

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Wiener Universität [Direktor: Prof. Dr. H. Chiari] und dem Institut für Pathologische Anatomie und Histologie der Franz Joseph-Universität in Szeged-Ungarn [Direktor: Prof. Dr. J. v. Baló].)

Die Basalzellenmetaplasie der Ausführungsgänge des Pankreas.

Von
Béla Korpássy.

Mit 5 Abbildungen im Text und 2 Tabellen.

(Eingegangen am 20. Oktober 1938.)

Einleitung.

Krompecher war der Ansicht, daß Basalzellenmetaplasien in den verschiedenen Drüsenorganen ihre Entstehung lokalen und allgemeinen Ursachen verdanken können. Eine lokale Ursache wäre z. B. das Toxin, das durch entzündungserregende Bakterien erzeugt wird. Die Feststellung *Askanazys*, daß infolge der Influenza nicht selten in den Luftwegen Basalzellenmetaplasien entstehen, würde auf diese Weise eine Erklärung finden. In neuerer Zeit gewinnt die Auffassung, daß auch den allgemeinen Ursachen eine nicht geringe Bedeutung zukomme, immer mehr an Anhängern. Man konnte feststellen, daß sich durch die Verabreichung östrogenen Stoffe in verschiedenen Organen der Versuchstiere Veränderungen hervorrufen lassen, die der Basalzellenmetaplasie entsprechen. Diese Erscheinung kann man sich nicht anders erklären, als daß die verabreichten östrogenen Stoffe durch gewisse Drüsen ausgeschieden werden und an der Stelle ihrer Ausscheidung die Epithelwucherung anregen. Durch den Vergleich der histologischen Befunde an menschlichen Organen mit den Ergebnissen der Tierversuche kann man der Klärung der Entstehung der Basalzellenmetaplasie einen großen Schritt näher kommen.

Die hier beschriebenen Untersuchungen haben das Vorkommen der Basalzellenmetaplasien in den Ausführungsgängen der Bauchspeicheldrüse zum Gegenstand.

Das einschichtige Zylinderepithel der Ausführungsgänge der menschlichen Bauchspeicheldrüse, das in den feineren Ästen immer niedriger wird, beginnt nicht selten zu wuchern. Falls der ursprüngliche Zylinderepitheltypus bestehen bleibt, hat dies zur Folge, daß sich die kleineren Ausführungsgänge adenomartig vermehren und daß in den größeren papillöse Gebilde entstehen. Manchmal kann man auch echtes, mehrschichtiges — mitunter sogar verhornendes — Epithel antreffen, das in kleineren oder größeren Inseln angeordnet ist oder aber einzelne Kanälchen vollkommen auskleidet. Die Histogenese dieser metaplastischen Wucherungen wurde durch die Untersuchungsergebnisse von

Krompecher geklärt; heute wird allgemein der Auffassung beigestimmt, daß es sich bei diesen Metaplasien eigentlich um die Wucherung und die ortsfremd gerichtete Differenzierung der pluripotenten Basalzellen des Zylinderepithels handle, die unter den Zylinderepithelzellen unregelmäßig verstreut sind und nur selten eine zusammenhängende Basalschicht bilden.

Nunokawa fand (1906) in den Ausführungsgängen des Pankreas eines an Leber- und Pankreasklonorchiasie erkrankten 24jährigen Mannes geschichtetes Plattenepithel. Seiner Meinung nach war durch die Reizwirkung der Parasiten im Epithel eine proliferative Entzündung entstanden, die schließlich zur metaplastischen Wucherung führte. Je ein ähnlicher Fall wurde auch durch *Nakamura* und *Kawamura* beschrieben.

Herzheimer fand in den Ausführungsgängen einer sonst normalen Bauchspeicheldrüse in das Lumen hineinragende Plattenepithelinseln und sah in dieser Erscheinung den Ausdruck der Heteroplasie. *Oberling* konnte in 3 Fällen von chronischer Pankreatitis bei über 50 Jahre alten Individuen Epithelmetaplasien beobachten. *Gruber* denkt an einen Parallelismus zwischen dem Auftreten des mehrschichtigen Epithels im Pankreas und Entwicklungsstörungen; seiner Ansicht nach handle es sich offenbar um Fehldifferenzierungen, die auch angeboren sein können.

Priesel untersuchte (1922) 140 Bauchspeicheldrüsen systematisch und fand unter diesen 13mal — das sind nahezu 10% — Epithelmetaplasien in den Ausführungsgängen. Da es sich in diesen 13 Fällen 9mal um Individuen über 60 Jahre handelte, glaubt er, daß diese epithelialen Wucherungen als vorzugsweise dem Senium eigentümlich aufzufassen seien. *Priesel* nimmt an, daß in den Ausführungsgängen des Pankreas gewisse Indifferenzonen bestehen, deren Epithel imstande ist, sich auf dem Wege der weiteren Differenzierung — im Sinne einer Prosoplasie — in mehrschichtiges oder auch in Pflasterepithel zu verwandeln. *Baló* und *Ballon* fanden unter 160 Fällen 14mal (8,75%) basalzellige Metaplasien in den Ausführungsgängen des Pankreas. In $\frac{5}{7}$ ihrer Fälle bestand Ikterus oder Cholelithiasis und als Folge derselben Retention des Pankreassekrets oder ascendierende Infektion. Alle diese Veränderungen spielen in der Ätiologie der metaplastischen Wucherungen die Rolle von örtlichen Faktoren. In $\frac{2}{7}$ der Fälle denken die Verfasser an allgemeine auslösende Ursachen, da hier keine örtlichen Faktoren der Metaplasie vorliegen. *Baló* und *Ballon* befaßten sich auch eingehend mit den Folgen der basalzelligen Metaplasie; demnach soll es zu folgenden Veränderungen kommen können: Erweiterung der Endstücke, Cystenbildung, fokale Nekrosen, Lipomatose, Hypertrophie und schließlich Adenom der *Langerhansschen* Inseln. *Gerlei* fand in den Bauchspeicheldrüsen von 30 Herzkranken 7mal (23,33%) Epithelmetaplasien und führt diese verhältnismäßig hohe Zahl auf die bei Herzleidenden auch im Pankreas häufig bestehende Sekretstauung zurück.

Neuerdings wurden Untersuchungen über diesen Gegenstand durch *Yotujnagi* ausgeführt. Dieser Forscher fertigte aus dem Caput, dem Korpus und der Cauda von 50 Bauchspeicheldrüsen Reihenschnitte an und fand in 64% sämtlicher Fälle Epithelmetaplasien. Nach seinen Befunden kommt die Epithelmetaplasie in der Jugend selten vor, sie ist am häufigsten im 3. und 4. Jahrzehnt, um im höheren Alter an Häufigkeit abermals abzunehmen.

Ergebnisse.

Untersuchungsmaterial. Wir verarbeiteten insgesamt rund 500 — wahllos gesammelte — Bauchspeicheldrüsen histologisch. Von diesen gelangten 230 im Pathologisch-Anatomischen Institut der Wiener

Universität, 270 im Institut für Pathologische Anatomie und Histologie der Universität in Szeged zur Verarbeitung. In der Hälfte unserer Fälle wurde aus dem Caput, dem Korpus und der Cauda des Pankreas je eine Scheibe, in der anderen Hälfte der Fälle wurden aus denselben Teilen je zwei Scheiben herausgeschnitten und histologisch verarbeitet. Im allgemeinen mußten wir uns damit begnügen, aus jeder Scheibe mehrere Schnitte in verschiedenen Schichten anzufertigen, in zweifelhaften Fällen mußten jedoch Reihenschnitte angefertigt werden, um die

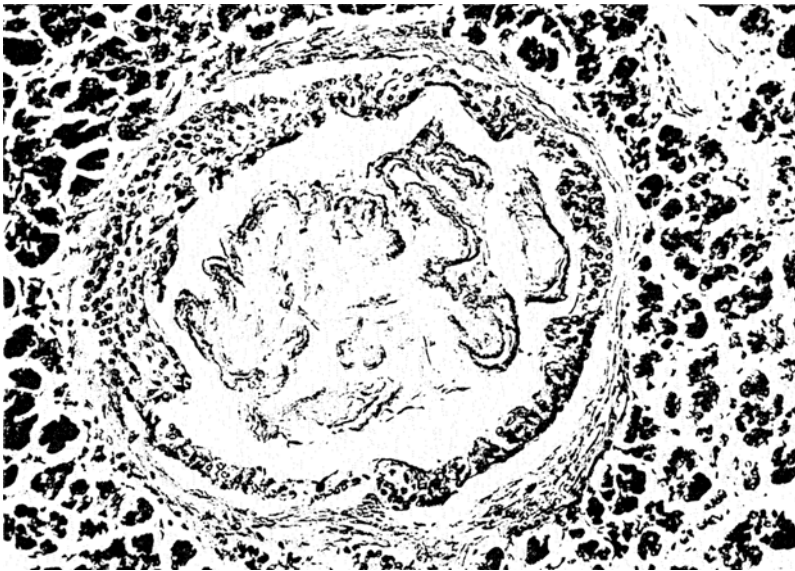


Abb. 1. Mehrschichtiges Epithel in einer kleinen Cyste. 55jährige Frau (Bj. 118'38).

falsche Mehrschichtigkeit des Epithels von der basalzelligen Metaplasie zu unterscheiden.

Histologischer Teil. Die basalzellige Metaplasie konnten wir meist in den kleinen und mittleren Ausführungsgängen des Pankreas antreffen. In selteneren Fällen bildete das mehrschichtige Epithel die Auskleidung von Cysten, die mit einem mittels Eosin schwach rötlich färbbaren Detritus gefüllt waren (Abb. 1). In $\frac{2}{3}$ unserer Fälle war die Epithelmetaplasie auch an mehreren Stellen des Pankreas zu finden. Die Wucherungen bildeten oft aus mehrreihigem Epithel bestehende kleinere Inseln, wobei polsterartige Epithelverdickungen oder in das Lumen der Kanälchen hineinragende, kleinere oder größere Epithelknospen entstanden (Abb. 2). Durch diese Knospen wird das Lumen der kleineren Ausführungsgänge nicht selten beträchtlich verengt. In der Mehrzahl unserer Fälle wurde ein großer Teil des Umfangs

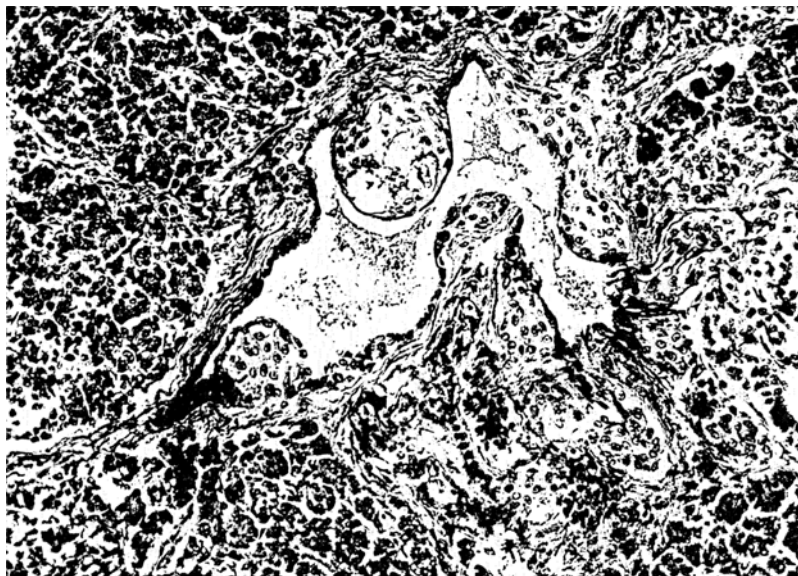


Abb. 2. In das Lumen eines Kanälchens hineinragende Epithelknospen. 30jährige Frau (Bl. 28/38).

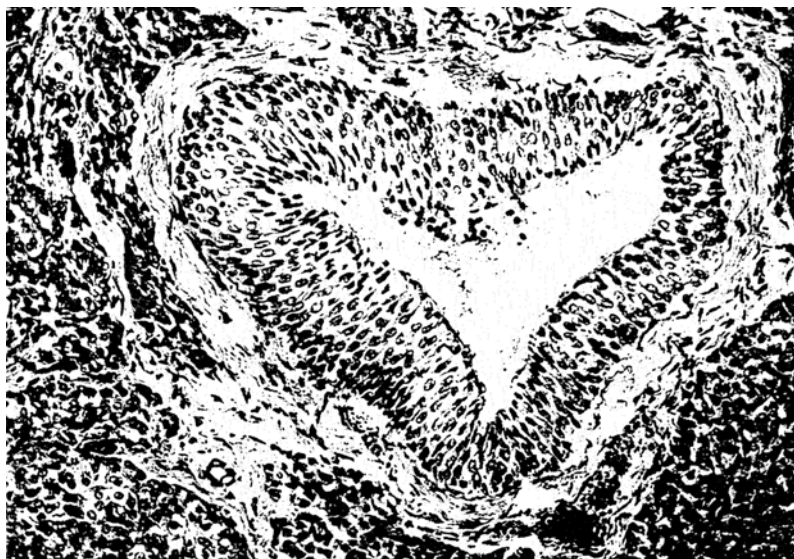


Abb. 3. Den ganzen Umfang eines Ausführungsganges auskleidendes mehrschichtiges Epithel. 75jähriger Mann (Rp. 624/37).

mitunter auch der ganze Umfang der Ausführungsgänge durch das mehrschichtige Epithel ausgekleidet (Abb. 3). Viel seltener kam es —

meist bei ganz kleinen Ausführungsgängen — dazu, daß das Lumen durch das wuchernde Epithel zur Gänze ausgefüllt war; es entstanden dann Gebilde, die den Eindruck dichter Zellhaufen machten (Abb. 4). Oft wurde die Verlegung des Lumens der Kanälchen durch derartige metaplastische Wucherungen in der Nachbarschaft größerer oder kleinerer Cysten gefunden. *Priesel* ist es durch Reihenschnitte gelungen nachzuweisen, daß die Cysten hinter der basalzelligen Metaplasie infolge von Sekretstauung entstehen.

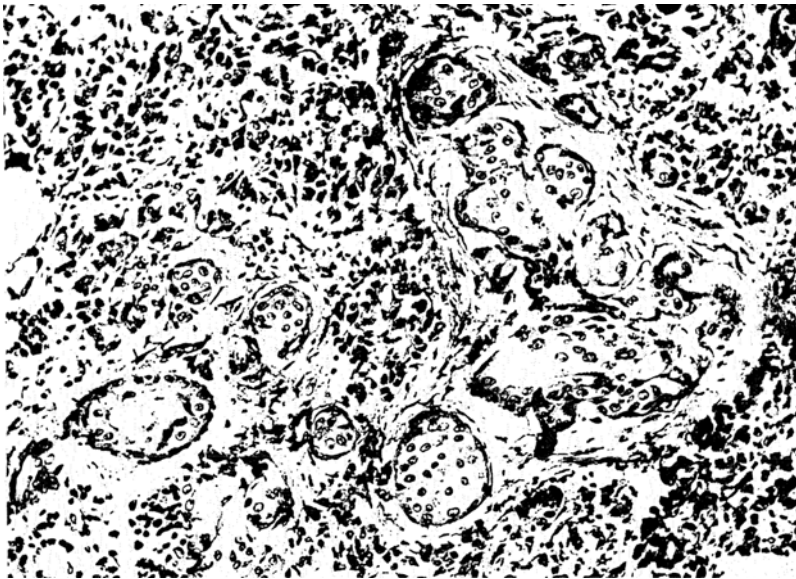


Abb. 4. Mit wucherndem Epithel zur Gänze ausgefüllte kleine Ausführungsgänge. 29jährige Frau (Bj. 338/38).

In unseren Fällen bildete das wuchernde Epithel im allgemeinen 3—5 Zellreihen, ausnahmsweise fanden sich jedoch auch aus 10—12 Reihen bestehende Epithelverdickungen (Abb. 5), wobei das stark verengte Kanallumen durch das wuchernde Epithel mantelförmig umhüllt war. Die unterste Reihe dieser epithelialen Wucherungen wurde meist durch zylinderförmige Zellen gebildet, die Zellen der mittleren Reihen zeigten mehr rundliche, kurzspindelige oder polygonale Form, während die oberste, das Lumen unmittelbar auskleidende Zellreihe nicht selten aus vollkommen abgeflachten Zellen bestand. Manchmal wurde die oberste Reihe des mehrschichtigen Epithels nicht durch flache, sondern durch Zylinderepithelzellen gebildet, was offenbar als Überrest der ursprünglichen Auskleidung mit Zylinderepithel aufzufassen ist. Obwohl die Ähnlichkeit zwischen diesem mehrschichtigen Epithel und dem mehrschichtigen Pflasterepithel — insbesondere in jenen Fälle, wo die

Kanälchen vollkommen mit gequollenen Epithelzellen gefüllt waren — nicht selten recht ausgeprägt erschien, war dennoch in keinem Falle eine echte Verhornung zu beobachten und auch die Bildung von intercellulären Brücken kam bloß selten und angedeutet vor.

Unter Berücksichtigung der cytologischen Eigenschaften der metaplastischen Epithelwucherungen unterscheidet *Yotuyanagi* vier Typen: für den Typus I ist die Vermehrung der jungen Epithelzellen embryonalen Charakters, für den Typus II die Anordnung der Zylinderepithelzellen in mehreren Schichten, für den Typus III sind die Stachelzellen

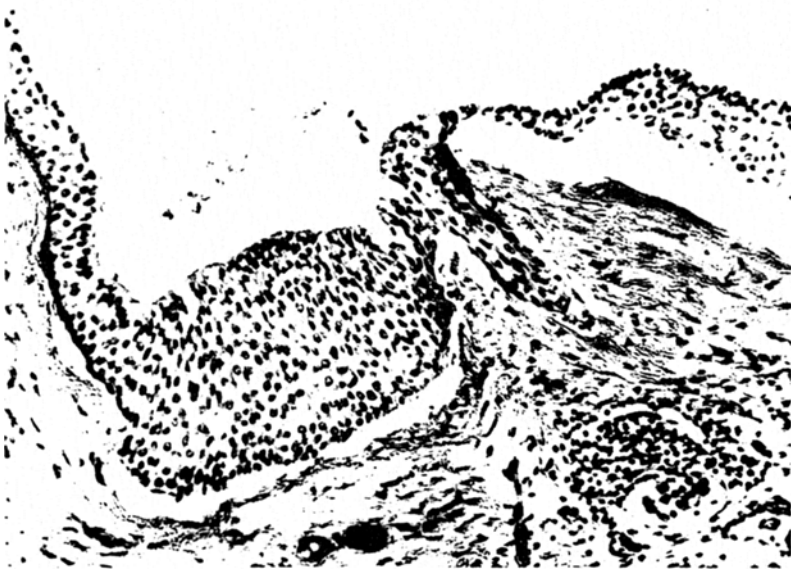


Abb. 5. Starke Epithelverdickung. Ein Teil der Wand einer Cyste. 72jährige Frau (Rp. 1144/36).

und für den Typus IV die Bildung bzw. Vermehrung der abgeflachten Zellen bezeichnend. Diese Einteilung ist etwas willkürlich, denn es bestehen zwischen den einzelnen Typen fließende Übergänge, so daß es sich zweifellos um verschiedene Entwicklungsstadien desselben Vorganges (der basalzelligen Wucherung) handelt, wie dies auch *Yotuyanagi* hervorhebt.

Wir fanden in insgesamt 58 Fällen die basalzellige Metaplasie in den Ausführungsgängen des Pankreas. In 28 Fällen sahen wir eine starke *Vermehrung* der *Ausführungsgänge*, wobei die dicht nebeneinander liegenden, kleinen Kanälchen adenomartige Haufen bildeten. Bei derartigen, adenomartigen Wucherungen der Kanälchen werden diese durch einschichtiges Zylinderepithel ausgekleidet; die Zylinderepithelzellen

zeigen dabei oft schwere schleimige Entartung. Neben der adenomatösen Wucherung der Kanälchen fanden sich als Ausdruck der lebhafteren Epithelproliferation in einem Teile unserer Fälle auch papillöse Erhöhungen in den Ausführungsgängen mittlerer Größe. Wenn wir bei unseren Berechnungen nur die mehr als 40 Jahre alten Individuen beachten, dann zeigt sich, daß sich unter den 53 Fällen von Epithelmetaplasie 13mal (das sind 25%) zugleich auch adenomatöse bzw. papilläre Wucherungen vorfanden, während unter den 277, im Sinne der Epithelmetaplasie negativen Fällen diese Veränderungen bloß 15mal (das sind rund 5%) vorkamen. Durch dieses Ergebnis wird die Ansicht *Priesels* bestätigt, wonach die Epithelmetaplasie mit der Kanälchenwucherung histogenetisch innig zusammenhänge.

Für den Zusammenhang zwischen der basalzelligen Metaplasie der Pankreasausführungsgänge und der Cystenbildung spricht der Umstand, daß sich unter den 53 Fällen mit Metaplasie (bloß die Individuen über 40 gerechnet) 20mal (37,7%) unter den metaplasiefreien 277 Fällen jedoch insgesamt bloß 21mal (7,5%) Cysten fanden. Die Cysten waren im allgemeinen klein, meist waren sie durch eine Reihe abgeflachter Zellen und nur in selteneren Fällen durch mehrschichtiges, metaplastisches Epithel ausgekleidet.

Unter unseren 500 untersuchten Fällen fanden wir 4mal Adenome der *Langerhansschen* Inseln. Es handelt sich um folgende 4 Fälle:

Prot.-Nr.	Lebensalter	Diagnose	Größe des Adenoms
Rp. 1144/36	72	Vitium cord., Cholelith.	2 × 1 mm
Rp. 515/37	73	Carcinoma cocci	1 × 1 mm
Rp. 620/37	10	Diphtherie	3 × 2 mm
Bj. 189/38	60	Ulc. duod. perfor.	4 × 3 mm

In allen 4 Fällen handelte es sich um Inselzellenadenome, die durch eine Bindegewebskapsel gegen die Umgebung scharf abgegrenzt waren. Die Struktur der einzelnen Adenome läßt zwar einen gewissen Unterschied untereinander erkennen, ihr Bau erinnert aber in hohem Grade an jenen der *Langerhansschen* Inseln und auch die Zellelemente entsprechen jenen der Inseln. Bei dem ersten der 4 erwähnten Inselzellenadenome (72 Jahre alte Frau) konnten wir auch die basalzellige Metaplasie nachweisen. Von diesen Fällen abgesehen ist bloß die mäßige Hyperplasie der *Langerhansschen* Inseln in einigen unserer Fälle mit Metaplasie zu erwähnen. *Yotuyanagi* konnte im Zusammenhang mit der basalzelligen Metaplasie nicht selten die Inselzellenneubildung beobachten.

Statistischer Teil. Wie schon erwähnt, fand sich die basalzellige Metaplasie unter unseren 500 untersuchten Fällen 58mal, das sind 11,60%. Untersucht man die Häufigkeit der Epithelmetaplasien in bezug

auf die verschiedenen Lebensalter, dann gelangt man zu erwähnenswerten Ergebnissen. Unter unseren Fällen gibt es vom einige Tage alten Säugling bis zu den ältesten Greisen Fälle jeder Altersstufe. Die Zahl der von uns untersuchten Neugeborenen und Säuglinge unter 1 Jahr ist recht groß, wir konnten aber weder bei diesen noch bei den Kindern dieser Untersuchungsreihe eine Epithelmetaplasie in der Bauchspeicheldrüse nachweisen, obwohl wir z. B. die Metaplasie des Bronchusepithels wiederholt im Kindesalter antrafen. Von anderer Seite (*Gruber, Yotunagi*) wird als Ausnahme das Vorkommen von Metaplasien in den Pankreasausführungsgängen Neugeborener erwähnt, wir konnten jedoch im ersten Lebensdezennium derartige Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse in keinem unserer hier erwähnten Fälle antreffen. Unser jüngster Fall, bei dem sich im Pankreas die basalzellige Epithelwucherung vorgefunden hatte, betraf einen an Nephritis verstorbenen 18jährigen jungen Mann. Die geringste Zahl der Fälle fanden wir im 2. und 3. Lebensjahrzehnt, unter diesen wie unter den 30—39jährigen trat die Epithelmetaplasie mit nahezu derselben Häufigkeit (3—4%) auf. In den späteren Lebensjahrzehnten zeigt die Häufigkeit des Auftretens der Epithelmetaplasie ein stetes Zunehmen, um die größte relative Häufigkeit in der Gruppe der Fälle über 70 Jahre (28,57%) zu erreichen (Tabelle 1).

Tabelle 1. Das Vorkommen der Basalzellenmetaplasie des Pankreas in verschiedenen Lebensaltern.

Lebensalter	Zahl der untersuchten Fälle	Fälle mit Metaplasie	%	Prozentziffer für ges. positive Fälle
0—9	51	—	—	0
10—19	24	1	4,16	1,72
20—29	28	1	3,57	1,72
30—39	67	3	4,47	5,17
40—49	80	5	6,25	8,62
50—59	94	12	12,76	20,68
60—69	79	14	17,72	24,13
70—	77	22	28,57	37,93
Gesamtzahl	500	58	11,60	

Auf Tabelle 1 sind die Prozentziffern auch auf alle positiven Fälle bezogen angeführt. Diese ließen ebenfalls ein mit dem Lebensalter im geraden Verhältnis stehendes Ansteigen der Werte erkennen. Zu erwähnen ist, daß $\frac{2}{3}$ unserer sämtlichen Fälle mit Metaplasie das 60. Lebensjahr, $\frac{3}{7}$ sogar das 70. Lebensjahr überschritten hatten.

Die erhaltenen Prozentziffern sind natürlich nur auf Grund der Berechnung der mittleren Fehler bzw. der erlaubten Schwankungen zu verwerthen¹. Um größere Zahlenwerte zu erreichen, wurden die Fälle

¹ Siehe Korpássy: Virchows Arch. 299, 793 (1937).

der Altersgruppen 0—29, 30—49 bzw. 50—69 zu je einer Gruppe vereint (s. Tabelle 2). Unter Berücksichtigung der erlaubten Schwankungen darf man mit Sicherheit behaupten, daß die Basalzellenmetaplasie der Pankreasausführungsgänge bei Individuen, die das 70. Lebensjahr überschritten haben, häufiger vorkommt als bei Individuen die das 50. Lebensjahr noch nicht erreicht haben und mit derselben mathematischen Sicherheit darf man behaupten, daß diese Veränderung bei Individuen über 50 häufiger anzutreffen ist als bei solchen unter 30 Jahren.

Tabelle 2. Das Vorkommen der Basalzellenmetaplasie des Pankreas mit Berücksichtigung der mittleren Fehler und erlaubten Schwankungen.

Lebensalter	Zahl der untersuchten Fälle	Fälle mit Metaplasie	% p	Mittlerer Fehler m	Erlaubte Schwankungen $p \pm 3 m$
0—29	103	2	1,94	1,35	0—5,99
30—49	147	8	5,44	1,86	0—11,02
50—69	173	26	15,02	2,71	6,80—23,15
70—	77	22	28,57	5,14	13,15—43,99

Was die Verteilung auf die Geschlechter anlangt, so fand sich unter den 283 Männern unseres Materials diese Veränderung des Pankreas in 13,4%, unter den 217 Frauen in 9,2%. Demnach scheint das Geschlecht bei dem Auftreten der Metaplasie keine besondere Rolle zu spielen. Ein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigt sich jedoch in bezug auf die Häufigkeit der Metaplasie, wenn man zugleich auch das Lebensalter beachtet. Während nämlich die Ziffern bis zum vollendeten 59. Lebensjahr — in bezug auf das Geschlecht — keinen nennenswerten Unterschied erkennen lassen, tritt dieser vom 60. Lebensjahre aufwärts deutlich in Erscheinung, da dann die basalzellige Metaplasie bei Männern in 28,26%, bei Frauen hingegen bloß in 15,62% vorkommt.

In Anbetracht des großen Unterschiedes, der in bezug auf die Häufigkeit der Basalzellenmetaplasie zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Verfassern besteht (*Yotuyanagi*, Japan 64%; *Priesel*, Wien 10%; *Baló* und *Ballon*, Budapest 8,75%), muß man sich auch fragen, ob nicht etwa auch geographisch bedingte Unterschiede in Betracht kommen. Um der Klärung dieser Frage näher zu kommen, untersuchten wir, ob sich diesbezüglich zwischen unseren aus Wien und unseren aus Szeged stammenden Fällen ein Unterschied ergebe. Unter den 230 Wiener Fällen war die Metaplasie 32mal (13,91%) und unter 270 Szegeder Fällen 26mal (9,62%) zu finden. Dieser Unterschied dürfte jedoch unseres Erachtens darauf zurückzuführen sein, daß sich unter dem Wiener Material mehr ältere, unter dem Szegeder Material mehr jüngere Individuen befanden.

Wir forschten ferner der Frage nach, ob sich unter den Obduktionsbefunden unserer Metaplasiefälle Veränderungen finden, die wiederholt anzutreffen sind und somit etwa als ätiologisch verwertbare Faktoren in Betracht kämen. Wie eingangs erwähnt, wird bei dem Zustandekommen der Basalzellenmetaplasie der Sekretstauung des Pankreas von mehreren Verfassern eine wichtige Rolle beigemessen. Unter den häufigsten Ursachen der Sekretstauung im Pankreas sind zu nennen: Katarrh im Duodenum, Gallensteinleiden, Tumoren und schließlich kann auch die Knickung einzelner Ausführungsgänge eine Sekretstauung herbeiführen. Wir wollen nun untersuchen, wie oft die genannten Veränderungen in unserem Material vorkommen und in welchem zahlenmäßigen Verhältnis sie zu den Metaplasien in den Ausführungsgängen des Pankreas stehen.

Unter unseren 500 Fällen fand sich 65mal ein infolge eines Herzleidens oder aus anderer Ursache bestehender Stauungskatarrh im Duodenum. 67mal bestand Gallensteinleiden und 102mal fanden wir Lipomatose des Pankreas verschiedenen — meist leichten — Grades. Da unsere Metaplasiefälle zu 90% Individuen betrafen, die das 40. Lebensjahr schon überschritten hatten, möchten wir nur die bei diesen Individuen gefundenen Ergebnisse erwähnen. Aus den berechneten Verhältniswerten geht hervor, daß sich unter den Metaplasiefällen nahezu ebensoviel Herzranke befanden wie unter den — im Sinne der Metaplasie — negativen Fällen. Die Gallensteinkrankheit war unter unseren Fällen bei den metaplasiefreien etwas häufiger anzutreffen als bei den Fällen mit Metaplasie. Die Lipomatose des Pankreas fand sich bei Metaplasiefällen in 35,84%, bei den metaplasiefreien Individuen in 27,07%. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten wir bei der Umkehrung der Berechnung, d. h. wenn wir untersuchten, wie oft unter Herzranke, Gallensteinkranke und Fällen von Pankreaslipomatose im Vergleich zu den Individuen, die frei von diesen Veränderungen waren, die Basalzellenmetaplasie des Pankreas zu finden war. Wir nehmen wieder nur die Fälle, die das 40. Lebensjahr überschritten hatten und dabei ergeben sich für die Häufigkeit der Metaplasie folgende Prozentziffern: Herzranke 16,66%, nicht Herzranke 15,95%; Gallensteinkranke 11,66%, nicht Gallensteinkranke 17,00%; Lipomatose 20,2%, keine Pankreaslipomatose 14,4%.

Bei der Durchsicht der hier nicht wiedergegebenen tabellarischen Zusammenstellung der Gesamtfälle fällt auf, daß sich bei unseren Metaplasiefällen bei der Obduktion sehr oft ein aus den verschiedensten Organen hervorgegangenes Carcinom vorfand. Es erschien uns daher angezeigt, unsere Fälle auch in bezug auf die Häufigkeit des Carcinoms zu gruppieren. Unter den 500 Fällen fanden sich 96 mit Krebs behaftete Individuen. Nach unseren Ergebnissen scheint das gleichzeitige Auftreten der Metaplasie und des Carcinoms häufiger vorzukommen: in

der Altersgruppe 40—59 waren unter 17 Metaplasiefällen 8 carcinomatös (das sind 47,05 %), während unter 157 metaplasiefreien Fällen derselben Altersgruppe der Krebs 40mal vorkam (25,47 %). Die Bestimmung der Werte nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung (s. *Korpássy* a. a. O.) zeigte, daß der Unterschied zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter ist (offenbar wegen Kleinheit des Materials). Man darf demnach nur mit Wahrscheinlichkeit behaupten, daß es unter den Metaplasiefällen mehr Carcinome gibt als unter den metaplasiefreien. Zu demselben Ergebnis gelangt man, wenn man die Verteilung der Basalzellenmetaplasie zwischen carcinomatösen und nichtcarcinomatösen Individuen berechnen will.

Das Verhältnis der Basalzellenmetaplasie zum Krebs.

Den Zusammenhang zwischen der Basalzellenmetaplasie und dem Carcinom kann man sich auf zweierlei Weise vorstellen. Die eine Möglichkeit wäre, daß sich aus der Metaplasie ein Carcinom entwickle. *Krompecher* hielt die Wucherung der Basalzellen für den Vorläufer des Carcinoms. *Herzheimer* hält die Metaplasie in den Ausführungsgängen des Pankreas für eine Heteroplasie, was seines Erachtens den Ausgangspunkt des in der Bauchspeicheldrüse sehr seltenen Plattenepithelcarcinoms bilden könnte. Im Vergleich zu der Häufigkeit der Basalzellenmetaplasie in den Ausführungsgängen des Pankreas kommt der Plattenepithelkrebs in diesem Organ sehr selten vor. Nach *Roussy* und *Oberling* (1931) sollen im Schrifttum insgesamt 7 derartige Fälle beschrieben worden sein. *Priesel* sieht in der eigenartigen Neigung des Epithels der Pankreasausführungsgänge zur Wucherung „in letzter Linie die Matrix für alle epithelialen Geschwülste des Pankreas...“. Nach *Roussy* und *Oberling* ändert sich die Bedeutung der Epithelmetaplasie je nach dem befallenen Organ; so soll diese in der Bauchspeicheldrüse noch nicht die Gefahr der Krebsbildung bedeuten. Wir konnten die maligne Entartung der Basalzellenmetaplasie nicht beobachten.

Eine zweite Art des Zusammenhanges zwischen der Basalzellenmetaplasie und dem Carcinom könnte darin bestehen, daß diese beiden Veränderungen (Carcinom im allgemeinen, also das Carcinom eines beliebigen Organs) häufig bei demselben Individuum auftreten. Wie wir im statistischen Teil unserer Abhandlung gezeigt haben, läßt sich ein derartiger allgemeiner Zusammenhang mathematisch nicht nachweisen: man kann nur von einer Wahrscheinlichkeit sprechen und dies auch deshalb, weil sowohl der Krebs wie auch — wie aus unseren Ergebnissen zu schließen — die Basalzellenmetaplasie der Pankreasausführungsgänge im höheren Alter häufiger vorkommen (s. weiter unten).

Zur Frage der Ätiologie.

Als ätiologische Faktoren der Basalzellenmetaplasie — wie schon oben erwähnt — kommen örtliche und allgemeine Ursachen in Betracht. Vor nicht langer Zeit suchte man die Ursache der Basalzellenmetaplasie vornehmlich in örtlichen Veränderungen und in einem Teile der Fälle ist es auch zweifellos gelungen, die Richtigkeit dieser Auffassung zu beweisen. *Krompecher* schrieb die Wucherung der Basalzellen der örtlichen Wirkung von Giftstoffen, vornehmlich von Bakterientoxinen zu, *Baló* und *Ballon* sprechen von der bedeutenden ätiologischen Rolle der Stauung des Pankreassekrets. *Brusis* und *Ribbert* konnten nach der Abschnürung des Ausführungsganges der Gland. submaxillaris bzw. parotis in den Ausführungsgängen dieser Drüsen Epithelwucherungen beobachten. *Priesel* berichtet über 3 Fälle, bei denen es infolge des Verschlusses des Ductus Wirsungianus zu einer starken Erweiterung der Ausführungsgänge gekommen war; eine metaplastische Wucherung war jedoch nicht zu sehen. Auch wir konnten in 3 Fällen die starke Erweiterung der Pankreasausführungsgänge beobachten; zweimal — bei einem 71 und 76 Jahre alten Mann — handelte es sich um Carcinom im Caput pancreatis, einmal — 88 Jahre alter Mann — um ein solches der Papilla Vateri. In keinem dieser Fälle war jedoch Metaplasie zu finden.

Durch die Versuchsergebnisse der neuesten Zeit wurde die Aufmerksamkeit der Forscher auf die allgemeinen Ursachen der Epithelmetaplasien gelenkt. Zunächst wurde bekannt, daß zwischen den Epithelmetaplasien und der A-Avitaminose ein Zusammenhang bestehe. *Mori* (1922) war der erste, der bei an experimenteller A-Avitaminose erkrankten Ratten in den größeren Ausführungsgängen der Speicheldrüsen, im Kehlkopf und in der Lufttröhre Epithelmetaplasien beobachten konnte. Ähnliche Feststellungen stammen von *Wolbach* und *Howe*, ferner von *Goldblatt* und *Benischek*. Diese Verfasser fanden bei Ratten und Meerschweinchen in verschiedenen Teilen der Atmungs-, Verdauungs- und Harnorgane sowie in den Augendrüsen Plattenepithelmetaplasien. Nach *Wolbach* und *Howe* sollen sich bei experimenteller A-Avitaminose die Basalzellen auf dem Wege der Mitose vermehren und Plattenepithelinseln bilden. Diese Inseln verschmelzen später unter dem Epithel und es entsteht eine Plattenepithelmembran. *Wilson* und *Dubois* fanden bei einem im 5. Lebensmonat an Xerosis corneae und Keratomalacie verstorbenen weiblichen Säugling im Pankreas, in den Bronchien und im Uterus verhorntes Plattenepithel.

Neuerdings wird viel darüber geschrieben, daß das Follikelhormon auf die Epithelwucherung fördernd wirken könne. Die Zahl der diesbezüglichen Abhandlungen ist so groß, daß wir hier nicht auf jede einzelne eingehen können, sondern uns mit der Erwähnung weniger Berichte begnügen wollen.

Lacassagne (1933) konnte durch wiederholte subcutane Injektionen großer Follikulinmengen in der Prostata der weißen Maus eine Plattenepithelmetaplasie erzeugen. *Zuckerman* und *Parkes* fanden in der Prostata des mit Follikulin behandelten Affen, *Arnold*, *Hamperl*, *Holtz*, *Junkmann* und *Marx*, *Baló* und *Purjesz* in der Prostata des Hundes Epithelmetaplasien. *Burrows* konnte diese in der Bulbourethraldrüse der Maus durch die Verabreichung östrogenen Stoffe hervorrufen. *Selye*, *Thomson* und *Collip*, *Korenchewsky* und *Hall* u. a. behandelten kastrierte weibliche Ratten längere Zeit hindurch mit subcutanen Injektionen östrogenen Stoffe und fanden an der Uterusschleimhaut eine Plattenepithelmetaplasie.

Aus den aufgezählten sowie aus unseren eigenen Beobachtungen geht hervor, daß man schwer von einer einheitlichen Ätiologie der Basalzellenmetaplasie des Pankreas sprechen kann. Die statistischen Angaben zeigen, daß man bloß in einem Teile unserer Metaplasiefälle an die Wirkung örtlicher Faktoren denken kann, in dem größeren Teile unserer Fälle müssen wir — da örtliche Ursachen fehlen — an allgemeine Faktoren denken. Nach *Yotayanagi* soll die latente A-Avitaminose eine gesteigerte Neigung zur Epithelwucherung in den Ausführungsgängen bewirken können. Unsere Untersuchungen zeigen deutlich, daß die Basalzellenmetaplasie der Pankreasausführungsgänge in jungen Jahren zu den seltenen Erscheinungen gehört, um in den späteren Jahren an Häufigkeit stets zuzunehmen; die Häufigkeit dieser Veränderung nimmt mit dem Fortschreiten des Lebensalters parallel zu. Die Basalzellenmetaplasie der Pankreasausführungsgänge zeigt demnach in ihrem Verhältnis zum Lebensalter ein vollkommen analoges Verhalten wie die an anderen Stellen des Organismus vorkommenden Epithelwucherungen; solche sind bekanntlich: die adenomatösen Polypen des Dickdarmes (*Feyrter*), die senilen Warzen der Haut und die Leukoplakie der Speiseröhre (*Baló* und *Korpißsy*) und die Epithelwucherungen der Mamma (*Korpißsy*). Alle diese Veränderungen treten mit dem Fortschreiten des Alters immer häufiger und in schwererer Form auf; sie haben außerdem die gemeinsame Eigenschaft carcinomatös entarten zu können. An dieser Stelle ist noch zu erwähnen, daß nach den verschiedenen Krebsstatistiken die Häufigkeit des Auftretens des Carcinoms mit dem Fortschreiten des Lebensalters ebenfalls stets zunimmt.

Nach dem bisher Gesagten erscheint es demnach zweifellos, daß im höheren Alter an verschiedenen Stellen des Körpers eine gesteigerte Neigung zur Epithelwucherung besteht, die in dem Auftreten gutartiger oder bösartiger Epithelwucherungen zum Ausdruck gelangt; nicht selten stellt die gutartige Epithelwucherung bloß einen Vorläufer der späteren bösartigen Entartung dar (z. B. in der Brustdrüse, im Darm usw.). Es ergibt sich unwillkürlich die Frage, inwiefern die experimentell erwiesene fördernde Wirkung des Follikelhormons auf die Epithelwucherung mit der gesteigerten Neigung zur Epithelwucherung im höheren Alter in Zusammenhang zu bringen sei. Durch die Verminderung bzw. das Aufhören der Funktion der Sexualdrüsen wird der Chemismus

des alternden Organismus zweifellos verändert. Man könnte daher annehmen, daß im höheren Alter durch die Störung im Stoffwechsel der Sexualhormone Stoffe in den Kreislauf gelangen, die die Epithelwucherung bewirken und die bei ihrer Ausscheidung durch die verschiedenen Drüsen ihre Wirkung auf das dort angetroffene Epithel ausüben. Die Bauchspeicheldrüse gehört ebenfalls zu den wichtigsten Ausscheidungsorganen; da örtliche Faktoren nur in einem geringen Teile der Fälle als Erklärung zur Entstehung der beschriebenen Veränderungen herbeigezogen werden können, liegt der Gedanke nahe, daß auf dem Wege der Ausscheidung Stoffe in die Ausführungsgänge des Pankreas gelangen können, die die Epithelwucherung hervorrufen können und somit zur Entstehung der Basalzellenmetaplasie führen.

Zusammenfassung.

1. Es wurden 500, wahllos gesammelte menschliche Bauchspeicheldrüsen histologisch untersucht. Basalzellenmetaplasie in den Ausführungsgängen wurde unter diesen 58mal (11,6%) gefunden.

2. Das mehrschichtige Epithel bildet in den Ausführungsgängen oft polsterartige Verdickungen oder in das Lumen hineinragende Knospen. Mitunter ist die ganze Wand des Ausführungsganges von dem wuchernden Epithel besetzt, das manchmal auch das Lumen vollkommen ausfüllen kann.

3. Die Häufigkeit des Vorkommens der Basalzellenwucherungen zeigt mit dem zunehmenden Lebensalter des Individuums eine stets ansteigende Tendenz und erreicht das Maximum bei Personen, die das 70. Lebensjahr überschritten haben (28,57% der Fälle dieser Altersstufe). $\frac{2}{3}$ sämtlicher Metaplasiefälle hatten das 60., $\frac{3}{7}$ das 70. Lebensjahr überschritten.

4. Im höheren Alter war unter den Männern die Basalzellenmetaplasie des Pankreas häufiger zu finden als unter den Frauen.

5. Unter den 500 untersuchten Bauchspeicheldrüsen wurden 4mal auch mit freiem Auge wahrnehmbare Adenome der *Langerhansschen* Inseln gefunden. Bloß in einem dieser Fälle bestand zugleich auch Basalzellenmetaplasie.

6. Zwischen dem häufigeren Auftreten der Basalzellenmetaplasie im höheren Alter und anderen, ebenfalls im Greisenalter häufigeren Epithelwucherungen besteht ein Parallelismus.

7. Örtliche Veränderungen, die eine Stauung des Pankreassekrets zur Folge haben, waren bloß in dem geringeren Teile der Fälle nachzuweisen; es wird daher in erster Linie der im höheren Alter auftretenden Störung des hormonalen Gleichgewichtes bzw. der damit scheinbar zusammenhängenden gesteigerten Ausscheidung von Stoffen, die die Epithelwucherung fördern, eine ätiologische Rolle zugeschrieben.

Schrifttum.

- Arnold, Hamperl, Holtz, Junkmann u. Marx*: Arch. f. exper. Path. 186, 1 (1937).
Askanazy: Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 49, 75 (1919). — Ref. Zbl. Path. 30, 443 (1919). — *Baló and Ballou*: Arch. of Path. 7, 27 (1929). — *Baló u. Korpássy*: Warzen, Papillome und Krebs. Budapest: Eggenberger; Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — *Baló u. Purjesz*: Klin. Wschr. 1937 I, 1150. — *Brusis*: Diss. Marburg 1903; zit. nach *Krompecher*: Beitr. path. Anat. 70, 499 (1922). — *Burrows*: J. of Path. 41, 423 (1935); 44, 481 (1937). — *Feyrter*: Beitr. path. Anat. 86, 663 (1931). — *Gerlei*: Virchows Arch. 276, 148 (1930). — *Goldblatt and Benischek*: J. of exper. Med. 46, 699 (1927). — *Gruber*: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5/2, S. 282. Berlin: Julius Springer 1929. — *Herxheimer*: Beitr. path. Anat. 41, 348 (1907). — *Kavamura*: Virchows Arch. 203, 420 (1911). — *Korenchevsky and Hall*: J. of Path. 45, 681 (1937). — *Korpássy*: Virchows Arch. 299, 793 (1937). — *Krompecher*: Beitr. path. Anat. 65, 79 (1919); 70, 489 (1922); 72, 163 (1924); 76, 113 (1927). — *Lacassagne*: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 590 (1933). — *Mori*: Bull. Hopkins Hosp. 33, 357 (1922). — *Nakamura*: Kyoto Igaku-Zasshi 5, 22 (1908) (zit. nach *Yotuyanagi*). — *Nanokawa*: Izi-Sinbun 1906, Nr 702, 7 (zit. nach *Yotuyanagi*). — *Oberling*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. 10, 155 (1921). — *Priesel*: Frankf. Z. Path. 26, 453 (1922). — *Ribbert*: Geschwulstlehre, 2. Aufl., S. 599. Bonn: F. Cohen 1914. — *Roussy and Oberling*: Ann. Surg. 93, 90 (1931). — *Selye, Thomson and Collip*: Nature (Lond.) 135, 65 (1935). — *Wilson and Dubois*: Amer. J. Dis. Childr. 26, 431 (1923). — *Wolbach and Howe*: J. of exper. Med. 42, 753 (1925). — Arch. of Path. 5, 239 (1928). — *Yotuyanagi*: Mitt. Path. (Sendai) 9, 403 (1937). — *Zuckerman and Parkes*: Ref. Arch. of Path. 24, 666 (1937).