wo zwischen den Läppchen, aber auch im Inneren derselben eine ausgesprochene chronisch entzündliche Bindegewebsvermehrung sichtbar ist, die mit der die Wand der Höhle bildenden Bindegewebswand eng zusammenhängt. Im Bindegewebe sowie im umgebenden noch übrig gebliebenen Gewebe der Bauchspeicheldrüse sind zahlreiche Ausführungsgänge sichtbar (Abb. 2). In den größeren Ausführungsgängen ist eine papilläre Wucherung, eine Unregelmäßigkeit der Epithelzellen, eine Hyperchromie derselben und Kernteilungen feststellbar. Die wuchernden und oft abgeschilferten Epithelzellen füllen einzelne Ausführungsgänge vollständig aus. Wir finden auch Ausführungsgänge, die einfach cystisch erweitert sind und mit einem regelmäßigen einschichtigen, an Becherzellen erinnernden stark sezernierenden Zylinderepithel ausgekleidet sind. Es kommen auch solche erweiterte Ausführungsgänge vor, in welchen das Lumen mit Schleim und mit einigen losgelösten schleimig degenerierten Epithelzellen vollständig ausgefüllt ist. Neben dem Schleim ist in einzelnen Ausführungsgängen ein mit Eosin homogen rot färbbarer detritusartiger Stoff sichtbar (in Entstehung begriffener Eiweißstein).

Diese Substanz füllt die Ausführungsgänge besonders an jenen Stellen aus, an welchen eine unregelmäßige Wucherung der Epithelzellen sichtbar ist. Die Zahl der *Langerhans*-Inseln ist vermindert, obwohl an einzelnen Stellen aus mehreren Inseln bestehende Häufchen sichtbar sind. Die Inseln sind von Bindegewebe umgeben, das Bindegewebe ist auch im Inneren der Inseln vermehrt. Es sind verschiedenen geformte, runde, längliche und polygonale Inseln sichtbar. An einzelnen Orten ist eine adenomartige Veränderung der Inseln feststellbar, an anderen Stellen ahmen die Zellen der Inseln in ihrer Anordnung die Bildung von Drüsenumlumina nach. In den *Langerhans*-Inseln finden wir häufig statt runder heller Zellen hyperchrome etwas polygonale Zellen, und es kommen auch Kernteilungen vor.

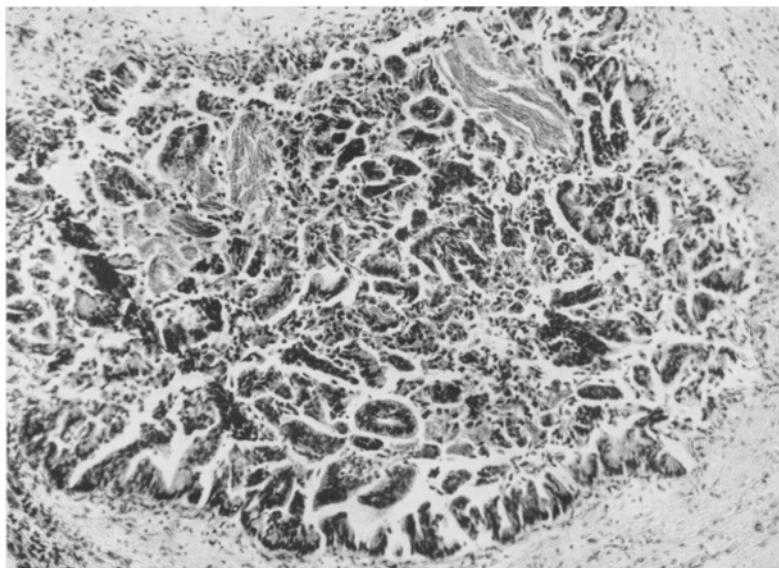


Abb. 2. Papillöse bösartige Wucherungen der Epithelzellen der Ausführungsgänge.

Vom Kopfe der Bauchspeicheldrüse haben wir durch die Blutungsstelle, zum vorherigen Schnitt annähernd parallel, aber auch in einer anderen Richtung, namentlich quer auf den Verlauf des Pankreas gerichtete Schnitte angefertigt und auch diese serienweise untersucht. Das histologische Bild stimmt im großen und ganzen mit dem vorherigen überein (Abb. 3). Die an einzelnen Stellen an wahrhaftige Adenome erinnernde Wucherung der Ausführungsgänge sowie die — ohne Rücksicht auf Größe und Erweiterung der Ausführungsgänge — ausgedehnte papillöse Veränderung des auskleidenden Epithels ist sehr deutlich. In einzelnen Ausführungsgängen ist eine Polymorphie des Epithels, eine Hyperchromie der Zellen zu beobachten, und es sind auch hier Kernteilungsfiguren sichtbar. Es fällt auf, daß das wuchernde Epithel die aus einem Bindegewebe bestehende Wand der Ausführungsgänge nirgends durchbricht, sondern die Wucherung immer gegen das Lumen erfolgt. Den Verlauf einzelner Ausführungsgänge verfolgend, kann sehr gut beobachtet werden, wie das einschichtige Zylinderepithel allmählich höher wird, Papillen erscheinen, so dann Zeichen einer unregelmäßigen Epithelwucherung erkennbar werden und schließlich das Lumen von unregelmäßigen papillomatösen hyperchromen Epithelzellen vollständig ausgefüllt wird, die sämtliche



Abb. 3. Adenomähnliche Wucherung und Erweiterung der Ausführungsgänge. Die papillöse Veränderung des Epithels ist sehr deutlich.

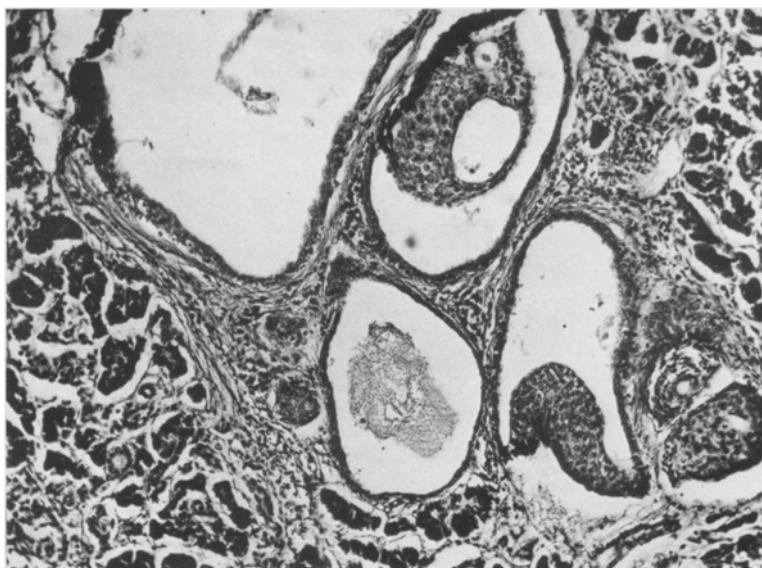


Abb. 4. Plattenepithelmataplasie in ausgedehnten Ausführungsgängen.

Charakterzeichen der Bösartigkeit aufweisen. Die elastischen Fasern bilden nur in der Wand der kleineren Ausführungsgänge vollständige Ringe, in den größeren,

erweiterten oder in jenen, deren Wand verdickt ist, erscheinen die elastischen Fasern nur als kurze, zersplitterte, wellig verlaufende Gebilde. Die an einzelnen Stellen sichtbaren kleinen Häufchen von Ausführungsgängen nehmen die Gestalt einzelner Pankreasläppchen an, und es sind auch Stellen zu finden, wo die Umwandlung des Parenchyms in ein Ausführungsröhrchen unmittelbar beobachtet werden kann, indem die eine Hälfte des Lumens des Röhrchens bereits von zylindrischen Zellen gebildet wird, auf der anderen Hälfte dagegen die für das Pankreasparenchym charakteristischen konischen, zymogene Körner enthaltenden Zellen sichtbar sind.

Der chronische vernarbende Prozeß erstreckt sich auch auf die Wand der auf der äußeren hinteren Seite des die Wand der Höhle bildenden Bindegewebes verlaufenden Vena mesenterica und zieht diese an einer Stelle ein; an dieser Stelle ist im Lumen des Gefäßes ein kleiner, fest an der Wand haftender, bindegewebig vollständig organisierter Thrombus sichtbar.

In den aus den übrigen Teilen des Pankreas stammenden Schnitten finden wir nahezu das gleiche Bild. Am meisten auffallend ist die sich auf die ganze Drüse erstreckende, hauptsächlich interlobuläre, jedoch an vielen Stellen auch in das Innere der Läppchen, ja sogar ins Innere der *Langerhans*-Inseln eindringende Bindegewebzunahme, in welcher eine akutere und eine chronischere entzündliche Infiltration sichtbar ist. Die Ausführungsgänge sind sozusagen überall mehr oder weniger erweitert und zum Teil mit einem an Becherzellen erinnernden Epithel, zum Teil mit einem eine Papillenbildung aufweisendem Epithel ausgekleidet. Auch im Schwanzteil der Bauchspeicheldrüse finden wir unter den wuchernden Epithelzellen polygonale große hyperchrome Zellen, die mit den oben beschriebenen und als Geschwulstzellen angesprochenen Zellen vollkommen identisch sind (Abb. 4). In einzelnen Ausführungsgängen fällt die ziemlich ausgedehnte Plattenepithelmetaplasie auf, die manchmal flach in 2–3 Schichten einzelne Drüsennröhren vollständig auskleidet, dann wieder eine in das Lumen hineinragende Warze bildet; in diesen kann der Übergang des einschichtigen Zylinderepithels in das mehrschichtige Plattenepithel gut beobachtet werden. Eine Plattenepithelmetaplasie ist auch in einzelnen nicht erweiterten Ausführungsgängen sichtbar. Die Plattenepithelzellen sind überall regelmäßig.

Die *Langerhans*-Inseln scheinen auch im mittleren und im Schwanzteil der Bauchspeicheldrüse an Zahl vermindert zu sein, ihre Form ist ziemlich abwechslungsreich, wir finden ganz kleine, aus einigen Zellen bestehende und ganz große, die normale Größe 4–5mal überschreitende *Langerhans*-Inseln, in welchen die Anordnung der Zellen gewissermaßen an ein Adenom erinnert. Es sind auch die Zellen ziemlich verschieden, und wir finden unter ihnen Zellen mit hellem und dunklem Plasma, in den letzteren ist auch der Kern chromatinreich. Im Inneren der Inseln ist eine besonders mit der *Mallory*-Färbung gut nachweisbare Bindegewebzunahme erkennbar. In einzelnen Inseln ist auch eine rundzellige, leukocytäre Infiltration sichtbar, besonders an jenen Stellen, an welchen die Inseln im entzündlichen Bindegewebe und nicht im übrig gebliebenem Parenchym liegen.

Auch unter den im Parenchym der Bauchspeicheldrüse verlaufenden kleineren Gefäßen finden wir solche, deren Lumen mit einem zellarmen Bindegewebe ausgefüllt ist, in welchem neugebildete Capillaren sichtbar sind. Solche Gefäße finden wir in erster Linie dort, wo die ausgesprochen entzündliche Infiltration des umgebenden Bindegewebes sich auch auf die Wand der Gefäße erstreckt.

Die im Ausführungsgange der Bauchspeicheldrüse gefundenen weichen, runden Gebilde bestehen vorwiegend aus zirkulär angeordneten Fibrinfäden, zwischen welchen auch ein eingedickter Schleim und wenig zellige Elemente sichtbar sind (Eiweiß-Steine).

Zusammengefaßt konnte also in der Bauchspeicheldrüse neben einer schweren interstitiellen entzündlichen Infiltration eine hochgradige Zerstörung des Parenchyms beobachtet werden. Ein beträchtlicher Teil der Ausführungsgänge ist erweitert, es ist auch ihre Anzahl erhöht; besonders in den größeren Ausführungsgängen ist eine diffuse papillomatöse Wucherung des Epithels vorhanden. In den papillomatösen Ausführungsgängen ist eine ausgesprochen bösartige Wucherung der Zellen sichtbar, die nicht nur auf ein umschriebenes Gebiet beschränkt ist, sondern sich auf zahlreiche Ausführungsgänge erstreckt. Dieser Umstand spricht zweifellos dafür, daß die carcinomatöse Zellwucherung nicht in einem, sondern in zahlreichen Ausführungsgängen gleichzeitig begonnen hat. In einzelnen Ausführungsgängen ist eine Plattenepithelmetaplasie, an anderen Stellen eine adenomartige Wucherung der kleinen Ausführungsgänge zu beobachten. Was die Veränderungen der *Langerhans*-Inseln betrifft, so fällt die Fibrose, die unregelmäßige Größe und Gestalt sowie die entzündliche Infiltration der Inseln auf. Die wichtigste Veränderung ist die im Kopfe der Bauchspeicheldrüse entstandene und infolge der Arrosion des kleinen Aneurysmas der Arteria pancreatico-duodenalis anterior mit Blut gefüllte, von einer narbigen Wand umgebene Höhle, die mit dem Hauptausführungsgange kommunizierte, weshalb die Kranke durch denselben verblutet ist.

In unserem Falle haben wir so viel verschiedenartige Veränderungen der Bauchspeicheldrüse angetroffen, daß die Klärung der Frage von deren Entstehung keine leichte Aufgabe zu sein scheint. Ganz besonders ist jedoch die Bestimmung der zeitlichen Reihenfolge der Veränderungen nicht leicht, obwohl dies in Hinsicht auf die Entstehung und den Ablauf der einzelnen Veränderungen sehr wichtig zu sein scheint. Beim gründlicheren Durchdenken des Falles taucht eine ganze Reihe von Fragen auf, die beantwortet werden müssen, wenn wir das Krankheitsbild vollständig klären wollen. Zweifellos war die Arrosion der Arteria pancreatico-duodenalis anterior und die Blutung — die eigentliche Todesursache — eine sekundäre Erscheinung und nur die Folge der bereits seit einer längeren Zeit bestehenden Veränderungen des Pankreas. Welche Veränderung war indes die primäre? Die Papillomatose, die vielleicht eine angeborene Entwicklungsanomalie ist? Die entzündliche Cirrhose des Pankreas, die zur Papillomatose führte, aus welcher dann die maligne, carcinomatöse Wucherung der Epithelzellen ausgegangen ist? War das Carcinom die primäre Erscheinung, die zur Pankreascirrhose führte, aus welcher dann auch an anderen Stellen eine papillomatöse Veränderung des Epithels der Ausführungsgänge ausgegangen ist? Zur Beleuchtung dieser Fragen und zu deren eventueller Entscheidung habe ich zur Kontrolle 23 verschiedene, hauptsächlich aber aus solchen Fällen stammende Bauchspeicheldrüsen verarbeitet, in welchen irgendwelche Erkrankung der Gallenwege die Entleerung des Sekretes des Pankreas

erschwerte. Von diesen möchte ich mich nur mit zwei Fällen beschäftigen, in welchen ich in den Ausführungsgängen den oben beschriebenen in mancher Beziehung ähnliche Veränderungen gefunden habe.

Im ersten Falle kam eine 68jährige Frau mit der Diagnose: Cholecystitis, Tumor ventriculi (?) zur Sektion. Aus dem Sektionsprotokoll kann ich folgendes hervorheben: Die Gallenblase ist auf Haselnußgröße zusammengeschrumpft, die Wand derselben narbig, verdickt, mit der Umgebung bindegewebig verwachsen, im Lumen wurden außer einer eitrigen, trüben Galle einige hirsekerngroße Gallensteine gefunden. Der Ductus choledochus und hepaticus ist auf Daumendicke erweitert, die

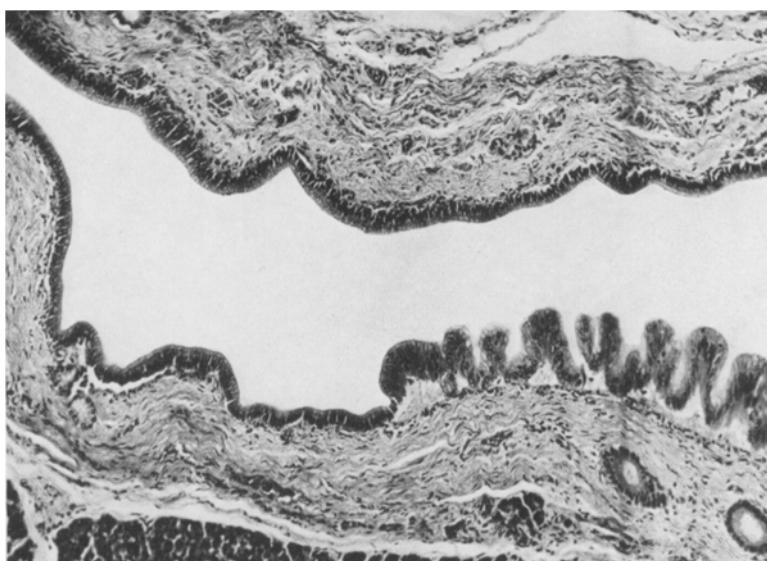


Abb. 5. Ausgesprochene papillomatöse Wucherung des Ausführungsgangepithels.

Wand narbig verdickt, im Lumen finden wir neben einer trüben, eitrigen Galle einen kastaniengroßen und zahlreiche erbsen- oder bohnengroße Gallensteine. Eitrige Entzündung der intrahepatischen Gallengänge mit zahlreichen bohnengroßen und kleineren Leberabscessen. Gelbsucht. Beginnende fibrinöse Bauchfellentzündung.

In den aus sämtlichen Teilen der Bauchspeicheldrüse angefertigten Schnitten ist zwischen den Läppchen, hauptsächlich im Kopf- und Schwanzteile, wenn auch nicht diffus, sondern eher umschrieben an einzelnen Stellen, sowie rings um die Ausführungsgänge eine Bindegewebszunahme sichtbar, in welcher eine mäßige chronische entzündliche Infiltration vorhanden ist. Im ganzen Verlaufe der Bauchspeicheldrüse, in erster Linie in den größeren Ausführungsgängen, im Ductus Wirsungianus, aber auch in den kleineren Ausführungsgängen zerstreut ist eine ausgesprochene papillomatöse Wucherung des Epithels zu beobachten. In einzelnen Ausführungsgängen kann der Übergang des einschichtigen glatten Zylinderepithels in das papillöse Epithel gut beobachtet werden, in den letzteren sind die die Papillen bildenden Epithelzellen gestreckt, sie liegen etwas unordentlich nebeneinander und es sind auch Kernteilungsfiguren sichtbar (Abb. 5 und 6). Dessenungeachtet

sind die Zellen vollständig regelmäßig und die Epithelwucherung kann nicht als eine bösartige betrachtet werden. In einzelnen Ausführungsgängen füllen die Papillen und die von diesen losgelösten verschleimten Epithelzellen das Lumen sozusagen vollständig aus. Trotz der Papillenbildung sind die Ausführungsgänge nicht wesentlich erweitert. Stellenweise kommt auch eine adenomartige Wucherung der Ausführungsgänge vor. Die elastischen Fasern in der Wand der Ausführungsgänge sind gut erhalten.

Im zweiten Falle handelte es sich um eine 78 Jahre alte Frau, die mit der Diagnose: Carcinoma ductus hepatici, Ikterus auf der Prosektur des „Horthy Miklós“-Spitales reseziert wurde. Aus dem Sektionsprotokoll seien die folgenden Angaben

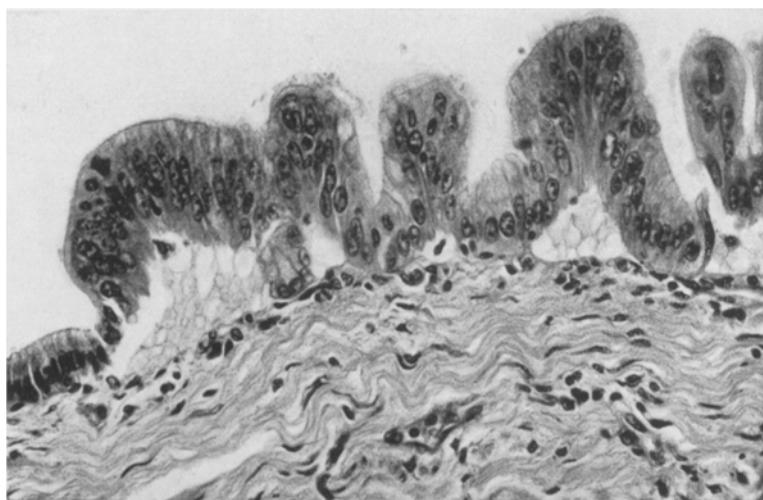


Abb. 6. Kernteilungsfiguren in den einzelnen Epithelzellen.

wiedergegeben: Carcinoma ductus hepatici cum stenosi, inde Icterus gravis. Infiltratio carcinomatosa hepatis. Pericholangitis fibrosa, praecipue in vicinitate portae hepatis. Calculus vesicae felleae magnitudinis ovis gallinae. Metastases carcinomatosa nodorum lymphaticorum periportalium.

Histologischer Befund. Das Parenchym der Bauchspeicheldrüse ist in hohem Grade atrophisch, seine Stelle wird hauptsächlich von einem Fettgewebe und an einzelnen Stellen, besonders im Kopfteil, von einem chronisch entzündlichen Bindegewebe eingenommen. Die Lymphgefäße des Bindegewebes sind sozusagen überall mit kleinere und größere Nester bildenden carcinomatösen Geschwulstzellen aus gefüllt. In den größeren Ausführungsgängen ist in der ganzen Bauchspeicheldrüse überall eine papillöse Wucherung des Epithels feststellbar. Die Epithelzellen weisen Zeichen einer gesteigerten Sekretion auf, im übrigen sind sie vollständig regelmäßig, in den größeren Ausführungsgängen entsprechen sie, was Gestalt an betrifft, Becherzellen.

Wollen wir unsere drei Fälle vergleichen, so sehen wir, daß es sich in mancher Beziehung um ähnliche Veränderungen, ähnliche Verhältnisse handelt. In allen drei Fällen handelte es sich um ältere Frauen, bei denen neben einer Erkrankung der Gallenblase die oben beschriebenen Ver-

änderungen der Bauchspeicheldrüse vorgefunden wurden. Obwohl im ersten Falle nur die Anwesenheit eines Steines in der Gallenblase auf eine Erkrankung der Gallenwege bzw. der Galle deutete, trat in den beiden letzteren deren schwere Veränderung als Todesursache in den Vordergrund. Zweifellos kann, wenigstens in den beiden letzteren Fällen, die Atrophie und chronische entzündliche Cirrhose der Bauchspeicheldrüse mit der Erkrankung der Gallenwege bzw. in einem Falle mit der Geschwulst-infiltration des Pankreas in Zusammenhang gebracht werden. Die Zerstörung des Parenchyms des Pankreas führte zur papillomatösen Wucherung des Epithels der Ausführungsgänge, in welcher vielleicht die regenerative Fähigkeit des Epithels zur Geltung kommen wollte, um das verlorene Parenchym auf diese Weise zu ersetzen. Selbstverständlich muß auch dem in der Nachbarschaft der Ausführungsgänge und in deren Wand ablaufenden entzündlichen Prozessen eine bedeutende Rolle zugeschrieben werden. Die regenerativen Bestrebungen kann ich mit dem zweiten Fall beweisen, in welchem in den Papillen unter den wuchernden Epithelzellen sehr viele in Teilung begriffene Zellen gefunden wurden, ohne daß diese Zellen ansonsten die geringsten Spuren einer Bösartigkeit aufgewiesen hätten. Als Regenerationsbestrebungen müssen auch die in den größeren und kleineren Ausführungsgängen ausgedehnt vorkommenden, wirklichen Becherzellen entsprechenden Zellen betrachtet werden, wie dies von *Kyrle, Herxheimer, Helly, Reitmann* und anderen betont wird. Nach *Gruber* sollen diese auch unter physiologischen Verhältnissen vorkommen. *Kup* nahm in einem seiner Fälle als Ursache der hochgradigen Lipomatose und der adenomartigen Wucherung der *Langerhans*-Inseln die papillomatöse Wucherung des Epithels der Ausführungsgänge an. Nach meiner Ansicht ist auch in diesem Falle die Epithelpapillomatose eine Folge der Atrophie der Bauchspeicheldrüse. *Nakamura* erwähnt zwei Fälle (beide waren Säuglinge) mit einer papillomatösen Wucherung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse. Er schließt einen entzündlichen Ursprung des Prozesses aus und hält die Veränderung für eine Entwicklungsstörung, für die Folge einer gesteigerten Wucherungsfähigkeit des Epithels der Ausführungsgänge. Es darf nicht vergessen werden, daß bei Neugeborenen eine entzündliche interstitielle Bindegewebszunahme in der Bauchspeicheldrüse — besonders in Begleitung einer kongenitalen Syphilis — nicht zu den großen Seltenheiten gehört.

Wir können in unserem Falle, wenn auch bei der Autopsie außer dem in der Gallenblase vorgefundenem Gallenstein schwerere Veränderungen der Gallenwege nicht beobachtet wurden, nicht ausschließen, daß diese bei der Hervorrufung der zweifellos schweren, sich auf die ganze Bauchspeicheldrüse erstreckenden, chronischeren, und akuteren entzündlichen Bindegewebszunahme eine Rolle gespielt haben möchten. Eine Folge der entzündlichen Cirrhose und der Zerstörung des Parenchyms ist die

in den Ausführungsgängen erscheinende Papillomatose, die gesteigerte Schleimabsonderung, durch welche die infolge der Bindegewebsschrumpfung entstandene Stauung in den Ausführungsgängen noch gesteigert wurde. Zur Steigerung der Stauung, zur Erweiterung der Ausführungsgänge hat in großem Maße auch die auf Grund der Papillomatose auftretende bösartige carcinomatöse Epithelwucherung beigetragen, eine Folgeerscheinung der Stauung war dann die in einzelnen Ausführungsgängen auftretende Plattenepithelmetaplasie, obwohl in deren Entstehung auch der Entzündung eine bedeutende Rolle zugeschrieben werden muß. Ebenso spielt nach meiner Auffassung in dem Einsetzen der papillomatösen Epithelwucherung neben den Regenerationsbestrebungen auch die Entzündung als Reiz eine Rolle. Zu einer ähnlichen Feststellung gelangten in der Frage der Epithelmetaplasie *Priesel, Baló und Ballon, Kawamura, Nunokawa, Askanazy, Herxheimer, Scholtz* und andere auf Grund ausgedehnter Untersuchungen.

Außer den erwähnten hatte die Entzündung in unserem Falle noch eine wichtige Folge. Namentlich schädigte die auf die Umgebung übergehende Entzündung der Bauchspeicheldrüse die Wände der Arteria pancreatico-duodenalis anterior wie auch jene der Vena mesenterica superior und verursachte dortselbst die Entstehung eines Thrombus und dessen bindegewebige Organisation. Als eine Folge der entzündlichen Zerstörung der Gefäßwand trat eine aneurysmenartige Vorwölbung und schließlich ein Riß der Gefäßwand auf. Auch dieser Vorgang wurde begünstigt, an dessen Entstehung wirkte die Erweiterung der Ausführungsgänge, die die infolge des Druckes mit der vernarbten Pankreassubstanz zusammengewachsene Gefäßwand immer mehr und mehr verdünnte, aktiv mit. Der geschwulstartigen Wucherung möchte ich in dem Zerreißen der Gefäßwand nur eine geringe unmittelbare Rolle zugesprechen, da die Epithelwucherung auch an anderen Stellen nur gegen das Lumen der Ausführungsgänge erfolgte und ich nirgends beobachten konnte, daß sie sich nach einem Durchbruch der Tunica propria auf die umgebenden Gewebe erstreckt hätte. Die in das Parenchym der Bauchspeicheldrüse und durch dasselbe hindurch in den Ausführungsgang erfolgte Blutung steigerte einerseits wieder die vorhandenen vernarbenden Veränderungen und die Stauungsscheinungen, andererseits führte sie infolge des durch den Ductus Wirsungianus und durch den Darmtrakt erfolgenden ständigen hochgradigen Blutverlustes zum Tode der Kranken.

Schließlich muß ich mich noch mit der Frage der Glykosurie beschäftigen. Leider wurde bei der Kranken keine Blutzuckerbestimmung vorgenommen und deshalb kann nur mit Rückschlüssen, unter Beachtung der Gewebsveränderungen des Pankreas gefolgert werden, ob es sich um eine einfache Glykosurie oder um einen wirklichen Diabetes mellitus gehandelt hat. Ich möchte mich an dieser Stelle nicht mit der sehr umfangreichen Literatur der Entstehung des Diabetes mellitus und der

dabei gefundenen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse befassen und verweise deshalb nur auf die Untersuchungen von *Ssobelew, Gutmann, Sauerbeck, Albrecht, Karakaschoff, Anschitz, Massaglia* u. a., die in Fällen von Diabetes mellitus häufig solche Veränderungen fanden, wie sie auch in meinem Falle vorgekommen sind. Es sind hier in erster Linie die mit einer Zunahme des Bindegewebes verbundene Zerstörung des Parenchyms, die Verminderung der *Langerhans*-Inseln, deren Sklerose, entzündliche Veränderungen jene Faktoren, die die Annahme eines Diabetes mellitus rechtfertigen. Ich bin mir dessen bewußt, daß diese Veränderungen auch ohne einem Diabetes mellitus vorhanden sein können, ebenso wie sie auch in Fällen von Diabetes mellitus fehlen können; mit dem Gesagten möchte ich nur beweisen, daß der pathologisch-anatomische und der histologische Befund die Annahme eines Diabetes mellitus — trotz fehlender Blutzuckerbestimmung — doch begründet und rechtfertigt.

Zusammenfassung.

Eine 70jährige Frau ist infolge einer Arrosion der Arteria pancreatico-duodenalis anterior in der Richtung des Parenchyms der Bauchspeicheldrüse durch den erweiterten Ausführungsgang des Pankreas verblutet. Es wurde neben einer Cirrhose und einer akuten entzündlichen Infiltration eine Vermehrung der Ausführungsgänge, eine ausgedehnte papillomatöse Umwandlung deren Epithels und eine aus den Papillen ausgehende, in sehr zahlreichen Ausführungsgängen vorhandene diffuse, allem Anschein nach multizentrische carcinomatöse Epithelzellwucherung vorgefunden. Die Entzündung erstreckte sich auch auf die Gefäßwand, verursachte deren aneurysmenartige Hervorwölbung, die dann in den infolge der papillomatösen, geschwulstartigen Zellwucherung erweiterten Ausführungsgang perforierte. Die Entzündung, die Bindegewebzunahme, die papilläre und geschwulstartige Wucherung des Epithels und die Blutung haben als Circulus vitiosus zu einer ständig zunehmenden Sekretstauung und dadurch zu einer immer ausgedehnteren Zerstörung des Parenchyms geführt. Folgen der Entzündung und der Sekretstauung waren auch die Wucherung der Ausführungsgänge, sowie die in denselben beobachtete Plattenepithelmetaplasie. Mit der Zerstörung und der Sklerose des Parenchyms der Bauchspeicheldrüse und der *Langerhans*-Inseln, sowie der bei der Kranken gefundenen Glykosurie ist die pathologische Möglichkeit der Annahme eines Diabetes mellitus gegeben.

Literaturverzeichnis.

Albrecht: Erg. Path. 15, 2 783 (1911). — *Anschutz*: Dtsch. Arch. klin. Med. 62, 411 (1899). — *Askanazy*: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 49, 75 (1919). — *Baló* and *Bollon*: Surg. etc. 1 (1929). — Arch. of Path. 7, 27 (1929). — *Beitzke*: Berl.

klin. Wschr. **1908** *II*, 1381. — *Cash*: Brit. med. J. **1**, 132 (1888). — *Christeller*: Arch. Verdagskrkh. **37**, 249 (1926). — *Gruber*: Pathologie der Bauchspeicheldrüse. *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5/2, S. 211. Berlin: Julius Springer 1929. — *Gutmann*: Virchows Arch. **172**, 493 (1903); **177**, Suppl., 1 (1904). — *Helly*: Arch. mikrosk. Anat. **52**, 773 (1898); **67**, 124 (1905). — Virchows Arch. **261**, 68 (1926). — *Herxheimer*: Virchows Arch. **183**, 228 (1906). — *Pankreas*. Handbuch der inneren Sekretion von *M. Hirsch*, Bd. 1, S. 25. 1926. — *Huber*: Dtsch. Arch. klin. Med. **15**, 455 (1875). — *Karakascheff*: Dtsch. Arch. klin. Med. **82**, 60 (1905). — *Kaufmann*: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 1, S. 966. Berlin u. Leipzig: Walter de Gruyter et Co. 1931. — *Kawamura*: Virchows Arch. **203**, 420 (1911). — *Klotz*: J. med. Res. **37**, 1 (1917). — *Kup*: Endokrinol. **6**, 102 (1930). — *Kyrle*: Arch. mikrosk. Anat. **72**, 141 (1908). — *Massaglia*: Frankf. Z. Path. **16**, 216 (1915). — *Nakamura*: Virchows Arch. **253**, 286 (1924). — *Nunukowa*: Zit. nach *Kawamura*. — *Orth*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 99. Berlin: August Hirschwald 1887. — *Priesel*: Frankf. Z. Path. **26**, 453 (1922). — *Reitmann*: Z. Heilk., Abt. path. Anat. **26**, 1 (1905). — Z. Heilk. **26**, 6 (1905). — *Reuß*: Pathologie des Neugeborenen. *Halban-Seitz*: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 8/2, S. 742. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1927. — *Sauerbeck*: Virchows Arch. **177**, Suppl., 128 (1904). — *Schminke*: Handbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie des Kindesalters von *Brünning* und *Schwalbe*, Bd. 2/3, S. 1281. 1924. — *Scholtz*: Virchows Arch. **247**, 467 (1924). — *Schultze*: Beitr. path. Anat. **38**, 374 (1905). — *Seitz*: Z. klin. Med. **20**, 203, 311 (1892). — *Ssobolew*: Virchows Arch. **168**, 91 (1902). — Beitr. path. Anat. **47**, 399 (1910). — *Truchart*: Verh. Verslg dtsch. Naturforsch. Stuttgart **1906**. — *Versé*: Münch. med. Wschr. **1905** *II*, 1890. — *Zenker*: Dtsch. Z. prakt. Med. **1874**, 351. — Berl. klin. Wschr. **1874** *I*, 611.