

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. K. ZEIGER).

Zur Cytologie und inkretorischen Funktion der Inseladenome.

Von

HELMUT FERNER.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. März 1951.)

Inhalt.	Seite
I. Einleitung und Schrifttum	277
II. Material und Methodik	279
III. Eigene Befunde	279
1. Histophysiologische Vorbemerkungen zum Inselssystem	279
2. Cytologie der Inseladenome	280
3. Die LANGERHANSschen Inseln in adenomhaltigen Bauchspeicheldrüsen	287
IV. Erörterung der Ergebnisse	289
Zusammenfassung	290
Literatur	290

I. Einleitung und Schrifttum.

Obwohl nicht wenige klinisch diagnostizierte und operativ entfernte Inseladenome auch histologisch untersucht wurden, haben die cytologischen Eigenschaften der Adenomzellen, ihre Herleitung von den normalen Inselzelltypen, die morphologischen Zeichen ihrer exzessiven Insulinproduktion und -abgabe und die Rückwirkungen, welche der perniziöse Insulinismus im Sinne eines langdauernden Naturexperimentes auf das übrige Inselsystem eines Adenomträgers hat, keine einheitliche Beurteilung gefunden.

Es wird besonders darauf zu achten sein, ob die Adenomzellen cytologisch mit den Inselzellen bzw. einem der bekannten Zelltypen der Inseln identisch oder wenigstens mit diesem vergleichbar seien und ob ihnen spezifische Merkmale zukämen, die von einem Zellkomplex z. B. aussagen ließen, ob es sich um ein kleines Inseladenom oder aber eine Rieseninsel handelt, da sie ja beide gleich groß sein könnten. Von besonderem Interesse dürfte es sein, ob die Adenomzellen cytologische Anzeichen für die exzessive Insulinproduktion erkennen lassen. Über Inseladenome, die frühzeitig nach dem Tode und so zweckmäßig fixiert wurden, daß sie eine Charakterisierung der sie zusammensetzenden Zellen gestatten, liegen nur wenige Arbeiten vor. Die meisten Untersuchungen, die über die Zelltypen der Inseladenome berichten, keineswegs

aber alle, kommen zu dem Ergebnis, daß sie fast ausschließlich aus B-Zellen oder den B-Zellen ähnlichen Elementen sich zusammensetzen.

Ohne im einzelnen auf alle Arbeiten eingehen zu wollen — es ist dies eingehend durch HULTQUIST (1946) und TERBRÜGGEN (1948) geschehen — kann zusammenfassend gesagt werden, daß die epithelialen Elemente der Inseladenome von diesen als B-Zellen bzw. modifizierte B-Zellen aufgefaßt werden. Überwiegend B-Zellen und in geringer Zahl D-Zellen beschreibt BARGMANN (1939). ISAJI (1939) kann überhaupt keine spezifische Granulierung feststellen. Von HOWLAND, CAMPBELL, MALTBY und ROBINSON (1929) und ROSE und TOMASCH (1934) sind Einzelfälle mitgeteilt worden, in denen angeblich die A-Zellen mit 80% die Hauptmasse der Insulomzellen gebildet hätten.

Sehr sorgfältige cytologische Angaben über ein operativ gewonnenes Inseladenom von der Größe einer kleinen Walnuß (Formolfixierung, Azanfärbung) verdanken wir BARGMANN (1939). Auch der Krankheitsverlauf der 41jährigen Adenomträgerin ist genauestens bekannt. Es lag ein schweres hypoglykämisches Zustandsbild vor, als dessen Ursache ein Inseladenom erkannt und erfolgreich operiert worden ist. Die Hauptmasse der Tumorzellen bestand aus B-Zellen, die nicht immer scharf abgegrenzt zu Nestern oder gewundenen Bändern zusammengefügt waren. Die Insulomzellen erschienen im allgemeinen etwas größer als die Inselzellen, in ihrem strukturellen und färberischen Verhalten jedoch diesen entsprechend. Außerdem wird noch eine andere schmale Zellform beobachtet, Elemente mit pyknotischen Kernen und feinen bläulich gefärbten Körnchen im Cytoplasma, die als D-Zellen angesprochen werden. Ob A-Zellen vorhanden sind oder ob es sich bei den Zellen mit roten Körnchen um exokrine Zellen handelt, vermag BARGMANN an den Azanpräparaten nicht zu entscheiden.

TERBRÜGGEN (1947, 1948) hat aus dem gesamten Schrifttum 96 Fälle von Spontanhypoglykämie zusammengestellt, denen ursächlich Inselstumoren zugrunde lagen und von denen 52 erfolgreich operiert worden waren. Er macht die Feststellung, daß sie im mittleren und lienalen Drittel des Pankreas je doppelt so häufig anzutreffen waren als im Kopfteil. Zwei von ihm selbst mit Hilfe der Säurefuchsin-Methylgrün-Granulafärbung und der Silbermethode sehr genau untersuchte Tumoren verschiedener Individuen bestanden aus Bändern von „großen, ziemlich hellen, scharf voneinander abgesetzten Zellen, deren Kerne etwas variabel, aber nicht wesentlich polymorpher als in normalen Inselzellen waren“. Die meisten Tumorzellen verhielten sich färberisch wie die B-Zellen normaler Inseln, daneben aber fielen in den follikulären Partien auch helle granulaarme oder granulafreie Zellen auf. In der Nähe des Stieles fanden sich einzelne A-Zellen, die als Silberzellen nachgewiesen wurden.

Silberzellen in geringer Anzahl, die den A-Zellen in den Inseln gleichen, fand auch HULTQUIST (1946). Mit histologischen Untersuchungen von Inseladenomen ohne Differenzierung der Zelltypen befassen sich weiter Arbeiten von FEYTER (1943), HEINE und MÜLLER (1949), BECKER (1948) u. a.

Für das auffallende Ergebnis, daß die Zusammensetzung der Inseladenome in den einzelnen Fällen nicht einheitlich beschrieben wird, ist wohl der Umstand mit verantwortlich zu machen, daß die prägnante Darstellung der A- und B-Zellen bzw. ihrer spezifischen Granulierung schon in den normalen Inseln mit den gewöhnlichen Färbungen nicht in ausreichendem Maße zu erzielen ist (vgl. BARGMANN), so daß ein Teil dieser Uneinheitlichkeit zweifellos auf die Insuffizienz der Methodik zu beziehen ist.

II. Material und Methodik.

Für die vorliegenden Untersuchungen stand mir sorgfältig fixiertes Material von 6 Adenomfällen zur Verfügung.

Bei der Herstellung einer Schnittserie fand sich zufällig ein kleines, aber einwandfreies Inseladenom von einem $\frac{3}{4}$ mm Durchmesser in der Bauchspeicheldrüse eines jüngeren Mannes, der im Jahre 1947 justifiziert worden war. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei ihm sind nicht bekanntgeworden.

Von Herrn Prof. Dr. STURM, Wuppertal, wurden mir Teile der Bauchspeicheldrüse zur Untersuchung überlassen, die 2 Adenome, ein kirschgroßes und ein erbsengroßes, enthielt.

Das Material von 2 weiteren Adenomfällen stellte mir Herr Dr. SELBERG, Hamburg, Krankenhaus St. Georg, zur Verfügung.

Außer diesen ist mir durch Herrn Prof. Dr. BERNHARD, Gießen, Gelegenheit gegeben worden, einen Teil des Materials von Adenomfällen und Fällen chronischer Pankreatitis mit Inselhypertrophie, die dessen Assistent Dr. BECKER (1948) veröffentlicht hatte, mit zu verwerten. Aus diesem Material wurde 1 Adenomfall für die Untersuchungen verwendet, der hinsichtlich der Fixierung den zu stellenden Ansprüchen entsprach.

Allen genannten Kollegen sei für ihr Entgegenkommen und die Überlassung des Materials auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Zur Differenzierung der Zelltypen in den Inseladenomen und in den LANGERHANSschen Inseln des übrigen Pankreas wurde nach Orientierung an HE.-Schnitten die Silberimprägnierung nach GROS-SCHULTZE (zur prägnanten Hervorhebung der A-Zellen) und die Chromhämatoxylin-Phloxinfärbung nach GOMORI (1941) ausgeführt.

Für quantitative Untersuchungen ist die Silbermethode vorzuziehen, die auch am Sektionsmaterial sehr gute Resultate ergibt (vgl. auch HULTQUIST, DAHLÉN und HELANDER 1948).

Die Gomorifärbung erlaubt nach geeigneter Fixierung (Bouin, Sublimat) gleichzeitig die distinkte färberische Hervorhebung der A- und B-Zellen. Da die α -Granula rot, die β -Granula dunkelblau gefärbt sind, ergibt sich ein guter Kontrast. Ein Nachteil der Methode liegt darin, daß sie wohl am Operationsmaterial, nicht aber am Sektionsmaterial anwendbar ist, da die Körnelung der B-Zellen später oft nicht mehr darstellbar ist.

III. Eigene Befunde.

1. Histophysiologische Vorbemerkungen zum Inselssystem.

Die Pankreasinseln des Menschen und der Wirbeltiere überhaupt setzen sich bekanntlich aus 2 Zellsystemen zusammen, den A- und den B-Zellen. Sie unterscheiden sich cytologisch durch den Gehalt spezifischer, verschieden färbbarer Granula (α - und β -Granula). Kernunterschiede sind wohl beim Meerschweinchen, nicht aber beim Menschen und den übrigen Säugern regelmäßig und mit Sicherheit auszumachen. Im Inselssystem des gesunden, erwachsenen Menschen befinden sich die A-Zellen und B-Zellen zahlenmäßig in einer weitgehend konstanten Relation. im Gesamtdurchschnitt machen die A-Zellen rund 20%, die B-Zellen entsprechend rund 80% der Inselzellen aus. Diese Relation ist in allen Teilen des Pankreas die gleiche (HULTQUIST, DAHLÉN und HELANDER 1948). Die D-Zellen, von BLOOM (1931) beschrieben, sind etwa zu 3% an der Gesamtzahl der Inselzellen beteiligt, dürften aber keinen eigenen Zelltyp darstellen, sondern den A-Zellen zuzurechnen sein (GOMORI 1939).

Dem cytologischen Dualismus der Inselzellen entspricht auch eine verschiedene funktionelle Leistung. Von den beiden Zellsystemen werden verschiedene Hormone an den Kreislauf abgegeben, die auf die Blutzuckerhöhe und das Leberglykogen eine antagonistische Wirkung ausüben (GAEDE, FERNER und KASTRUP 1950). Die B-Zellen allein sind die Insulinquelle. Das Hormon der A-Zellen, das Glukagon, vermag durch Glykogenolyse in der Leber den Blutzucker zu erhöhen. Demzufolge beeinflussen die beiden Bestandteile des Inselsystems mit ihren Wirkstoffen den Blutzucker im Sinne von Spiel und Gegenspiel, also regulatorisch in beiden Richtungen (FERNER 1951).

Die normale A-B-Relation im Pankreas im Werte von etwa 1:4 bedeutet eine ausgeglichene Balance der insulinären Regulation, es sei denn, daß einer der beiden Partner durch exopankreatische Einflüsse besonders stimuliert wird, wie dies für die A-Zellen mit hohen Dosen von Hypophysenvorderlappenextrakten möglich ist, welche einen alphacytotropen Faktor der Hypophyse enthalten (FERNER 1951). Jede signifikante Verschiebung der A-B-Relation des Inselsystems ist mit einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels verbunden: Liegt eine Verschiebung auf die A-Zellenseite vor, resultiert ein Diabetes, hat das B-Zellensystem das Übergewicht, ist ein Hyperinsulinismus die Folge. Der letztere Fall liegt bei den Inseladenomen vor, die aus hochaktiven B-Zellen sich zusammensetzen. Daraus folgt für das Inselssystem insgesamt eine erdrückende Verschiebung auf die B-Zellenseite, die funktionell durch die exzessive Insulinproduktion und -abgabe noch verschärft wird.

2. Cytologie der Inseladenome.

Ein Inseladenom von Stecknadelkopfgröße. Im Pankreasschwanz eines jungen Mannes fand sich ein kugelig heller Zellhaufen von 750 μ Durchmesser, welcher durch eine bindegewebige Kapsel allseitig von dem ihn umlagernden exokrinen Parenchym abgegrenzt war (Abb. 1). Er besteht aus untereinander zusammenhängenden soliden Ballen und Platten von sehr großen und hellen Epithelzellen, die vornehmlich die peripheren Partien des Tumors einnehmen. Das Zentrum wird von unregelmäßig und bizarr begrenzten hyalinen Massen erfüllt, in denen man einige langgestreckte Kerne und besonders am Rande einige kleine Gefäße beobachten kann.

Die rundkernigen Epithelzellen des Inseladenoms sind auffallend groß und sehr protoplasmareich. Kerne und Zelleiber der Adenomzellen erscheinen schon auf den ersten Blick beim Vergleich mit den Inseln in der Umgebung deutlich größer. Die Kerne sind durchweg alle so groß wie die gelegentlich in den Inseln vorkommenden „Riesenkerne“. Der umfangreiche Protoplasmaleib ist in den Hämatoxylin-Eosin-Präparaten ungranuliert, chromophob und erscheint daher sehr hell. Die Gomori-Präparate erlauben aber den Nachweis, daß die Adenomzellen als Riesen-B-Zellen aufzufassen sind: Sie enthalten die spezifischen, tiefblau gefärbten β -Granula. Allerdings sind die Insulomzellen nicht so vollgestopft wie die meisten B-Zellen in den benachbarten Inseln. In den meisten Adenomzellen liegen die β -Granula ganz locker mit großen Zwischenräumen. Teile der Zellen findet man auch überhaupt körnchen-

frei. Die Dichte der Körnelung ist überhaupt unterschiedlich. Einzelne wenige sind dicht mit Körnchen erfüllt. Die Granulaarmut in den Riesen-B-Zellen muß nach den entsprechenden Befunden an den normalen Inseln als ein Zeichen für eine exzessive Insulinausschüttung gewertet werden. Die experimentellen Ergebnisse weisen ohne Widerspruch darauf hin, daß die Menge der β -Granula direkt den Insulingehalt der B-Zellen verkörpert. Maßnahmen, welche eine vermehrte

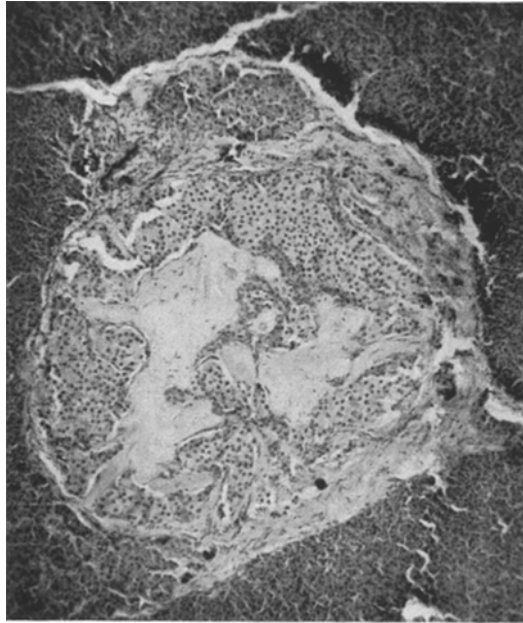


Abb. 1. Kleines Inseldadenom mit einem Durchmesser von 750 μ . Dicke Bindogewebskapsel, im Zentrum hyaline Massen. Formol, Paraffin 7 μ , Hämatoxylin-Eosin.

Insulinausschüttung bedingen (partielle Pankreatektomie, Hypophysenvorderlappenextrakt, kohlenhydratreiche Nahrung usw.) haben in den B-Zellen der Inseln eine progressive Abnahme der β -Granula zur Folge, die in einer direkten Relation zur Abnahme des Insulingehaltes der Gesamtdrüse steht (HAIST).

Die Riesen-B-Zellen in den Adenomen wollen wir im folgenden BB-Zellen nennen, da sie sich morphologisch von normalen B-Zellen durch ihre Zellgröße und die relative Armut an spezifischen Granula und funktionell durch ihre exzessive Insulinproduktion und -abgabe auszeichnen. Damit wollen wir andeuten, daß es sich nicht etwa um einen neuen Zelltyp, sondern um eine besonders aktive Tätigkeitsform der B-Zellen handelt. Für die BB-Zellen der Adenome hat offenbar die

Vorstellung, daß der Blutchemismus die Abgabe des Insulins postuliere und reguliere, keine Gültigkeit. Sie dokumentieren damit die funktionelle Eigenart und Eigenständigkeit als Tumorzellen.

Für die gesteigerte funktionelle Aktivität der Insulomzellen im Hinblick auf die gesteigerte Produktion und Abgabe von Insulin spricht aber noch eine weitere Beobachtung. Auch bei diesem Adenom fanden sich große intracellulär liegende Kolloidkugeln, wie solche bisher

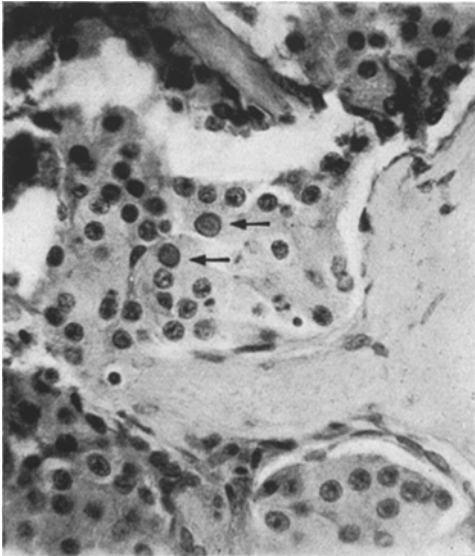


Abb. 2. Ausschnitt aus der Abb. 1 bei stärkerer Vergrößerung. Intracelluläre Kolloidkugeln (Pfeile).

nur BARGMANN (1939) beschrieben hat (Abb. 2). Die größeren weisen eine konzentrische Schichtung auf, so daß blau und rot gefärbte Ringe abwechseln. Es muß hervorgehoben werden, daß man solche Bildungen in den B-Zellen der normalen menschlichen Inseln niemals findet. Mit BARGMANN möchten wir sie ebenfalls als ein Zeichen für die besondere inkretorische Aktivität der BB-Zellen auffassen.

Der Größenunterschied zwischen den Epithelzellen in den normalen Inseln und den Adenomzellen ist so auffallend und erheblich,

daß er geradezu als Kennzeichen zur Unterscheidung von großen Inseln und kleinen Adenomen herangezogen werden könnte. Der Größenunterschied bezieht sich sowohl auf die Kerngröße als auch die gesamte Zellgröße. In den Adenomen ist die Kerngröße gleichmäßiger als in den Inseln, wo kleine und große Kerne in der gleichen Insel in buntem Wechsel nebeneinanderliegen. Im ganzen sind die Kerne der Adenomzellen chromatinärmer als die in normalen Inseln. Sie enthalten nur spärliche Chromatinpartikel, 1 oder 2 große Kernkörperchen und sind von einer prall gespannten Kernmembran umgeben. Während beim Menschen die B-Zellen einen um 5μ schwankenden Kerndurchmesser aufweisen ($4-6\mu$ nach NEUBERT), haben die BB-Zellen bei diesem kleinen Adenom Kerndurchmesser von $7-7,5\mu$. Sie verhalten sich etwa wie 2:3. Das durchschnittliche Kern- und Zellvolumen beträgt daher ein Mehrfaches normaler B-Zellen. Am Rande des Adenoms und auch besonders da, wo es an die zentralen hyalinen Massen grenzt, sind

die Kerne kleiner, rund oder oval, sogar länglich und liegen dichter. Auch A-Zellen kommen gelegentlich, jedoch ganz vereinzelt zur Beobachtung. Zwischen den BB-Zellen findet man in bemerkenswerter Anzahl schmale spindelförmige oder sternförmige Zellen, die anmuten, als ob sie durch die umgebenden Elemente komprimiert würden. Sie haben kleine längliche Kerne, die gleichmäßig und intensiv färbbar sind. Auch ihr Plasma ist verdichtet und intensiv färbbar. Wenn man sich vor Augen hält, daß als Folge der exzessiven Tätigkeit der BB-Zellen Erschöpfung und Absterben sehr viel häufiger eintreten wird als bei dem ausgeglichenen Funktionszustand der B-Zellen in den normalen Inseln, ist ihre Deutung als erschöpfte und zugrunde gehende Insulomzellen am wahrscheinlichsten. Diese Elemente in Inseladenomen sind auch BARGMANN (1939) und HULTQUIST (1946) aufgefallen. Ersterer rechnet sie den D-Zellen der Inseln zu, letzterer hält sie überhaupt für Elemente des Stromas, welche im Tumorparenchym ein Reticulum bilden sollen. Sie den D-Zellen in den normalen LANGERHANSschen Inseln völlig gleichzusetzen, scheint mir indessen mit Rücksicht auf ihre morphologischen Eigenschaften nicht möglich. Sie sind eher Elementen an die Seite zu stellen, die bei langdauerndem Hunger und bei Inanition in atrophierenden Inseln in größerer Zahl auftreten.

Über die besonderen Eigenschaften des Bindegewebsstroma wird weiter unten im Zusammenhang berichtet werden.

Ein kirschgroßes und erbsengroßes Inseladenom im selben Pankreas.

Prof. STURM, Wuppertal, beobachtete 1948 einen 51jährigen Patienten mit schweren hypoglykämischen Krisen, als deren Ursache ein Inseladenom diagnostiziert wurde. Aus dem Kopfteil des Pankreas konnte ein 8½ g schwerer Tumor von solid-derber Konsistenz operativ entfernt werden. Er wies eine glatte Kapsel auf, an der noch Teile von exokrinem Pankreasgewebe hafteten. Drei Wochen später ist der Patient ganz plötzlich aus nicht geklärter Ursache gestorben. Bei der Sektion fand sich ein zweites, erbsengroßes Adenom im Schwanzteil des Pankreas, obwohl nach der Operation völlig normale Blutzuckerwerte festgestellt wurden.

Auf der Schnittfläche des größeren, operativ entfernten Tumors lassen sich makroskopisch rundliche, gelblich gefärbte Nester erkennen, die soliden Adenomzellhaufen entsprechen und in ein weißlich glänzendes Bindegewebsstroma eingebettet sind. Eine ½—1 mm dicke Kapsel umwandet das Adenom. Sie ist glatt und weist Vorwölbungen auf. Das Stroma ist massiv, besteht aus dicken, teilweise hyalinisierten Bindegewebszügen, zwischen welchen die epithelialen Elemente in kugeligen oder eiförmigen Nestern, Strängen und Balken eingelagert sind (Abb. 3). Massenmäßig halten sich bei roher Schätzung Bindegewebsgerüst und Parenchym etwa die Waage, wenn auch örtlich das eine oder das andere überwiegt.

Die großen epithelialen Elemente entsprechen cytologisch völlig den BB-Zellen, wie sie beim vorherigen Fall beschrieben wurden. Sie haben rundliche bis rundovale noch größere Kerne mit einem Durchmesser von $7-10\mu$, gar nicht selten findet man aber auch ovale Kerne mit einem längeren Durchmesser von $12-16\mu$, also Kerne mit dem doppelten und 3fachen Durchmesser der normalen B-Zellen in den Inseln. Sogar ovale

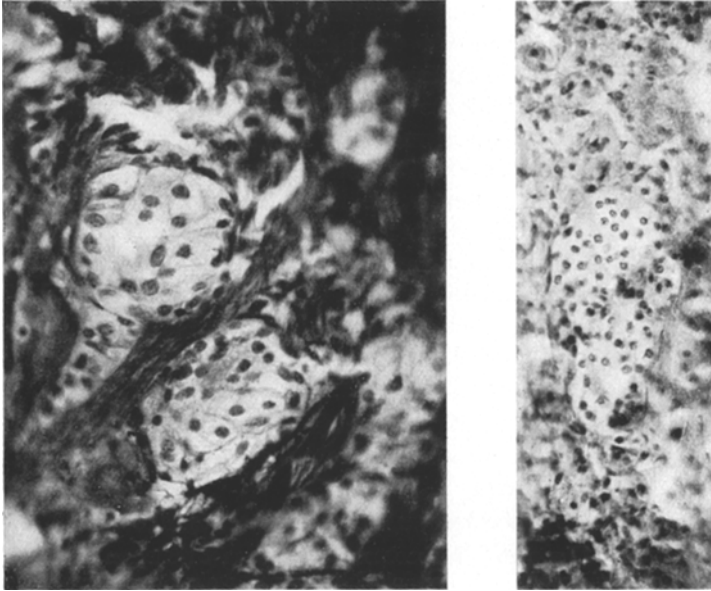


Abb. 3. Links zwei Zellhaufen aus dem stromareichen Inseladenom des Falles „Sturm“, rechts bei gleicher Vergrößerung eine Insel dieser Bauchspeicheldrüse. Beachte den enormen Unterschied im Kern- und Zellvolumen zwischen den Insulomzellen und den Inselzellen. Formol 10 %, Paraffin 7μ , Hämatoxylin-Eosin, Vergr. etwa 250mal.

Riesenkerne mit einem längeren Durchmesser von 20μ können gefunden werden. Dementsprechend groß sind auch die Zelleiber, deren Volumen ein Mehr- bis Vielfaches der normalen B-Zellen beträgt (Abb. 3). Der Gehalt an β -Granula ist recht unterschiedlich, neben zahlreichen fast granulafreien Zellen mit wabigem Protoplasma findet man solche mit mehr oder weniger Körnchen erfüllt. Durch die unterschiedliche Dichte der Körnelung in benachbarten Zellen treten die Zellgrenzen oft sehr deutlich heraus. In den Zellnestern ist die Anordnung der Epithelzellen oft sehr charakteristisch. Sie umlagern radiär ein Capillarlumen, wobei sie alle mit einem flaschenartig verdünnten Hals die Capillare erreichen. Ihre Gestalt ist kegelförmig, die Kerne liegen oft in 2 Reihen (Abb. 4). In dem Teil der Zellen, welcher dem Capillarlumen zugewendet ist, finden sich die β -Körnchen angereichert. Nicht

selten begegnet man zwischen den BB-Zellen wie zusammengedrückt anmutende Zellen, die dicht mit dunkelblau gefärbten, etwas verwaschenen Körnchen (β -Granula) vollgestopft und manchmal geradezu stift- oder sternförmig gestaltet sind. Ihre Kerne sind stark anfärbbar mit einem verwaschenen Chromatingerüst und oft geknitterter Membran (Abb. 4). Da man alle Übergänge zwischen den BB-Zellen und solchen hyperchromatischen Elementen verfolgen kann, handelt es sich wahrscheinlich um erschöpfte und zugrunde gehende BB-Zellen, welche

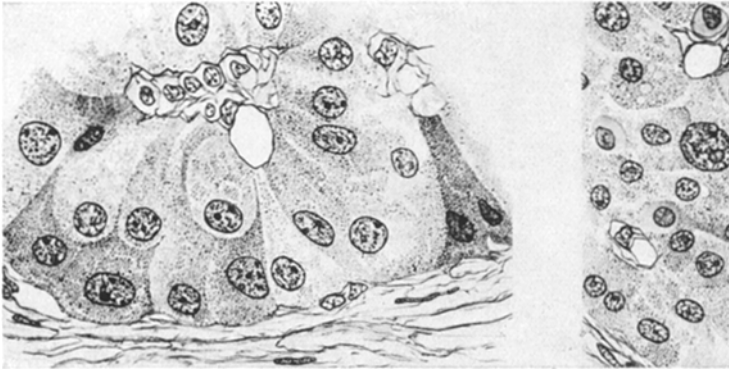


Abb. 4. Links Ausschnitt aus dem Inseladenom „Selberg II“, rechts Ausschnitt aus einer LANGERHANSschen Insel des gleichen Pankreas. Auffallender Größenunterschied der Epithelzellen. Die Adenomzellen sind recht unterschiedlich von β -Granula erfüllt, rechts 2 hyperchromatische BB-Zellen. Unten ein stark hyalinisierter Stromabalken. Im Inselausschnitt 3 A-Zellen (ungranuliert) an den Capillaren (Bouin, Paraffin, Gomorifärbung, Ölimmersion $\frac{1}{12}$).

der Insulinabgabe nicht mehr fähig sind und infolge der starken Verkleinerung ihres Zelleibes nun mit Körnchen dicht erfüllt erscheinen.

Noch eine weitere cytologische Struktur wird durch die Fixierung und Färbung der Granulierung in den Adenomzellen aufgedeckt. Man findet in den Zellen mit genügend dichter Granulierung in typischer supranucleärer Position, d. h. in dem Teil der BB-Zellen, der dem Capillarlumen zugewendet ist, eine Aussparung der Granula in Form eines „Canalicularsystems“, wobei es sich offensichtlich um ein Negativbild einer bestimmten Phase des Golgiapparates handelt (Abb. 5). Diese Gebilde entsprechen jedenfalls völlig den von BEAMS (1930) in den Zellen der Inseln nachgewiesenen und abgebildeten Strukturen, nur sind sie hier entsprechend größer. In stark degranulierten BB-Zellen ist in dieser Golgizone regelmäßig noch eine spärliche Granulierung nachweisbar, auch wenn der übrige Zelleib keine Körnchen enthält. Auch in den hyperchromatischen Adenomzellen sieht man diese Negativbilder.

Das zweite Inseladenom im gleichen Pankreas war nur insofern von dem größeren verschieden, als das Bindegewebsgerüst äußerst zart war

und völlig in den Hintergrund trat. Es entsprach nach Größe und Struktur weitgehend dem von TERBRÜGGEN (1948) in seinen Abb. 12 und 13 wiedergegebenen Insulom.

Interessant war klinisch bei diesem Falle der Umstand, daß der Patient nach der Entfernung des größeren Adenoms bis zum Tode keine hypoglykämischen Erscheinungen mehr hatte und die Blutzuckerwerte bis zuletzt völlig normal waren, obwohl auch das bei der Sektion gefundene Adenom aus hochaktiven

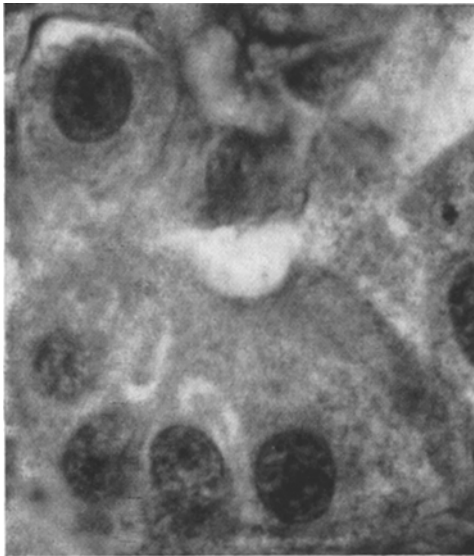


Abb. 5. Dicht granulierte BB-Zellen aus dem Inseladenom „Selberg I“. Die β -Granula (im Präparat tiefblau) sparen supranucleär ein Negativbild des Golgiapparates aus. Technik wie Abb. 4.

BB-Zellen bestand. Die Erklärung dürfte darin liegen, daß es bei dem Adenomträger im Inselsystem kompensatorisch zu einer Vermehrung der A-Zellen kam, die wir histologisch nachweisen konnten. Diese hat zwar nicht ausgereicht, um die Insulinüberproduktion beider Adenome durch vermehrte Abgabe des Antagonisten Glukagon auszugleichen, genügte aber offensichtlich, um nach der Entfernung des größeren Tumors den kleineren verbliebenen zu kompensieren, so daß eine Hypoglykämie ausblieb.

Da sich die 4 übrigen Inseladenome hinsichtlich ihrer Struktur und Zusammensetzung aus BB-Zellen grundsätzlich nicht von den beschriebenen unterschieden, kann von einer ins einzelne gehenden

Darstellung abgesehen werden. Sehr wechselnd ist aber die Masse des Stromas und der Grad seiner Hyalinisierung. Bei manchen Adenomen ist nur ein zartes Gerüst vorhanden, bei anderen ein massives Balkenwerk. Dazwischen gibt es alle Übergänge. Eine Abhängigkeit zur Größe des Adenoms scheint hierbei nicht zu bestehen (Abb. 1). Wie der Fall „Sturm“ gezeigt hat, kann von 2 gleichzeitig vorhandenen Adenomen das eine stromareich und das andere stromaarm sein.

Die starke Hyalinisierung des bindegewebigen Stroma ist offensichtlich für die Insulinaktivität kein ausschlaggebendes Hindernis. Die klinischen Erscheinungen des Hyperinsulinismus verschwanden bei dem Fall „Sturm“ nach operativer Entfernung des größeren, stark hyalinisierten Adenoms, obwohl noch ein zweites erbsengroßes Adenom mit zartem Stroma vorhanden war. Dies wirft ein besonderes Licht auf die Frage der inkretorischen Aktivität von Inselzellen in teilweise

hyalinisierten Inseln (von dem Zelltypus jetzt ganz abgesehen), die Frage nämlich, ob wir berechtigt sind, eine Teilhyalinisierung einer Insel als inhibierender Faktor für die Hormonabgabe noch vorhandener Inselzellen anzuerkennen. Die Beobachtungen bei den Inseladenomen sprechen dagegen.

Im Adenom „Selberg II“ fanden sich zwischen den Adenomzellen und auch in dickeren Bindegewebsbalken zahlreiche Gangquerschnitte, deren Epithelzellen keine Inselzellen sind, da sie keine spezifischen Granula enthielten. Auf diese Weise können sie auch von follikelähnlichen Bildungen der Adenomzellen unterschieden werden.

Sehr auffallend ist weiter die unterschiedliche „Argyrophilie“ des Stromas, wie Silberschnitte zeigen und worauf HULTQUIST (1946) erstmalig hingewiesen hat. Bei der Reduktion bräunt sich das Tumorstroma stärker als das des übrigen Pankreasparenchyms. Besonders intensiv schwärzt sich die unmittelbare bindegewebige Umgrenzung der Zellnester und -bänder, während die zentralen hyalinisierten Teile der Stromabalken nur einen graugelblichen Ton annehmen. Zum Tumorstroma rechnet HULTQUIST auch die „spul- und sternförmigen“ Zellen mit Ausläufern und silberimprägnierten Fibrillen, die eine Art Reticulum bilden und Trabantenzellen für die Tumorzellen darstellen sollen. Es scheint sich um die gleichen Elemente zu handeln, die BARGMANN mit den D-Zellen der Inseln in Verbindung bringt und die ich selbst als erschöpfte und absterbende Insulomzellen auffassen möchte.

3. Die LANGERHANSschen Inseln in adenomhaltigen Bauchspeicheldrüsen.

Wie schon einleitend angedeutet wurde, ist die Frage, ob die Existenz eines Inseladenoms und der damit verbundene perniziöse Insulinismus Folgen für die Inselzellen des übrigen Pankreas in qualitativer und quantitativer Hinsicht nach sich zieht, von großem Interesse.

Nach GOMORI (1941) erleiden in den Inseln sowohl die A-Zellen als auch die B-Zellen eine extreme diffuse Degranulation. Viele Inseln zeigten sogar ausgesprochene hydropische Veränderungen der B-Zellen, die er mit ihrer Überbürdung infolge der hohen intravenösen Dextrosegaben zu erklären versucht, andere Inseln zeigten gar keine Veränderungen.

Die Beurteilung dieser qualitativen Veränderungen der B-Zellen dürfte schwierig sein, da man eher eine Inaktivität infolge der überreichlichen Insulinproduktion des Adenoms zu erwarten hätte. Hingegen leuchtet die Entgranulierung der A-Zellen durchaus ein, da anzunehmen ist, daß sie als Gegenspieler der insulinproduzierenden B-Zellen zum Zwecke der Kompensation zu übermäßiger Ausschüttung von Glukagon veranlaßt werden.

Eindeutig lassen sich *quantitative* Veränderungen der Zelltypen in den Inseln im Sinne einer Verschiebung der A-B-Relation auf die A-Zellen-seite bei gleichzeitigem Vorhandensein eines Inseladenoms nachweisen.

Während BARGMANN (1939) an den Inseln des angrenzenden exokrinen Parenchyms keine Besonderheiten verzeichnet, berichtet erstmalig HULTQUIST (1946) über eine bedeutende und signifikante Vermehrung der Silberzellen auf 40–45% aller Inselzellen gegenüber einem Normalwert von 20% in Bauchspeicheldrüsen mit Inseladenomen. Er folgert daraus eine verminderte Aktivität der Inseln und vermutet, daß ein großer Teil der Insulinproduktion vom Insulom getätigt wird. Auch TERBRÜGGEN (1948) konnte unabhängig davon, d. h. ohne Kenntnis der Ergebnisse und Überlegungen von HULTQUIST, durch Auszählung der Zelltypen in den Inseln nachweisen, daß weniger B-Zellen und mehr A-Zellen vorhanden sind, wenn gleichzeitig im selben Pankreas ein Inseladenom vorliegt. In solchen Fällen von Spontanhypoglykämie verhielten sich die A-Zellen zu den B-Zellen in den Inseln wie 1:3 bis 1:2 gegenüber einem normalen Verhältnis von 1:4 bis 1:5. Er hält es für ziemlich sicher, daß im Sinne eines regulatorischen Ausgleichs eine Verminderung des B-Zellensystems als Folge der Existenz und der Insulinabgabe des Insuloms eingetreten sei.

Die eigenen Beobachtungen bestätigen ebenfalls die Befunde von HULTQUIST und TERBRÜGGEN über eine relative Zunahme der A-Zellen und eine entsprechende Abnahme der B-Zellen in den Inseln, wenn sich im Pankreas ein Adenom findet. Möglicherweise könnte diesem Verhalten eine diagnostische Bedeutung zukommen. Bei Nichtauffinden eines Adenoms bei einem operativen Eingriff könnte bei Resektion eines Teiles des Pankreasschwanzes das Inselzellbild, d. h. die verschobene A-B-Relation auf die Existenz oder Nichtexistenz eines Adenoms hinweisen.

In dem Pankreas mit dem stecknadelkopfgroßen Adenom lag allerdings eine besondere Situation bezüglich des Inselnsystems vor. Die meisten Inseln wichen außerordentlich von dem gewohnten Bilde ab. Sie hingen fast ausnahmslos mit der epithelialen Wandung kleiner intralobulärer Ausführungsgänge zusammen oder enthielten die Gänge vielfach eingeschlossen. Zum Teil waren die Inseln kugelig, zum anderen Teil ungewöhnlich langgestreckt, zwischen die exokrinen Endstücke vorwachsend und dann unregelmäßig begrenzt. Diese Bilder sind mit Sicherheit als lebhaftes Inselneubildung aus kleinen postisthmischen Gängen zu deuten, wie wir sie auch aus der Entwicklung kennen, und entsprechen ihnen auch hinsichtlich der cellulären Zusammensetzung vollkommen. Diese Inseln bestehen überwiegend aus A-Zellen, so daß sich die A-B-Relation im Vergleich zu den normalen Inseln beim Erwachsenen fast umgekehrt hat, da hier die A-Zellen absolut überwiegen. Zahlreiche Silberzellen in den Drüsenendstücken, einzeln oder in Gruppen zeigen weiter die veränderte Situation des Inselnsystems an. Auf ähnliche Beobachtungen geringeren Ausmaßes weist eine Bemerkung von FEYRTER (1943) hin, daß in Fällen von Inseladenom die Musterung des „insulären Gangorganes“ fast regelmäßig eine Hyperplasie desselben, also das Vorhandensein einzelner oder gehäufte Inselzellen, Knospen oder abgeschnürter Haufen ergeben hat.

Es läßt sich nun sehr schwer entscheiden, ob das kleine Adenom dieser Drüse in den Rahmen dieser Inselneubildung gehört, die dann

die morphologischen und funktionellen Grenzen in diesem Falle überschritten hätte. Die Inselneubildung wäre dann das primäre. Nach Lage der Dinge ist es aber wahrscheinlicher, daß das Adenom das primäre ist und die Bildung von A-zellenreichen Ganginseln als kompensatorisches Bestreben aufzufassen sei.

IV. Erörterung der Ergebnisse.

Die hier zur Untersuchung gelangten 6 Inseladenome verschiedener Größe setzten sich alle aus BB-Zellen zusammen, d. h. epithelialen Elementen, die die gleiche spezifische Granulierung aufwiesen wie die B-Zellen in den Inseln. Sie unterscheiden sich von diesen aber durch ihre außerordentliche Größe. Kerne und Zelleiber der Adenomzellen haben den 2—3fachen Durchmesser normaler B-Zellen, was einem Vielfachen des Volumens entspricht. Für die funktionelle Aktivität spricht neben dem klinischen Befund und der Größe der Zellen der Nachweis intracellulärer Kolloidkugeln, welche die Kerne an Größe übertreffen können, die reiche Blutversorgung, die schütterte Anfüllung mit β -Granula, die als Resultat einer überstürzten Ausschüttung gedeutet wird. Die BB-Zellen weisen Unterschiede in der Dichte ihrer Granulierung auf, in dem den Capillaren anliegenden Teil des Zelleibs ist häufig eine Anreicherung zu beobachten. Infolge der Unterschiede in der Granuladichte benachbarter Zellen treten die Zellgrenzen oft deutlich hervor. Eine wechselnde, oft erhebliche Zahl der BB-Zellen erscheint fast leer, weitgehend degranuliert und daher hell mit wabiger Struktur. Solche Elemente sind auch TERBRÜGGEN aufgefallen. In derartigen Zellen finden sich β -Granula im Bereich des Golgifeldes, das als Negativbild supranucleär gelegentlich kenntlich ist. Andererseits findet man hyperchromatische, mit intensiv gefärbten Körnchen vollgefüllte, offenbar erschöpfte BB-Zellen, die zu stift- oder sternförmigen Elementen überleiten und offenbar absterbenden Adenomzellen entsprechen. Vereinzelt vorkommende A-Zellen fallen zahlenmäßig und funktionell nicht ins Gewicht. Dieser Umstand gibt zu bedenken, daß auch abgesehen von der qualitativen Zusammensetzung auch hinsichtlich der AB-Relation solche Inseladenome nicht mit einer etwa vergrößerten LANGERHANSschen Insel vergleichbar sind. Zu typischen LANGERHANSschen Inseln gehört eine bestimmte AB-Relation, die hier nicht vorliegt. Es handelt sich um etwas anderes, einen Tumor aus Riesen-B-Zellen. Die vereinzelt A-Zellen sind Reste aus dem Mutterboden des Tumors und haben mit ihm selbst nichts zu tun. Streng genommen dürfte man daher diese Gebilde gar nicht als „Inseladenome“, sondern als B-Zellenadenome (B-Nesocytome) bezeichnen.

Auffallend ist das Auftreten mächtiger hyaliner Massen im Zentrum des stecknadelkopfgroßen Adenoms, das selbst ansonsten aus

hochaktiven Insulinzellen besteht, ebenso die in ihrem Ausmaße zwar wechselnde, jedoch meistens feststellbare Hyalinisierung des Stroma bei den anderen Fällen. Das gleichzeitige Vorliegen von hochaktiven inkretorischen Zellen bei stark hyalinisiertem Stroma gibt Veranlassung, auch das Auftreten hyaliner Massen in den Inseln von Zuckerkranken und älteren Leuten, das gewöhnlich ohne weiteres mit der Vorstellung einer verminderten Leistung solcher, genauer mit der Vorstellung einer inhibierten Insulinabgabe in Zusammenhang gebracht wird, in funktioneller Hinsicht mit großer Zurückhaltung zu beurteilen.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe spezifischer Färbemethoden werden 6 Inseladenome verschiedener Größe untersucht. Sie bestehen aus großen epithelialen Elementen, welche ihr Gehalt an β -Granula als den B-Zellen der Inseln entsprechend ausweist; sie unterscheiden sich von diesen aber durch ihre außerordentliche Größe und relative Granulaarmut, die als Folge einer überstürzten Ausschüttung von Insulin gedeutet wird. Das Kern- und Plasmavolumen der Adenomzellen beträgt ein Vielfaches der entsprechenden Inselzellen, Umstände, die zur Kennzeichnung der Adenomzellen als BB-Zellen Veranlassung gaben. Die Inseladenome sind weiter durch das Auftreten von großen intracellulären Kolloidkugeln, die in normalen Inseln niemals vorkommen und ebenfalls als Ausdruck besonderer inkretorischer Aktivität gedeutet werden, sowie durch einen wechselnden Grad der Hyalinisierung ihres (argyrophilen) Stroma charakterisiert. Die Rückwirkungen des adenombedingten Hyperinsulinismus auf das übrige Inselsystem der Bauchspeicheldrüse bestehen in einer Zunahme der A-Zellen in den LANGERHANSschen Inseln sowie häufig in einer Hyperplasie des extrainsulären Anteiles des Inselsystems im Bereiche der Gänge und der Drüsenendstücke. Darin wird ein Kompensationsversuch des A-Zellensystems auf die Insulinüberproduktion von seiten des B-Zellenadenoms gesehen.

Literatur.

- BARGMANN, W.: Z. Zellforschg 29, 562 (1939). — BEAMS, H.W.: Anat. Rec. 46, 305 (1930). — BECKER, W. H.: Arch. klin. Chir. 261, 251 (1948). — BLOOM, W.: Anat. Rec. 49, 363 (1931). — FERNER, H.: Z. mikrosk.-anat. Forschg 44, 451 (1938). — Virchows Arch. 309, 87 (1942); 319, 390 (1951). — FEYTER, F.: Erg. Path. 36, 1 (1943). — GAEDE, K., H. FERNER u. H. KASTRUP: Klin. Wschr. 1950, 388. — GOMORI, G.: Anat. Rec. Suppl. 74, 439 (1939). — Amer. J. Path. 17, 395 (1941). — HEINE, J., u. A. MÜLLER: Dtsch. Arch. klin. Med. 194, 632 (1949). — HULTQUIST, G. T.: Gastroenterologia 71, 193 (1946). — HULTQUIST, G. T., M. DAHLÉN u. C. G. HELANDER: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. 11, 570 (1948). — KATSCH, G.: Dtsch. med. Wschr. 1948, 271. — TERBRÜGGEN, A.: Virchows Arch. 315, 407 (1948).

Prof. Dr. med. HELMUT FERNER, Anatomisches Institut,
Hamburg 20, Schottmüllerstraße 1.