

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn
(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. A. GÜTGEMANN).

Beitrag zur Histologie und Histogenese der Inselzellgeschwülste.

Von

J. M. BAYER.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Oktober 1953.)

Die Histologie der Inselzellgeschwülste und ihre Deutung sind noch keineswegs abgeklärt. Dies offenbart sich am deutlichsten in der verschiedenen Klassifikation ihrer Wuchsformen. Während das europäische Schrifttum der allgemeinen Einteilung der Geschwülste folgend gut- und bösartige Inselzellgeschwülste, d. h. Inselzelladenome und Inselzellkrebsse voneinander trennt, unterscheiden amerikanische Autoren (V. K. FRANTZ 1940; A. O. WHIPPLE; LOPEZ-KRÜGER und DOCKERTY 1947; HOWARD, MOSS und RHOADS 1950 u. v. a.) eine eigene 3. Gruppe. In dieser werden jene Tumoren zusammengefaßt, die sich makroskopisch und klinisch gutartig verhalten, deren histologische Beurteilung dagegen zweifelhaft ist und vielfach im Sinne eines Carcinoms erfolgte. Die zahlreichen Bezeichnungen dieser Gebilde als fraglich bösartige Inselzellgeschwülste, intermediäre Inselzellgeschwülste, borderline group, umschriebene Inselzellkrebsse, Adenocarcinome vom Bösartigkeitsgrad 1 (nach BRODERS) u. a. m. kennzeichnen diese Unsicherheit.

Die Schwierigkeiten der histologischen Zuordnung und Prognose zeigten sich bereits bei der ersten durch Enucleation erfolgreich operierten Inselzellgeschwulst (R. GRAHAM 1929). ROBINSON hatte sie seinerzeit als langsam wachsendes Carcinom gedeutet (HOWLAND und Mitarbeiter 1929). Das befürchtete Rezidiv und Metastasen blieben selbst nach einer postoperativen Beobachtungszeit von über 12 Jahren aus, ein Umstand, der den Beobachter zur Revision seiner ursprünglichen Diagnose veranlaßte (DUFF und MURRAY 1942). Auch für zahlreiche andere Geschwülste dieser Gruppe ist seit ihrer operativen Entfernung inzwischen genügend Zeit vergangen, so daß sie ungeachtet ihres histologischen Verhaltens von dem allein maßgebenden Gesichtspunkt der klinischen Erfahrung aus als gutartige Neubildungen angesehen werden müssen. *Makroskopisch* lassen sich diese Gebilde von den klinisch und histologisch gutartigen Inselzelladenomen, mit denen sie auch ihre durchschnittliche Größe von 1—2 cm gemein haben, nicht unterscheiden. Vielfach wird eine Abkapselung vorgetäuscht, die sich mikroskopisch nicht bestätigen läßt. Als *histologische Kennzeichen* werden angeführt: 1. mangelhafte oder fehlende Abkapselung, 2. Infiltration der Kapsel und des angrenzenden Pankreasparenchyms, 3. das Vorhandensein von Zellanaplasien und Mitosen, 4. Befund von Tumorzellen in Gefäßen. In *funktioneller Hinsicht* werden auch die intermediären Inselzelltumoren ebenso wie die beiden anderen Gruppen in endokrin aktive und inaktive Geschwülste eingeteilt. HOWARD und Mitarbeiter notierten

unter 398 aktiven und inaktiven Inseltumoren 48 fraglich bösartige Inselzellgeschwülste. Ihre Häufigkeit beträgt demnach 12,1%.

Die genannten histologischen Kriterien passen nicht in das übliche Bild gutartiger Tumoren; die Abgrenzung einer Sondergruppe erscheint daher verständlich. Es handelt sich vielmehr um Eigenschaften, die bösartige Geschwülste zu charakterisieren pflegen, ihnen jedoch nicht ausschließlich zukommen.

Einige Autoren (BARNARD 1932, HAMPERL 1933, FEYTER 1934, RÖSSLE 1939) weisen auf analoge Verhältnisse bei den Carcinoiden des Magen-Darmkanals und ähnlich sich verhaltenden klinisch gutartigen Tumoren hin und bezeichnen die fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste, den Ausdruck in einer weiteren, umfassenderen Bedeutung gebrauchend als Carcinoide (BARNARD, HAMPERL). Damit schien für die Diskrepanz klinisch gutartig — anatomisch-histologisch bösartig ein zufriedenstellender Ausweg geschaffen.

Unter 4 Tumoren, die an unserer Klinik bei 3 Fällen eines organischen Hyperinsulinismus entfernt wurden, fanden sich 2, die sämtliche für die fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste geltend gemachten Merkmale aufwiesen, während bei einem 3. nur eines von ihnen fehlte. Beim Studium dieser Gebilde gelangte ich zur Überzeugung, daß die genannten Zeichen nicht mit jenen eines histologisch bösartigen Wachstums zu identifizieren sind. Sie boten ferner weitgehende Einblicke in ihre Histogenese, die es ermöglichten, sie als gutartige Gewebswucherungen *nichtgeschwulstmäßiger Art* zu entlarven. Wie noch zu erörtern sein wird, kommt die gleiche Interpretation den meisten klinisch gutartigen Inselzellgeschwülsten zu, wenigstens soweit es sich um Bildungen üblicher Größe (Durchmesser = 1—2 cm) handelt. Damit würde eine weitere Tumorart ihres Blastomcharakters entkleidet, nachdem die Stellung der gutartigen Geschwülste durch die Anschauungen SIEGMUNDS (1941) und BÜNGELERS (1950 und 1951) nicht mehr als absolut gefestigt gelten kann.

Im folgenden gebe ich meine Befunde und meine Auffassung wieder.

Methodik. Jedes der Operationspräparate wurde in 2 oder mehrere Gewebstücke zerlegt. Zur Fixierung dienten: 10%iges Formalin und Zenker-Eisessig (Fall 1), 10%iges Formalin, Bouinsche und HELLYsche Flüssigkeit (Fall 2a und 2b und Fall 3). Neben den üblichen Färbungen mit HE und nach v. GIESON wurde bei sämtlichen Fällen die Azanfärbung nach HEIDENHAIN, bei Fall 2a und 2b ferner die Chromhämatoxylin-Phloxinfärbung nach GOMORI (Modifikation 1941), ausgeführt. Bei Fall 2a erfolgte zudem die Silberimprägnation nach GROS-SCHULTZE in der Modifikation nach H. FERNER.

Eigene Befunde. Fall 2. Ich schicke diesen Fall voraus, da bei dem einen seiner beiden Tumoren (2a) die zu schildernden Befunde in besonders eindrucksvoller Weise ausgeprägt waren. *Krankheitsbericht.* J. K. (J.-Nr. 4860/52). 44 Jahre alter Konstrukteur. Seit knapp $\frac{3}{4}$ Jahren an Häufigkeit zunehmende, schwere hypoglykämische Anfälle. Diagnose: organischer Hyperinsulinismus. Bei der Operation (19. 2. 52, J. M. BAYER) Ausschälung zweier unmittelbar nebeneinander liegender Tumorknoten an der Grenze vom Kopf- zum Korpusabschnitt der Bauchspeicheldrüse. Heilung glatt. Anfälle sind nicht wieder aufgetreten. Die Nachunter-

suchung nach 1 Jahr ergibt beim über 30 Std währenden Hungertest normale Blutzuckerwerte.

Tumor 2a. Makroskopisch. Maße: $2,5 \times 2 \times 1,8$ cm. Der gut umschriebene Tumorknoten erscheint abgekapselt. Anhaftendes Pankreasgewebe kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Konsistenz derb. Farbe äußerlich grau, auf dem Schnitt graurötlich bzw. grauweiß. Schnittfläche durch verschiedene Septen gelappt, im übrigen glatt.

Mikroskopisch. Das Gewebe ist durch wechselnd starke sklerosierte Bindegewebssepten läppchenartig in verschieden große und verschieden gestaltete Parenchymfelder unterteilt. Das spezifische Parenchym besteht aus Inselgewebe und stimmt mit dem bekannten Bild einfach solider Inselzelladenome überein. Meist breite, aus zahlreichen Inselzellen zusammengesetzte Balken stehen in anastomosierender Verbindung miteinander und in engem Kontakt mit den trennenden Capillaren. Nur selten ist ein Inselzellhaufen allseitig begrenzt. Die Zellen entsprechen den B-Zellen normaler Inseln. Sie sind jedoch meist größer als diese, besitzen einen breiten Cytoplasmaleib und einen in der Größe stark variierenden Kern. Ihre wechselnd dichte Granulierung ist in dem in Bouin und Helly fixierten Material gut erhalten und kommt bereits bei den üblichen Färbungen deutlich zum Ausdruck (s. Abb.). Bei spezifischer Färbung erwiesen sich die Granula als β -Granula. Das Verfahren nach GROS-SCHULTZE läßt nur hier und da ganz vereinzelte Zellen mit schwärzlich imprägnierten Granula erkennen.

Die vorliegenden Präparate unterscheiden sich durch eine Reihe von Besonderheiten von den üblichen Inselzelladenomen. Wie bei diesen sind in allen, offenbar auch gut durchbluteten Parenchymherden zugrunde gehende B-Zellen eingestreut. An zahlreichen Stellen sind die Zelluntergänge außerordentlich umfangreich. Hier findet man neben hyperchromatischen und Zellen mit sternförmig verästelten Cytoplasmafortsätzen solche, die bei zunehmendem Cytoplasmaschwund fast nur noch aus pyknotischen, vielgestaltigen und oft bizarren Kernformen zu bestehen scheinen und vielfach zu ganzen Kernklumpen zusammengeballt sind. Hierdurch erhält das Zellbild eine ungewöhnliche Polymorphie (Abb. 1 und 5). Auf den zahlreichen Schnitten im ganzen nur 2 Mitosen und ganz vereinzelt Zellen mit 2 und 3 Kernen. Neben den erwähnten Zelluntergängen werden alle bekannten Degenerationen der Inselpathologie (Fibrose, hyaline und hydropische Degeneration) in verschiedenem Ausmaß beobachtet.

In zahlreichen Inselparenchymherden vereinzelte oder mehrere von kubischem oder zylindrischem Epithel ausgekleidete Gänge. Sie stehen zum Teil mit den B-Zellen der Umgebung in unmittelbarem Kontakt oder sind durch feinere oder stärkere Bindegewebszüge, gelegentlich auch durch eine Capillare von diesen getrennt. Es finden sich jedoch Stellen, an denen das Gangepithel unterbrochen und von B-Zellen ersetzt ist. Ferner werden aus flachen Epithelien zusammengefügte schaltstückähnliche Schläuche angetroffen, die sich unmittelbar in einen Inselzellstrang fortsetzen.

Am auffallendsten ist der Befund von exokrinem Pankreasgewebe inmitten vom Inselparenchym. Man begegnet ihm in wechselndem Ausmaß immer wieder, sowohl in den zentral als auch besonders in den peripher gelegenen Inselzellherden. In einigen Stellen der Peripherie überwiegt der Anteil des exokrinen Gewebes in solchem Umfang, daß man umgekehrt den Eindruck gewinnt, hier liegt endokrines Gewebe innerhalb vom exokrinen. Man ist geneigt, an den tumorösen Befall eines größeren oder kleineren Pankreasläppchens zu denken, obwohl diese durch sklerosierte Bindegewebssepten oder interlobuläres Bindegewebe gut begrenzt erscheinen. Das ist besonders dann der Fall, wenn das unmittelbar an die Neubildung angrenzende Bauchspeicheldrüsengewebe bei fehlender Kapsel von mehreren Insel-

herden unregelmäßig durchsetzt und so bei oberflächlicher Betrachtung eine geschwulstmäßige Infiltration vorgetäuscht wird (Abb. 2). Das wahre Verhältnis des exokrinen zum endokrinen Gewebe ist jedoch so, daß die Maschen des Stromagerüsts einmal von Drüsenacini und Schaltstückelementen, das andere Mal von hypertrophischen Inselzellen vom B-Typ ausgefüllt werden. Beide Gewebsanteile, vielfach miteinander alternierend und unmittelbar nebeneinander liegend sind ähnlich der Gewebsarchitektur normalen Pankreasgewebes organisch zu einem Gesamtgewebe zusammengefügt. Das ursprüngliche Stromagerüst ist dabei zunächst noch voll erhalten. Die Endstückzellen erweisen sich kaum je als ganz gesund; meist

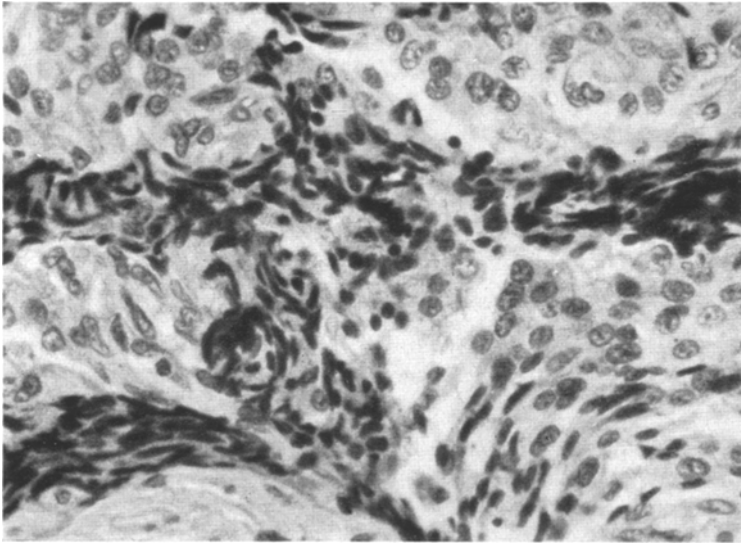


Abb. 1. Fall 2a. Sog. fraglich bösartige Inselzellgeschwulst. Ungewöhnliche Polymorphie des Zellbildes, bedingt durch letale Degeneration. Helly, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin. Vergr. etwa 540 \times .

sind sie mehr oder weniger degeneriert, im Absterben begriffen oder nekrotisch. Häufiger sind die Stromamaschen kollabiert und lassen nur noch Spuren zugrunde gegangener Acini erkennen. Die einzelnen Stromamaschen enthalten jedoch nicht ausschließlich entweder exokrines oder endokrines Gewebe. So sieht man häufig innerhalb der gleichen Bindegewebsegrenzung neben mehr oder weniger geschädigten Endstückzellen und wechselnd großen zentroacinarären Zellen Zellen, die hinsichtlich ihrer Gestalt und ihrer spezifischen Granulierung mit den B-Typen der unmittelbaren Nachbarschaft sowie der übrigen Inselparenchymherde völlig übereinstimmen und daher als B-Zellen anzusprechen sind (Abb. 3). Als vitale Zellen üben sie häufig einen Druck auf die Endstückzellen aus, die an ihren zentralen Teilen oder an den Seitenflächen vielfach eingebuchtet sind. Umgekehrt stößt man innerhalb der Stromabegrenzung einzelner Inselparenchymherde auf ganze Acini oder vereinzelte exokrine Zellen oder Schaltstückelemente. Die Herkunft der intraglandulär gelegenen B-Zellen wird durch Abb. 4 demonstriert. Sie zeigt nur eine andere Stelle des gleichen Läppchens der Abb. 3. Proliferierende Schaltstückelemente füllen die zugrunde gehenden Endstücke aus, während die interacinösen Septen eine zunehmende Capillarisation erfahren. Mitunter zieht mit den

Schaltstückzellen eine Capillare in einen Acinus hinein. Sowohl in gestaltlich als Schaltstückelemente anzusprechenden Zellen wie in den kubischen Zellen kleiner Gänge konnten β -Granula festgestellt werden, die auf ihre Differenzierung zu B-Zellen hindeuten. Ein Teil der interacinösen Septen schwindet, wie man aus größeren Inselparenchymherden erschließen darf, in denen nur mehr feinste Bindegewebszüge sich als unterbrochene Striche vorfinden.

Das friedliche Nebeneinander von exo- und endokrinem Gewebe bietet sich überall, auch in den zentralen Partien der Neubildung in gleicher Weise dar.

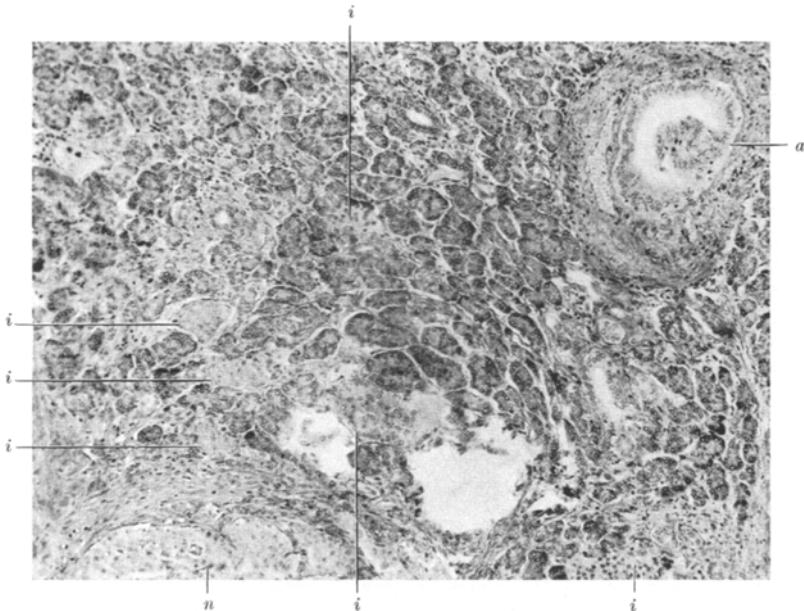


Abb. 2. Fall 2a. Randpartie. Scheinbare Infiltration (*i*) des angrenzenden Pankreasgewebes und Eithelproliferationen eines Ausführungsganges (*a*). *n* Eigentliche Neubildung. Technik wie bei Abb. 1. Vergr. etwa 120 \times .

Carcinomverdächtige Bilder entstehen dann, wenn polymorphes, letal degeneriertes Inselparenchym mit acinösem Gewebe zusammentrifft bzw. alterniert (Abb. 5). Doch ist auch an solchen Stellen eine von außen an die Acini herantretende Destruktion nirgends nachweisbar.

Eine einheitliche, das vorliegende Gebilde vollständig umgebende Kapsel besteht nicht. Wohl ist auf dem größten Teil des Umfanges eine wechselnd dicke und wechselnd dichte Membran entwickelt. Sie läßt jedoch weite Strecken offen, an denen zwischen der Neubildung und dem anhaftenden Bauchspeicheldrüsengewebe keine eigentliche Grenze auszumachen ist, vielmehr, wie bereits erwähnt, der Eindruck der Infiltration erweckt wird. An ihrer Innenseite steht die Membran mit den unterteilenden Septen in breiter Verbindung. An ihrer Außenfläche ist sie nur zum Teil frei, während ihr in weiter Ausdehnung exokrines Pankreasgewebe und vereinzelt auch adenomartiges Inselparenchym angelagert sind. Letzteres wird am Rande des Präparates nur von dünnen, zarten Bindegewebszügen bedeckt. Die Membran sowie die Septen enthalten zum Teil Reste atrophisch zugrunde gehenden Pankreasgewebes, erweiterte Ausführungsgänge und Herde hyper-

trophischen Inselgewebes. Das der Kapsel anhaftende Drüsengewebe ist nirgends völlig normal. Alle Phasen des Gewebsschwundes bis zur völligen Verschmelzung und Bildung eines lipomatösen Gewebes sind auf den einzelnen Schnitten in verschiedenem Ausmaße ausgeprägt. Vielfach werden in diesen Bezirken in Gruppen zusammenstehende normale LANGERHANSsche Inseln angetroffen, in denen auch reichlichere A-Zellen (Gomori-Färbung, Silberimprägnation) nachweisbar sind. Auf einer Reihe von Schnitten fällt der Querschnitt eines großen, schon makroskopisch erkennbaren Ganges auf, der in lymphocytär infiltriertem Schwielenewebe

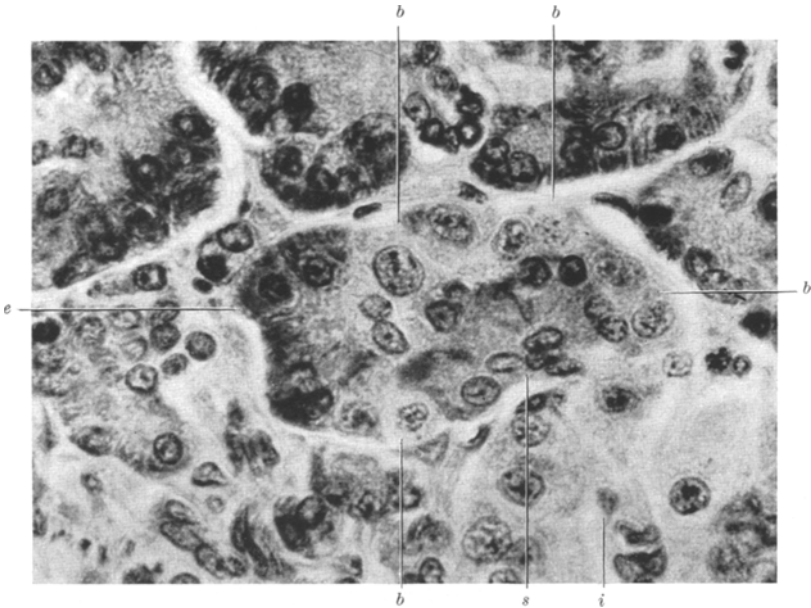


Abb. 3. Fall 2a. Verhältnis des exo- zum endokrinen Gewebe innerhalb der Neubildung. Eingeschlossen von der gleichen Stromabegrenzung neben Endstück- (e) und wechselnd großen Schaltstückzellen (s) hypertrophische B-Zellen (b). Die Endstückzellen sind im Untergang begriffen. i Aus B-Zellen bestehender Inselzellherd, eine andere Stromamasche ausfüllend. Keine Kompression, keine Destraktion. Technik wie bei Abb. 1.

Vergr. etwa 702 \times .

eingebettet ist und in seiner Nähe von großen Gefäßen begleitet wird. An anderen Stellen ist neben dem Untergang von Drüsengewebe eine von den terminalen Gangzellen ausgehende lebhaftere Regeneration im Gange, wobei einerseits solide, sich zu B-Zellen differenzierende Zellhaufen, andererseits schaltstückähnliche und gangartige Schläuche gebildet werden. Auch in Drüsenläppchen, die bei schwacher Vergrößerung nur leicht atrophisch oder fast normal erscheinen, ist ein solcher Umbau angedeutet.

Nicht selten kann man zwischen den Basen der Zylinderepithelien alter Ausführungsgänge oder ähnlicher, offensichtlich neugebildeter Gänge vereinzelte oder zu kleinen Gruppen vereinigte B-Zellen entdecken. Gelegentlich bilden sie ganze Zellhaufen, die sich lumenwärts entwickeln, das Zylinderepithel vor sich herdrängen und zur Abstoßung bringen. Das meist weite Lumen der Ausführungsgänge enthält vielfach mehr oder weniger B-Zellen. Auch teilweise oder weitgehende Obliterationen kommen vor. Daneben findet man eine ebenfalls lumen-

wärts gerichtete Proliferation undifferenzierter Gangzellen, die sich als Haufen dicht zusammenstehender länglichovaler Kerne darbieten. Dieses Verhalten der Gänge ist überall zu verfolgen, sei es in der Kapsel, in den Septen, im Inselparenchym oder selbst im peripher gelegenen Bauchspeicheldrüsengewebe (Abb. 2).

Auch in der Lichtung größerer und kleinerer Blutgefäße werden vitale und letal degenerierte B-Zellen angetroffen. Die Gefäßwandungen selbst sind nicht krankhaft verändert, insbesondere zeigen sie keine tumoröse Infiltration oder Arrosion. An manchen Stellen finden sich im Inselparenchym unregelmäßig kon-

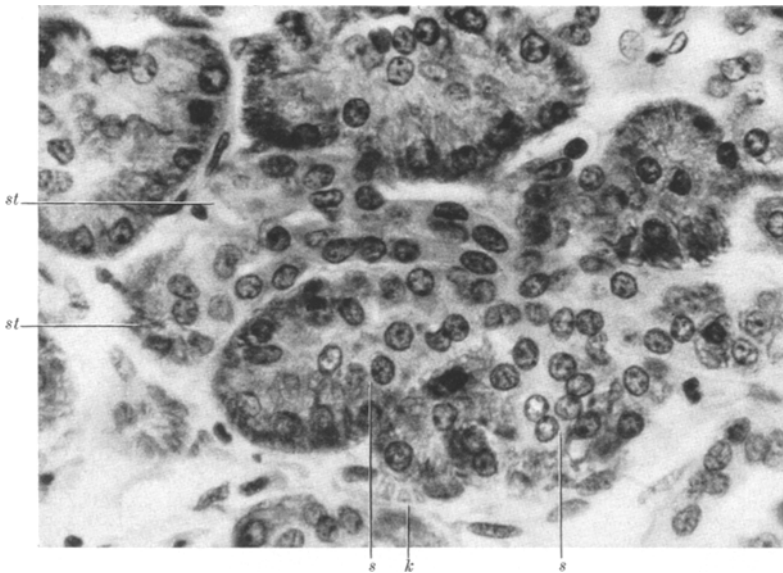


Abb. 4. Fall 2a. Eine andere Stelle des gleichen Läppchens der Abb. 3. Proliferierende Schaltstückelemente (s) füllen die leerwerdenden Stromamaschen als solide Zellmassen aus. st Kollabierte Stromamaschen mit Resten untergegangener Endstückzellen; k Capillare. Technik wie bei Abb. 1. Vergr. etwa 540 \times .

figurierte oder rundliche, mit Blutgefüllte Lücken, denen eine endotheliale Auskleidung fehlt. Ebenso werden Hämosiderinablagerungen als Zeichen alter Blutungen vermißt.

Ziemlich häufig trifft man in den Septen und in der Membran Nervenanschnitte an.

Während der größte Teil des Operationspräparates der gegebenen Schilderung entspricht, bietet ein weiteres Gewebstück das reine Bild eines scheinbar echten Inselzelladenoms. Bei fehlendem Einschluß von exokrinen Gewebe und Gängen findet sich hier eine breitere, verdichtete, allseitig geschlossene Kapsel, der nur an einer Stelle ein kleiner sklerotischer Herd mit vereinzelten Langerhansschen Inseln aufsitzt.

Tumor 2b. Makroskopisch. Bohnenförmiger, glatt begrenzter Knoten. Größe: 1,5 \times 1,0 \times 0,8 cm. Konsistenz mittelfest, Farbe äußerlich und auf dem glatten Schnitt graurötlich. Es läßt sich nicht entscheiden, ob es sich um ein Adenom oder einen unspezifisch geschwollenen Lymphknoten handelt.

Mikroskopisch. Strukturell und cytologisch gutartiges, einfach solides B-Zellen-adenom. Das Zellbild ist wesentlich regelmäßiger, Degenerationen weniger stark ausgeprägt als bei Tumor 2a. Keine Gänge, kein exokrines Parenchym, keine stärkeren Septen. Das insuläre Gewebe füllt das Gebilde vollständig aus und ist nur von einer sehr dünnen, locker gefügten Membran überzogen. Lediglich in der Mitte des Präparates findet sich in ganzer Breite ein sklerotischer Bindegewebsherd, der an 2 gegenüberliegenden Stellen zu einer schon mit bloßem Auge erkennbaren Einziehung geführt hat. In diesem Bereich sind zahlreiche größere Gefäße und vereinzelte, kleinere Stränge adenomartigen Inselgewebes zu erkennen.

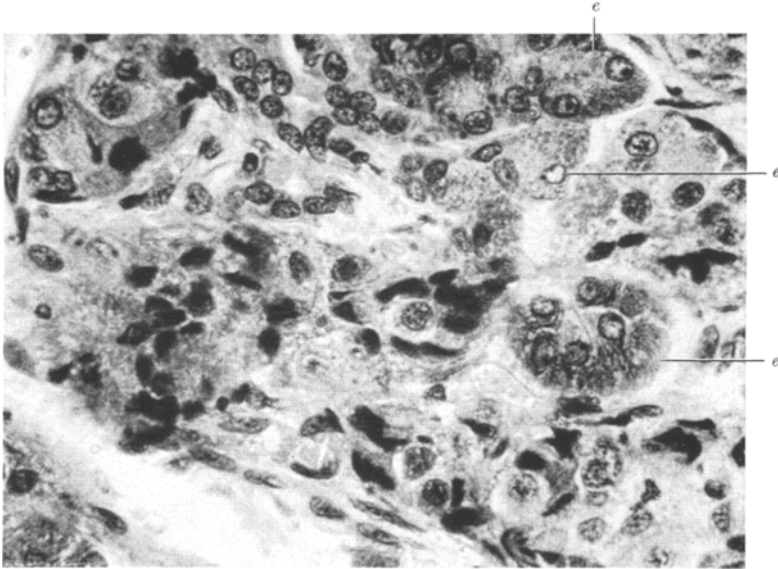


Abb. 5. Fall 2a. Carcinomverdächtiges Bild, entstanden durch Zusammentreffen zugrundegehenden exokrinen Gewebes mit polymorphem, letal degeneriertem Inselgewebe. Eine von außen an die Acini herantretende Destraktion ist nirgends erkennbar. Technik wie bei Abb. 1. Vergr. etwa 540 \times .

Fall 1. P. O. (J.-Nr. 2171/46). 40jähriger Berufsmusiker. *Anamnese und Verlauf.* Klinisch organischer Hyperinsulinismus. Beginn der Erkrankung Weihnachten 1938. Operation (Prof. v. REDWITZ) am 30. 7. 46. Entfernung eines kleinen Tumors am unteren Rand der Bauchspeicheldrüse zwischen Kopf- und Korpusabschnitt. Wundheilung glatt. Das Fortbestehen niedriger Blutzuckernüchternwerte und erneute Anfälle kurz nach dem Eingriff deuten auf das Zurückbleiben eines weiteren Tumors hin. Eine nochmalige Operation wird abgelehnt. Dezember 1949 letzter hypoglykämischer Anfall. Seitdem bei freier Kost und langdauerndem Nüchternsein keine Symptome mehr. Die Nachuntersuchung im April 1953 ergibt beim Hungertest und bei Belastung normale Blutzuckerwerte. Offensichtlich ist eine Selbstausheilung eingetreten.

Pathologisch-anatomischer Befund. Makroskopisch. Rundliches, scharf umschriebenes Gebilde, 0,8 \times 0,7 \times 0,4 cm groß, 0,22 g schwer. An der Oberfläche eine Spur lockeren Gewebes, Kapsel oder angrenzendes Pankreasgewebe als solche nicht erkennbar. Konsistenz mittelfest. Farbe grau bis graurötlich, auf der glatten Schnittfläche stellenweise eine blutrote Tüpfelung.

Mikroskopisch. Endokrine Neubildung. Gewebsarchitektur und cellularer Aufbau vorwiegend dem Typ einfach solider Inselzelladenome entsprechend. Daneben bandartige, aus ein- oder mehrreihigen Zylinderepithelien bestehende und rosettenförmige Strukturen. Im Azanschnitt (Fixation Zenker-Eisessig) zeigen die Zellen eine wechselnd dichte β -Granulierung. Eine prägnante Differenzierung von A-Zellen ist nicht möglich. Auf zahlreichen Präparaten ausgedehnte Degenerationen verschiedenster Art. Im Vordergrund steht der letale Untergang von B-Zellen. Ganze Nester sind ausschließlich aus cytoplasmaarmen Zellen mit vielgestaltigen, oft bizarren, pyknotischen Kernen zusammengesetzt, letztere vielfach zu unregelmäßigen Kernklumpen zusammengeballt. Solche Stellen mit ungewöhnlicher Polymorphie des Zellbildes können für sich betrachtet durchaus an ein Carcinom denken lassen, während das Gebilde sonst eine völlig gutartige Struktur aufweist. Keine Mitosen, dagegen nicht selten Doppelkerne oder eine amitotische Teilung andeutende Biskuitform der Kerne. Mitten in der Neubildung sind an mehreren Stellen kleinere Herde exokrinen Parenchyms mit Ausführungsgängen eingeschlossen. Das Gebilde wird bis zu $\frac{2}{3}$ seines Umfanges von einem schmalen Band von Bauchspeicheldrüsengewebe umgeben, während der Rest von Peritoneum bedeckt ist. Eine Kapsel ist auch nicht andeutungsweise ersichtlich. Die eigentliche Grenze wird von interacinösem Bindegewebe gebildet und nur gelegentlich auf kurze Strecken von interlobulären Septen. Die Grenzlinie zwischen beiden Gewebsanteilen zeigt im allgemeinen einen unregelmäßigen Verlauf, indem sich fingerförmige Fortsätze des Inselparenchyms mehr oder weniger weit in das Drüsengewebe erstrecken und vielfach mit diesem alternieren. Auch finden sich acino-insuläre Kontinuitäten, indem innerhalb der Stromamaschen des Grenzbereiches neben exokrinen Zellen gelegentlich B-Zellen angetroffen werden. Keine Spur einer Kompression des umgebenden Pankreasgewebes. Die äußeren konvexen Konturen der Acini sind an der unmittelbaren Grenze zur Neubildung voll erhalten (Abb. 6). Keine Zeichen der Destruktion. Beide Gewebsanteile sind sowohl an der Grenze wie innerhalb der Neubildung organisch zusammengefügt. Man hat eher den Eindruck des Ersatzes von Bauchspeicheldrüsengewebe durch Inselparenchym als den einer Geschwulstbildung.

Das Pankreasgewebe der Peripherie, das auch einzelne LANGERHANSsche Inseln enthält, ist nirgends völlig normal. Seine Endaufzweigungen, besonders die Endstückzellen sind degeneriert, im Untergang begriffen oder bereits nekrotisch. Ganze Drüsenabschnitte sind hochgradig atrophisch, andere lassen nur noch Reste von Zell- und Kerntrümmern erkennen. An anderen Stellen sind die Schaltstückelemente erhalten, vermehrt und von wechselnder Größe. Ferner sieht man innerhalb der geschädigten Acini helle cytoplasmareiche Zellen, die die Endstückzellen einbuchten. Im Azanschnitt (Fixation Zenker-Eisessig) sind sie granuliert und färben sich in gleicherweise wie die B-Zellen der Neubildung.

Am Rande des Präparates ebenso wie bei Fall 2a, dieses Mal jedoch von untergehendem, nicht sklerosiertem Drüsengewebe umgeben wieder ein schon makroskopisch erkennbarer Gang. In der Neubildung neben den bereits erwähnten, das eingeschlossene exokrine Parenchym begleitenden Ausführungsgängen hier und da kleinere, von kubischem Epithel ausgekleidete Gänge mit zum Teil weiter Lichtung. Im Lumen unversehrter Gefäße auch bei diesem Fall mehr oder weniger reichliche, meist zugrunde gehende B-Zellen.

Fall 3. C. W. (J.-Nr. 158/52), 39jährige Hausfrau. *Anamnese und Verlauf.* Seit $1\frac{1}{4}$ Jahren an Häufigkeit zunehmende, schwere hypoglykämische Anfälle, meist am frühen Morgen. Diagnose: organischer Hyperinsulinismus. Bei der Operation (3. 4. 52, Prof. GÜTGEMANN) Entfernung eines etwa bohngroßen Tumors an der Grenze vom Korpus- zum Schwanzteil der Bauchspeicheldrüse. Die einfache Ausschälung bereitet bei diesem Fall Schwierigkeiten, so daß das Gebilde

zum Teil im gesunden Pankreasgewebe ausgeschnitten werden muß. Postoperativ nach anfänglich hyperglykämischen normale Blutzuckerwerte. Keine Anfälle mehr. Fistel an der Drainagestelle. Am 20. Tag post operationem plötzlicher Tod durch Lungenembolie. Sektion verweigert.

Pathologisch-anatomischer Befund. Makroskopisch. Bohnenförmiger, sehr derber Tumor. Maße: $1,6 \times 0,9 \times 0,9$ cm. Stellenweise bis zu 2 mm breite Kapsel, die an anderer Stelle sehr dünn erscheint. Ihr haftet normales Bauchspeicheldrüsengewebe bis zu einer Breite von 1 cm an.

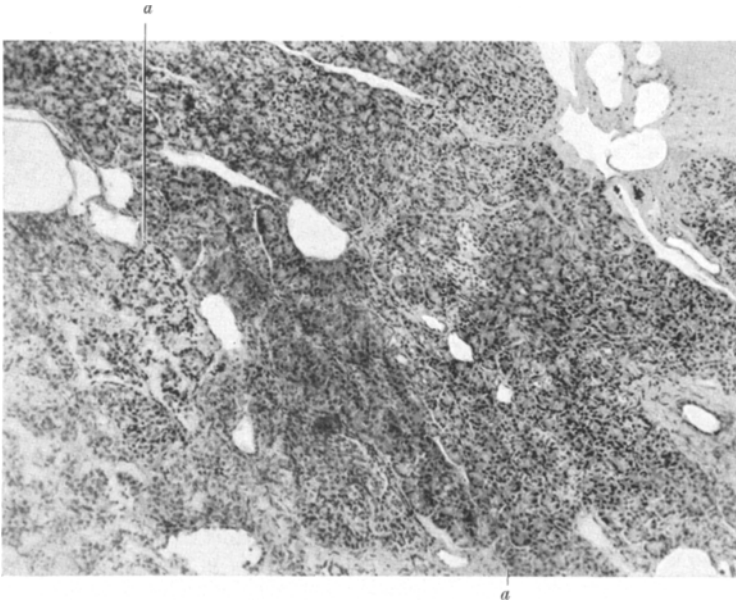


Abb. 6. Fall 1. Sog. fraglich bösartige Inselzellgeschwulst. Randpartie. *a—*a Grenze zwischen der Neubildung und dem angrenzenden Bauchspeicheldrüsengewebe. Vollständiges Fehlen einer Kapsel. Keine Kompression. Die nach außen konvexen Konturen der Acini sind auch in der Richtung zur Neubildung gewahrt. Keine Destruktion. Das gesamte umgebende Pankreasgewebe ist regressiv verändert. In der Neubildung zahlreiche hyperchromatische, letal degenerierte Inselzellen. Technik Formalin 10 %, Paraffin, Hämalaun-Eosin. Vergr. etwa $120 \times$.

Mikroskopisch. Durch meist breite Septen werden Parenchymherde abgetrennt von der histologischen Struktur und vom cellulären Aufbau einfach solider Inselzelladenome. Keine Gänge oder an solche erinnernde schlauchartige Bildungen. Degenerationen nur mäßig stark ausgeprägt. Auch bei diesem Fall sind adenomartige Inselzellen in der Lichtung unversehrter Gefäße zu sehen.

Besondere Erwähnung bedürfen die Kapsel, die Septen und die Beziehungen der Neubildung zum exokrinen Pankreasgewebe. Die Kapsel aus derbfaserigem Bindegewebe bestehend ist zum Teil außerordentlich dick. Ebenso wie die mit ihr in Verbindung stehenden Septen enthält sie immer wieder Spuren atrophisch untergehenden Bauchspeicheldrüsengewebes. Stellenweise sind auch kleinere Herde adenomartigen Inselgewebes eingestreut, und zwar auch in unmittelbarer Nähe ihres äußeren Randes. Solche Herde liegen also nicht immer zentral, sondern auch peripher von exkretorischen Parenchymresten. Der Kapsel außen anhaftend normale, auch LANGERHANSsche Inseln enthaltende Drüsenläppchen, die keinerlei

Druckwirkung erkennen lassen. Die Kapsel ist jedoch nicht vollständig, auf größere Strecken von mehr oder weniger atrophischem Bauchspeicheldrüsengewebe unterbrochen. Dieses findet sich zum Teil in einem atrophisch-sklerotischen Untergang, zum Teil werden auch hier Regenerationen durch Proliferation terminaler Gangzellen mit Übergängen zur Neubildung angetroffen. Bei *a* der Abb. 7 atrophisches Drüsenläppchen mit zentral gelegenen Strängen adenomatöser Inselzellen. Diese enthalten zum Teil noch ganze Acini oder vereinzelte Endstückzellen und alternieren gelegentlich mit einer kleinen Gruppe von Acini. Dem gesamten atrophischen

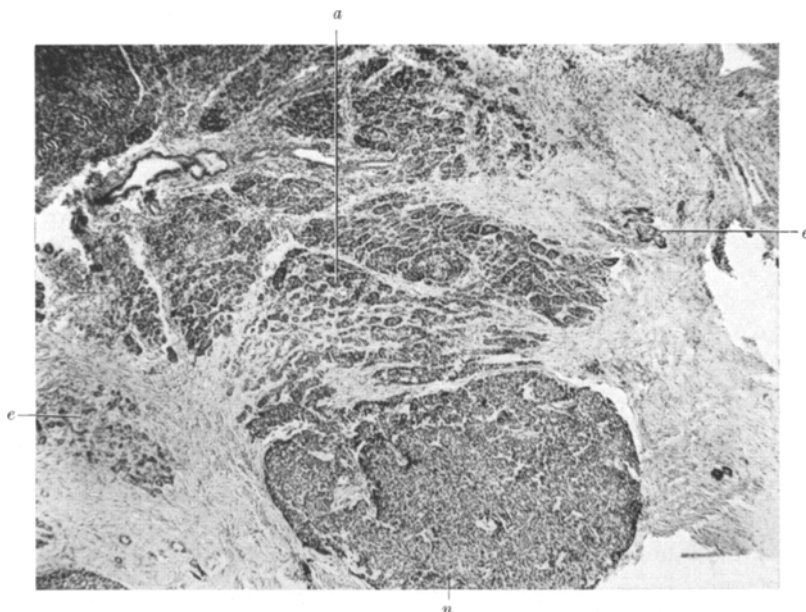


Abb. 7. Fall 3. Sog. fraglich bösartige Inselzellgeschwulst. Ausschnitt aus der Peripherie, an der die Kapsel fehlt. Bauchspeicheldrüsengewebe im atrophischen Untergang. Keine Kompression. *a* Atrophisches Drüsenläppchen. In der Richtung zu dem umschriebenen Inselzellherd *n* Stränge hypertrophischer Inselzellen, die zum Teil noch ganze Acini oder vereinzelte Endstückzellen enthalten. *e* Reste exokrinen Drüsengewebes. Technik Formalin 10 %, Paraffin, Hämalan. Vergr. etwa 45 \times .

schen Drüsengewebe sind außen intakte Drüsenläppchen angelagert, ohne eine andere Trennung als die durch normal starke interlobuläre Septen aufzuweisen. Auf manchen Präparaten an der Peripherie neben lipomatösem Gewebe Schwielen-gewebe mit in Gruppen zusammenstehenden normalen Inseln. Auch im vorliegenden Fall fielen ebenso wie bei Tumor 2a zahlreiche, im sklerotischen Gewebe der Peripherie liegende Nervenanschnitte auf. Brauchbare Gomori-Schnitte zur prägnanten Differenzierung der A- und B-Zellen standen nicht zur Verfügung.

Deutung der eigenen Befunde.

Die Fälle 1, 2a und 3 entsprechen den fraglich bösartigen Inselzellgeschwülsten amerikanischer Untersucher. Es ist erforderlich, daß man unvorheringenommen und frei von den bisherigen Vorstellungen an ihre Deutung herangeht. Ist doch das angeblich carcinomatöse

Wachstum dieser Gebilde, von dem in manchen Arbeiten gleichsam als feststehende Tatsache die Rede ist, niemals bewiesen worden. In Wirklichkeit handelt es sich nur um Vermutungen oder mit Zweifel geäußerte Verlegenheitsdiagnosen. Zum Teil liegen offensichtliche, leicht zu begegnende Irrtümer vor, wenn beispielsweise eine unvollständige oder fehlende Kapsel oder der Einschluß von exokrinem Gewebe allein bei Ermangelung sonstiger Anhaltspunkte für ein infiltrierendes Wachstum gewertet und damit die Diagnose eines Carcinoms gestellt wurde (TALHIMER und MURPHY 1928; HOWLAND, CAMPBELL, MALTBY und ROBINSON 1929; WOMAK, GNAGI und GRAHAM 1931 u. a.). Die Bezeichnung „fraglich bösartig“ ist auf den anatomisch-histologischen Befund selbst zu beziehen. Er dient nicht etwa zur Kennzeichnung der Diskrepanz zwischen klinisch gutartigem Verhalten und anatomisch gesichertem Carcinom, mit dessen möglicher klinischer Manifestierung eben doch noch gerechnet werden müßte.

Maßgebend für das Verständnis der eigenen Fälle sind das Verhältnis des exo- zum endokrinen Gewebe und die histogenetischen Beziehungen zum Gangsystem. Überall, wo beide Gewebsanteile zusammentrafen — sei es in der Neubildung selbst oder an ihrer Grenze zum umgebenden Pankreasgewebe — waren sie organisch zusammengefügt. Das gleiche Verhalten zeigte sich in jenen Drüsenläppchen (Fall 2a), in denen bei fehlender Kapsel zahlreiche größere und kleinere Inselparenchymherde eingestreut waren. Eine geschwulstmäßige Infiltration, die man zunächst zu vermuten geneigt war, erwies sich als Täuschung. Auch an jenen Stellen, wo ein stark polymorphes, durch letale Degeneration bedingtes Inselzellbild mit exokrinem Gewebe begegnete, konnte eine von außen an die Acini herangetragene Destruktion nicht festgestellt werden. Das friedliche Nebeneinander beider Gewebsanteile findet seine Erklärung durch zwei weitere bemerkenswerte Befunde. Das exokrine Pankreasgewebe erwies sich als geschädigt, war im Absterben begriffen oder auf weite Strecken atrophisch. Andererseits konnte eine lebhafte, von den terminalen Gangzellen ausgehende Regeneration festgestellt werden. Dabei scheinen die Gangzellen ihre Fähigkeit zur Bildung exokriner Zellen verloren zu haben, während sie vorzugsweise B-Zellen und in zweiter Linie Gänge bilden. Der Untergang exokrinen Gewebes und sein reparatorischer Ersatz durch Inselzellen ist ein Vorgang, der langsam und ungleichmäßig ablaufend Hand in Hand geht. So sieht man innerhalb der Endaufzweigungen des exokrinen Drüsengewebes neben noch leidlich erhaltenen Endstückzellen bereits ausdifferenzierte B-Zellen (Abb. 3), während man umgekehrt innerhalb der Stromabgrenzung zahlreicher Inselzellstränge noch acinöse und zentroacinäre Zellen antreffen kann.

Das unmittelbare Nebeneinander von Endstückzellen und hypertrophischen B-Zellen bildete einen weiteren Grund, der die Beurteilung der fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste erschwerte. So äußerte sich A. O. WHIPPLE zu seinem 3. Fall folgendermaßen: „Acinöse Zellen, erkennbar an ihren Mitochondrienstreifen und den Zymogengranula werden in der Tumorperipherie zwischen den Tumorzellen gefunden. Ob dies ein Eindringen von seiten der Tumorzellen bedeutet, ist schwer zu sagen.“

Die öfters zu beobachtenden Einbuchtungen der zentralen Anteile der Endstückzellen durch proliferierende Schaltstückelemente bzw. durch B-Zellen sind nicht als Zeichen einer tumorösen Destruktion etwa im Sinne eines intraglandulären krebssigen Wachstums zu deuten, sondern der Ausdruck einer Druckwirkung vitaler auf geschädigte und lebensunfähige Zellen.

Die im Inselparenchym selbst gelegenen, mit kubischen und zylindrischen Epithelien ausgekleideten Gänge dürften meist neu gebildet sein. Ihre an manchen Stellen stark ausgeprägte Anhäufung erscheint so verständlich. Zudem läßt sich ihre Entstehung im angrenzenden Pankreasparenchym des Falles 2a unmittelbar verfolgen. Ebenso wie das Inselparenchym selbst sind sie als Regeneratbildungen aufzufassen und in dieser Hinsicht mit diesem äquivalent. Die β -Granulierung einzelner Schaltstückelemente und kubischer Gangepithelien weist darauf hin, daß diese Zellen die Eigenschaften sowohl von Gang- wie von insulinproduzierenden Zellen in sich vereinigen. Die in den Septen und in der Kapsel anzutreffenden, meist weitlumigen Gänge sind sicher alt. Sie stellen die letzten Überbleibsel zugrunde gegangener Drüsenläppchen dar.

Das Inselgewebe der in Rede stehenden Fälle entsteht im wesentlichen von den Schaltstücken aus, deren Zellen im Sinne des Ersatzes in die leerwerdenden Stromamaschen einwuchern und ebenso wie etwa noch verbliebene und proliferierende zentroacinäre Zellen zu hypertrophischen B-Zellen differenziert werden. Für eine geschwulstmäßige Entfaltung des insulären Gangorgans kleiner intralobulärer Gänge, wie sie von FEYRTER (1953) bei Inselzelladenomen, die weit in das Geschwulstgebiet hineinreichende Gänge aufweisen, nur vermutungsweise als naheliegend angenommen wird, bot sich kein Anhalt. Doch ist das insuläre Gangorgan FEYRTERS nicht unbeteiligt (s. Befund zu Fall 2a). Die Anhäufung vereinzelter und in Gruppen stehender B-Zellen zwischen den Basen der Zylinderepithelien alter Ausführungsgänge, die Bildung lumenwärts gerichteter B-Zellenhäufen wie auch solcher undifferenzierter Gangzellen mit teilweisen Obliterationen deutet auf eine Stimulierung des gesamten, noch vorhandenen Gangsystems hin. Die innerhalb der Inselparenchymherde gelegenen Gänge und gangartigen Bildungen lassen nicht selten unmittelbare Kontinuitäten mit den Inselzellen erkennen. Ihr Zustandekommen ist in mehrfacher Weise deutbar

und läßt sich im einzelnen nicht festlegen. Da die aus den terminalen Gängen aussprossenden Zellen nicht ausschließlich zu soliden Zellhaufen, sondern streckenweise auch zu Schläuchen formiert sind, dürften sie zum Teil wenigstens primär als solche entstehen. Jedenfalls wird man aus solchen Bildern nicht ohne weiteres auf die endophytische Bildung des Inselgewebes aus den in ihm gelegenen Gängen schließen dürfen. Bei den Schaltstücken, die sich unmittelbar in einen Inselzellstrang fortsetzen, ist der Zusammenhang klar. Betont sei, daß alle Gänge harmonisch in das „Tumorgewebe“ eingefügt sind, ohne Zeichen des Druckes oder der Destruktion aufzuweisen.

Das bei den fraglich bösartigen Inselzellgeschwülsten regelmäßig und bei den meisten Inselzelladenomen peripher mitgetroffene Bauchspeicheldrüsenngewebe wird nicht selten als atrophisch beschrieben und als Ursache der Druck durch den Tumor angeschuldigt. Das ist in diesem Sinne sicher nicht ganz richtig. Daß die Atrophie bzw. der Untergang des Pankreasgewebes *das Primäre* in dem pathologischen Geschehen darstellt, erhellt aus unseren sämtlichen Fällen (1, 2a und 3). In besonderer Weise wird dies durch die Bilder des Falles I veranschaulicht, bei dem beim Fehlen jeglicher Kompression fast das gesamte umgebende Bauchspeicheldrüsenngewebe im Absterben begriffen war. Ferner sind die in diesen Drüsenteilen gleichzeitig zu beobachtenden Regenerationserscheinungen mit einer Druckatrophie nicht vereinbar. Bei Fall 2a wurde gelegentlich an mehreren Stellen der Peripherie eine Kompression der unmittelbaren Nachbarschaft eines knotenförmigen Inselzellherdes beobachtet. Sie erklärt sich durch den Druck des vitalen Regenerates auf das geschädigte Drüsenngewebe. Auffallenderweise waren weiter entfernt gelegene Drüsenabschnitte, die keinem Druck ausgesetzt waren, mitunter noch stärker atrophisch, was wiederum im Sinne einer primären Verursachung spricht.

Bei dem histologischen Bild der mitgeteilten Fälle (1, 2a und 3) scheidet die Annahme eines Adenoms, d. h. eines verdrängend wachsenden Tumors von vornherein aus. Es findet sich jedoch kein Grund, der ihre Auffassung als Carcinome rechtfertigen ließe, insbesondere konnte der einwandfreie und sichere Nachweis der Destruktion (O. LUBARSCHE) nicht erbracht werden. Die Natur dieser Gebilde als echte Blastome ist abzulehnen. Alles deutet darauf hin, daß es sich bei ihnen um *umschriebene reparatorische Hyperplasien* handelt, die sowohl in morphologischer als auch in funktioneller Hinsicht ihre Parallele in den Inselbildungen nach Gangverschlüssen haben. Sie stellen Umbauvorgänge dar, bei denen *primär zugrunde gehendes Pankreasgewebe durch insulinproduzierende Inselzellen ersetzt wird*. Das unmittelbar angrenzende Bauchspeicheldrüsenngewebe *gehört mit in den Gesamtkomplex* der sog. fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste, wie in besonderer Weise

durch die erweiterten Lichtungen und Epithelproliferationen der Ausführungsgänge des Falles 2a dargetan wird. Das Transformationsgeschehen vollzieht sich in Übereinstimmung mit dem klinischen Bild in langsamer Progression und ist zur Zeit der operativen Entfernung noch nicht völlig abgeschlossen oder war bereits vorzeitig zum Stillstand gekommen. So bleiben in den Randpartien noch mehr oder weniger normales bzw. atrophisches Drüsengewebe mit den Zeichen der Interdigitation oder scheinbaren Infiltration zurück. Der Prozeß läuft im ganzen wie in den einzelnen Läppchen von zentral nach peripher ab. Dabei können einzelne Partien vorübergehend oder für dauernd ausgespart bleiben, die dann im histologischen Bild als Einschlüsse exokrinen Parenchyms in Erscheinung treten. Jedoch wird nicht das gesamte untergehende Bauchspeicheldrüsengewebe in der beschriebenen Weise in Inselgewebe übergeführt. Ein Teil erfährt keinen Ersatz und weicht einem sklerotischen Bindegewebe. Auf diese Weise entstehen mehr oder weniger breite Septen und das, was als Kapsel imponiert. Spuren exokrinen Gewebes mit vielfach erweiterten Ausführungsgängen lassen sich in ihnen immer wieder nachweisen. Die Kapsel ist an jenen Stellen unvollkommen, an denen peripher gelegenes Bauchspeicheldrüsengewebe noch mehr oder weniger erhalten oder bereits in Inselgewebe umgewandelt, die Sklerosierung daher ausgeblieben ist (Abb. 2 und 7). Der Druck durch das vitale Regenerat ist an der strukturellen Gestaltung *sekundär* beteiligt. Die häufigen Degenerationen mannigfacher Art vermögen das histologische Bild weiter zu komplizieren.

Mit dem exokrinen Gewebe gehen auch die in ihm enthaltenen LANGERHANSschen Inseln zugrunde, wie ebenfalls bei Fall 2a nachgewiesen werden konnte. Man begegnet ihnen noch vielfach in einem lipomatösen oder sklerotischen Bindegewebe der Umgebung. Dort liegen sie meist dicht zusammengelagert und enthalten im Gegensatz zum neugebildeten Inselgewebe reichlichere A-Zellen. Ihre rundlich-ovale Gestalt und zum Teil auch ihre Größe sind noch vielfach erhalten, was ebenso wie die im sklerotischen Bindegewebe häufig anzutreffenden, nicht deformierten Nervenanschnitte (Fall 2a und 3) mit gegen die Ursache des Pankreasschwundes durch reine Kompressionswirkung spricht.

Inselzellherde in der Kapsel und außerhalb derselben sind *nicht* als *Ein- und Durchbrüche* eines infiltrierend wachsenden Tumors anzusehen. Sie *entstehen* nachweislich *an Ort und Stelle*, wobei offensichtlich auch Obliterationen von Ausführungsgängen durch von ihnen bzw. vom insulären Gangorgan gebildete Inselzellen eine Rolle spielen.

Für einen Teil der histologischen Merkmale fraglich bösartiger Inselzellgeschwülste (mangelhafte oder fehlende Abkapselung, Einschluß

von exokrinem Gewebe mitten im Tumor, Infiltration der Kapsel und des angrenzenden Pankreasparenchyms) konnte an Hand der eigenen Fälle gezeigt werden, daß sie nicht dem entsprechen, wofür sie gehalten wurden. Durch die Natur der Gebilde als umschriebene reparatorische Hyperplasien fanden sie eine einfache, nichtgeschwulstmäßige Erklärung. Es bleibt noch zu prüfen, welcher Wert den restlichen Kriterien im Sinne einer histologischen Carcinomdiagnose zukommt bzw. ob sie sich meiner Konzeption einfügen lassen.

Besondere Bedeutung hatte man den *Zellatypien* und *Mitosen* beimessen, wie aus der weiteren Bezeichnung dieser Bildungen als Adenocarcinome vom Bösartigkeitsgrad I (nach BRODERS) hervorgeht. Die Fälle 1 und 2a zeichneten sich an zahlreichen Stellen durch eine vielfach ungewöhnliche Polymorphie des Zellbildes aus. Bei ihrem Anblick konnte man durchaus versucht sein, an ein Carcinom zu denken, besonders wenn vielgestaltige Inselzellen und -kerne in nahe oder unmittelbare Berührung mit exokrinem Gewebe traten (Abb. 5). Die mikroskopische Krebsdiagnose ist im wesentlichen auf das gewebliche Verhalten gerichtet, wenn sie auch die Zellveränderungen mitberücksichtigt. Ihr einzig sicheres Kriterium, die Destruktion, konnte ich trotz sorgfältig darauf gerichteter Untersuchung nicht feststellen. Normale Inselzellen sind bereits durch eine sehr unterschiedliche Kerngröße charakterisiert und Riesenkerne gehören mit zu ihren Kennzeichen, ein Befund, der bei allen histologisch gutartigen Inselzellenadenomen gesteigert erscheint. Zellpolymorphie ist kein Reservat von Geschwülsten, sie kommt auch im Rahmen normaler Regeneration vor (HAMPERL 1952). Bei den eigenen Fällen läßt sich nachweisen, daß die Vielgestaltigkeit der Zellen und ihrer Kerne mit einer echten Anaplasie, d. h. einer Entdifferenzierung von Tumorzellen, die zu einer weiteren Zellteilung befähigt wären, nichts zu tun hat. Nirgends läßt sich ein echter Kerngewinn feststellen. Auch die großen, unregelmäßig deformierten, vielfach bizarren, stark hyperchromatischen Kernformen sind gegenüber den gesunden Riesenkernen geschrumpft. Es handelt sich um eine *letale Degeneration*, die auch in offensichtlich gut durchbluteten Gewebspartien vorkommend im wesentlichen durch eine primäre Hinfälligkeit der Zellen bedingt sein dürfte. Ihr Homologon sehe ich wiederum in den entsprechenden Zellbefunden hypertrophischer und hyperplastischer Inseln nach Gangverschlüssen.

Bekannt ist ja die Minderwertigkeit des hierbei neu gebildeten Inselgewebes (SSOBOWLEW; LÖWENSTEIN und JAFFÉ 1914; BURKHARDT 1936 u. a.). BURKHARDT stellte an Hand von 2 Fällen eines Tumorverschlusses des Ductus pancreaticus fest: „Die Inselwucherungen sind offenbar sehr vergänglicher Natur. Sie scheinen ebenso schnell der Rückbildung zu verfallen, wie sie entstanden sind.“ Der Verfasser betont die von ihm beobachtete Mannigfaltigkeit im Bilde der Zellkerne (Riesenkerne, besondere Dichte der chromatischen Substanz, eigenartige Ver-

formung, Auftreten ganzer Züge geschrumpfter und stark gefärbter Kerne) und zitiert ähnliche Beobachtungen anderer Autoren.

Ein anderer, nicht unbeträchtlicher Teil der Zelluntergänge sind sekundärer Natur und durch die häufigen Degenerationen hyaliner und hydropischer Art verursacht.

Mitosen kommen bei Inselzelladenomen nur selten vor. Auch bei den fraglich bösartigen Inselzellgeschwülsten stellen sie keinen regelmäßigen Befund dar und werden meist nur in spärlichen Exemplaren angetroffen. Bei Fall 2a fand ich in den zahlreich untersuchten Schnitten nur 2 Mitosen und vereinzelte Zellen mit 2 und mehr Kernen, während bei Fall 1 bei fehlenden Mitosen öfters Doppelkerne gesehen wurden. Mitosen sind nicht gleichbedeutend mit Geschwulstzellen. Sie besagen lediglich, daß die ausdifferenzierten Inselzellen zur Teilung und Vermehrung befähigt sind. Die Zellteilungen sind meines Erachtens im Zusammenhang mit den Zelluntergängen zu betrachten, die sie scheinbar zu kompensieren vermögen, während die Neubildung selbst, auch bei jahrelangem Bestand, doch kaum eine gewisse Größe überschreitet. Wäre dies nicht der Fall, so müßte die Spontanheilung des organischen Hyperinsulinismus ein häufiges Ereignis sein, während eine sichere Beobachtung dieser Art bisher nicht vorlag, wenn ich von dem eigenen Fall 1 (s. Krankheitsverlauf) absehe. Ein Teil des Inselparenchyms verfällt bei seinem Untergang der Sklerosierung und ist so an der Bildung der Trabekel und der Kapsel mitbeteiligt.

Das Vorhandensein von *Tumorzellen (Inselzellen) in Gefäßlichtungen* darf nicht ohne weiteres mit dem Einbruch einer krebsigen Geschwulst (blood vessel invasion) identifiziert werden. Amerikanische Autoren (V. K. FRANTZ 1940; LOPEZ-KRÜGER und DOCKERTY 1947 u. v. a.) sehen in diesem Befund sozusagen das Hauptbeweisstück für die Malignität der fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste und den wichtigsten Hinweis für eine mögliche Metastasierung. Die klinische Erfahrung hat gelehrt, daß diese Befürchtung unbegründet ist. Wir beobachteten gesunde, vorwiegend jedoch letale Inselzellen zum Teil in großer Zahl in den Gefäßlichtungen der Fälle 1, 2a und 3. Dabei erwiesen sich die Gefäßwände ebenso wie bei den Schrifttumsfällen als völlig intakt. Es bot sich *kein Anhalt*, daß die Zellen durch eine *aktive, zerstörende Tätigkeit* in die Lichtung gelangt waren. Die Befunde bieten sich demnach auch anders dar als bei den histologisch bösartigen, klinisch jedoch gutartigen Carcinoiden des Dünndarmes und ähnlichen Geschwülsten. Hier dringen die Geschwulstzellen in die Gefäßwandung ein und ragen unter Bildung eines von Endothel bekleideten Zapfens in die Lichtung hinein (FEYRTER). Bei den fraglich bösartigen Inselzellgeschwülsten kann man lediglich die Tatsache der Anwesenheit von Inselzellen in den Gefäßlichtungen als solche notieren. Man wird nach einer anderen,

nicht geschwulstmäßigen Erklärung suchen müssen. Der Auffassung von HOLMES, SWORN und EDWARDS (1946), die die Gefäßbefunde ihres Falles unter dem Hinweis auf gleiche Befunde in den Lichtungen von Ausführungsgängen als Kunstprodukte durch das Schneiden des schwammigen Inselgewebes deuten, vermag ich mich nicht anzuschließen. Beides kommt ja in der Tat vor (s. eigener Fall 2a). Ich sehe dagegen den Grund in dem Umstand, daß das Gefäßsystem in den Inselzellneubildungen mit seinen oft weiten, sinusartigen Capillaren nicht immer geschlossen ist. LAIDLAW (1938) stellte an Hand des WHIPPLESchen Operationsgutes viele Capillaren ohne endotheliale Begrenzung fest, in denen das Blut in direktem Kontakt mit den Tumorzellen stünde. Ich fand bei Fall 1 und 2a größere und kleinere, von Inselzellen umsäumte Bluträume, die offensichtlich durch umschriebene Zelluntergänge entstanden sind, ohne daß es zu Gerinnungserscheinungen oder Hämosiderinablagerungen gekommen war. Ähnliche Beobachtungen sind im Schrifttum vermerkt (R. R. BENSLEY bei WOMACK, GNAGI und GRAHAM; O'LEARY und WOMACK 1934 u. a.). Ihre Genese ist in zweifacher Weise denkbar. Entweder es werden locker gefügte letale und mit ihnen auch gesunde Inselzellen bei primär offenen Capillaren abgeschwemmt, oder die Gefäße rupturieren im Bereich einer Nekrose. In beiden Fällen ist die Möglichkeit eines passiven Abtransportes von Inselzellen gegeben. Wenn auch selten, so habe ich doch mit Sicherheit vereinzelte Inselzellen in weiten Capillaren gesehen. Es mag sein, daß der genannte Mechanismus durch die operativen Manipulationen an den kleinen Gebilden noch forciert wird.

Es zeigt sich somit, daß auch die beiden zuletzt genannten Kennzeichen fraglich bösartiger Inselzellgeschwülste die Interpretation unserer Fälle als Carcinome nicht zu stützen vermögen. Dagegen lassen sich alle ihre histologischen Eigentümlichkeiten durch ihre Deutung als umschriebene Hyperplasien, die sich in Analogie zu den Vorgängen nach Gangverschlüssen entwickeln, vollauf erklären. Sie stellen umschriebene B-Zellenhyperplasien dar, die aus meist hypertrophischen B-Zellen zusammengesetzt und das Ergebnis einer einseitig differenzierten oder, wenn man so sagen darf, einer falschen Regeneratbildung sind.

Die anlässlich des 1. Falles ausgesprochene Annahme (J. M. BAYER 1950), daß bei der Bildung der B-Zellen auch Endstückzellen mitbeteiligt seien, erwies sich als Irrtum. Sie hat sich bei den folgenden Fällen nicht bestätigt und kann, wie die erneute Durchsicht ergab, auch für Fall I nicht aufrechterhalten werden.

Deutung der fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste und der meisten üblichen Inselzelladenome als umschriebene Inselzellhyperplasien.

Es drängt sich die Frage auf, ob und inwieweit die bei den eigenen Fällen gewonnenen Erkenntnisse auf die fraglich bösartigen Inselzell-

geschwülste überhaupt und möglicherweise auch auf die üblichen Inselzelladenome (durchschnittlicher Durchmesser = 1–2 cm) anwendbar sind, d. h. ob sie für diese Gebilde eine generelle Gültigkeit besitzen. Studiert man von diesem Gesichtspunkt aus eine große Reihe der im Schrifttum niedergelegten Befundberichte, so gelangt man zu folgenden Ergebnissen:

1. Es besteht *kein Grund*, die eigenen Fälle (1, 2a und 3) als *Bildungen besonderer Art* mit eigener Genese zu betrachten. Sie sind mit den fraglich bösartigen Inselzellgeschwülsten des Schrifttums *identisch*.

Wurden doch alle ihre Erscheinungen, besonders die histogenetischen Beziehungen zum Gangsystem und das Vorkommen acinoinsulärer Kontinuitäten beim fehlenden Nachweis der Destruktion auch bei diesen schon beobachtet. Zwar wird immer wieder behauptet, daß der Tumor auf die Kapsel oder das angrenzende Bauchspeicheldrüsengewebe übergegriffen habe oder in die Gefäße eingebrochen sei. Das Wort Zerstörung findet man jedoch in keiner Arbeit erwähnt.

Für den primären Untergang exokrinen Gewebes finden sich nur versteckte Hinweise, die nicht entsprechend gewürdigt wurden. R. R. BENSLEY (1931) sah in einem Läppchen des anhaftenden Pankreasgewebes „regressive Veränderungen, welche für gewöhnlich einen Gangverschluß begleiten, das sind erweiterte, durch Bindegewebe getrennte Ausführungsgänge“. BAST (1932) konstatierte im umgebenden Pankreasparenchym eine Wucherung der zentroacinären Zellen und eine Atrophie der exokrinen Zellen, von der er ausdrücklich betont, daß sie bei fehlender Bindegewebsvermehrung nicht durch Druck bedingt sein könne. Die Bildung von Inselzellen in der Wand eigentlicher Ausführungsgänge wurde ebenfalls von BAST sowie von HOLMES, SWORN und EDWARDS festgestellt.

2. Die fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste und die üblichen Inselzelladenome sind pathologisch-anatomisch als *wesensgleich* zu betrachten. Sie zeigen in ihrem histologischen Aufbau keine prinzipiellen, sondern *nur graduelle* Unterschiede.

Eine Gegenüberstellung ihrer wichtigsten Eigenschaften mag diese Tatsache beleuchten. Nicht alle fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste sind durch das gleichzeitige Vorhandensein sämtlicher zitierten Merkmale gekennzeichnet. Wie bereits betont, war es vielfach nur der eine oder andere unmaßgebliche Befund, der die Autoren den Verdacht der Malignität aussprechen ließ. Eine auffällige Vielgestaltigkeit der Zellen ist kein konstantes Vorkommnis, ebenso können Mitosen völlig fehlen (DUFF und MURRAY). Tumorzellen in den Gefäßlichtungen wurden nur in knapp $\frac{1}{3}$ der Fälle beobachtet (V. K. FRANTZ; LOPEZ-KRÜGER und DOCKERTY). Auf der anderen Seite darf man sich unter den üblichen Inselzelladenomen nicht in jedem Fall eine in sich geschlossene, nur aus Inselzellen aufgebaute Gewebswucherung vorstellen, die von einer mehr oder weniger breiten Kapsel umgeben ist. Solche, das Bild eines scheinbar echten Adenoms darbietenden Fälle gibt es; sie sind jedoch *durchaus ungewöhnlich* und stellen nur das eine Ende einer Reihe dar, an deren anderem Ende die unter Umständen ein Carcinom vortäuschenden, fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste stehen. Bei der Mehrzahl der unter der Bezeichnung eines Inselzelladenoms mitgeteilten Fälle wurden Befunde erhoben, die nur gradweise von denen der fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste differieren oder überhaupt keine Unterschiede erkennen lassen. Die einzige Ausnahme bilden die Gefäßbefunde. Merkwürdig genug wurden sie bisher nur von ausländischen Verfassern erwähnt und ungeachtet des sonstigen

Verhaltens der sie enthaltenden Bildungen als Zeichen der Bösartigkeit gewertet. Eine ausgesprochene, allseitig geschlossene Kapsel ist nur einem Teil der Inselzelladenome eigen. Häufig ist sie nur zart entwickelt, vielfach unvollständig und gelegentlich wurde sie selbst bei völlig regulärem Zellbild gänzlich vermißt (LOPEZ-KRÜGER und DOCKERTY; HOLMES und Mitarbeiter). In anderen Fällen zeigte sich die Kapsel von adenomatösen Inselzellherden durchsetzt. Eine Kompression des angrenzenden Pankreasgewebes wird im allgemeinen angegeben; es existieren jedoch auch Mitteilungen, die ihr Fehlen besonders hervorheben. Die Abgrenzung vieler Inselzelladenome wird als unscharf bezeichnet. Bei spärlich entwickelter oder unvollständiger Kapsel greifen an ihrer Oberfläche acinöses und Tumorgewebe fingerartig ineinander, oder es bestehen „fließende Übergänge“ bzw. fragliche Infiltrationen. Der Einschuß von exokrinem Gewebe mit Ausführungsgängen oder von Ausführungsgängen mit normalen LANGERHANSschen Inseln wurde bei vollständig wie bei mangelhaft abgekapselten Adenomen verzeichnet. Von manchen Autoren wird ein weit in das Tumorgebiet hineinreichender, aus alten Gängen bestehender Stiel als charakteristischer Befund beschrieben (LAILAW; TERBRÜGGEN 1948), während O'LEARY bei entsprechendem Befund der Gänge im Zentrum der Gebilde von einem zentralen Hof spricht. RÖSSLE (Fall H. KRAUSS 1939) vermerkt bei guter Abkapselung eine Mannigfaltigkeit des Zellbildes, die ihn an die Carcinoide des Dünndarmes erinnerten. Ferner wurden unmittelbare Kontinuitäten zwischen Endstück- und Tumorzellen festgestellt.

Abgesehen von den selteneren Bildungen vom Bau eines scheinbar echten Adenoms, auf die noch zurückzukommen sein wird, läßt sich ein grundlegender Unterschied nicht ausfindig machen. Man kann sich bei der Durchsicht der Befunde nicht des Eindruckes erwehren, daß vielfach die subjektive Einstellung des jeweiligen Untersuchers die Zuordnung eines Gebildes zu der einen oder anderen Gruppe entschieden hat, wie dies ja auch im großen in der unterschiedlichen Klassifikation des amerikanischen und europäischen Schrifttums zum Ausdruck kommt. Auch von deutschen Untersuchern wurde eine Anzahl von Inselzellbildungen mitgeteilt, die von amerikanischen Verfassern zweifelsohne als fraglich bösartige Inselzellgeschwülste bezeichnet worden wären, von ihnen jedoch offenbar in Ermangelung eines sicheren Malignitätsnachweises als Inselzelladenome registriert wurden. Beide Arten von Inselzellgeschwülsten fasse ich der kürzeren Bezeichnung wegen als *übliche* Inselzellgeschwülste zusammen.

3. Der Deutung der üblichen Inselzellgeschwülste als echte Blastome stehen außer den erwähnten histologischen Eigentümlichkeiten zwei weitere Gründe hinderlich im Wege: *das Fehlen eines progressiven Wachstums* und, soweit histogenetische Beziehungen nachweisbar sind, *ihre Abhängigkeit vom Gangsystem*.

Die Inselzellgeschwülste stellen im allgemeinen kleine Gebilde von ziemlich gleichbleibender Ausdehnung dar. Ihre durchschnittliche Größe von 1–2 cm wird nur von wenigen Exemplaren übertroffen. Das gilt auch für jene Bildungen, deren hypoglykämische Manifestationen lange Jahre — bis zu 10 Jahren und länger — vor ihrer Auffindung zurückreichen. Ihre große Mehrheit läßt somit ein wichtiges Tumormerkmal, das fortschreitende Wachstum vermissen, eine Tatsache, auf die bereits NUBOER (1924) hingewiesen hatte.

Als Ausgangspunkt echter Inselzellgeschwülste kommen theoretisch alle Komponenten des Inselsystems in Frage. Als weitere Quelle werden die Endaufzweigungen des Gangsystems, die Regenerationsstätten des endokrinen Pankreasgewebes, in Erwägung gezogen (FEYRTER 1953). Meines Erachtens ist ihnen in dieser Hinsicht nur eine mehr indirekte Bedeutung beizumessen, soweit die von

ihnen differenzierten Inselzellen eine geschwulstmäßige Entartung erleiden. Unabhängig vom Ausgangsort wird man als Mutterzellen echter Inselzellgeschwülste Inselzellen postulieren müssen. Was nun die zur Diskussion stehenden üblichen Inselzellgeschwülste betrifft, so wird ihre Ableitung aus fertigen LANGERHANSschen Inseln im allgemeinen für unwahrscheinlich gehalten. Die bisher festgestellten histogenetischen Beziehungen deuten auf das Gangsystem hin. Besonders O'LEARY und WOMACK, LAIDLAW, BAST, CONN und HINERMAN (1949) u. a. haben sich für diese Entstehungsweise ausgesprochen. TERBRÜGGEN hält die Bildung der Tumorzellen aus schaltstückähnlichen Schläuchen für wahrscheinlich. Nach der Auffassung der erstgenannten Autoren sollen sich die Tumorzellen aus den Gangzellen differenzieren. O'LEARY und WOMACK bezeichnen den zentralen Kern der Tumoren als den Brennpunkt der Differenzierung und den eigentlichen Ursprung des größten Teiles des tumorösen Inselgewebes. Sie machen dann allerdings die Einschränkung, daß die Differenzierung vom Ganggewebe allein die Größenzunahme der Tumoren nicht erkläre und sehen den Beweis für ihre Annahme in den zahlreichen Mitosen bei dem einen der 5 von ihnen untersuchten Fälle. Mit anderen Worten, die Differenzierung von Gang- zu Inselzellen steht im Vordergrund, daneben tritt noch eine selbständige Wucherung bereits ausdifferenzierter Zellen. CONN und HINERMAN nehmen ebenfalls eine unmittelbare Umwandlung proliferierender Gangzellen zu Tumorzellen an. Sie sind ferner der Ansicht, daß in ihrem Falle die Geschwulst auch weiterhin vom Gangepithel undifferenzierte Zellen beziehe, die zu B-Zellen-ähnlichen Tumorzellen „ausreifen“.

Die Beobachtungen dieser Untersucher sind zweifellos richtig und decken sich vollkommen mit den eigenen. Doch kann ich mich mit ihren Auslegungen nicht einverstanden erklären. Was sie beschreiben, sind meines Erachtens *Regenerationsvorgänge*. Die Inselzellen ihrer Fälle erweisen sich in Abhängigkeit vom Gangsystem und widersprechen somit dem fundamentalen Kriterium echter Geschwülste, das eine fortgesetzte Wucherung *eigener Zellelemente* fordert. Ein autonomes Wachstum kann ihnen nicht zuerkannt werden. Die unmittelbare Differenzierung oder das Ausreifen einer Gangzelle zu einer funktionell hochwertigen, insulinproduzierenden Tumorzelle ist bei dem allgemeinen kataplastischen Charakter der Geschwülste kaum vorstellbar. Obwohl O'LEARY und LAIDLAW die histogenetischen Beziehungen zum Gangsystem so klar erkannten und selbst hinsichtlich der einseitigen Potenz der Gänge zur Bildung von Insel- und Gangzellen die analogen Verhältnisse nach Gangverschlüssen anführen, halten sie an der Geschwulstdiagnose fest. Offenbar wurden sie durch die Größe der Bildungen, das gelegentliche Vorkommen von Mitosen und durch gewisse cytologische Besonderheiten in ihrer Konzeption beeinflusst. Keiner dieser Befunde vermag jedoch den Tumorcharakter der Inselzellwucherungen zu stützen. Angenommen, die vom Gangsystem gebildeten Inselzellen seien tumorös entartet, dann wäre bei einem echten geschwulstmäßigen Wachstum das Auftreten einer Gegensätzlichkeit im Sinne eines Druckes oder einer direkten Zerstörung zu erwarten. Dies trifft jedoch weder bei den eigenen noch bei den Schrifttumsfällen zu. Gänge und Inselzellen stehen in einem harmonischen Verhältnis zueinander. Bemerkenswert

ist ferner die Tatsache, daß die genannten histogenetischen Beziehungen *nur bei klinisch gutartigen* Inselzellgeschwülsten, nicht dagegen bei echten Inselzellkrebsen beobachtet werden konnten (DUFF und MURRAY).

Wie sich aus den vorstehenden Ausführungen ergibt, dürfte die bisherige Auffassung der üblichen Inselzellgeschwülste als echte Blastome *nicht richtig* sein. Sie sollte daher revidiert werden. Ich sehe keine Bedenken, die Erkenntnisse und Schlußfolgerungen der eigenen Fälle generell auf sie zu übertragen. Nach meiner Ansicht stellen *sowohl die fraglich bösartigen Inselzellgeschwülste als auch das Gros der üblichen Inselzelladenome umschriebene Inselzellhyperplasien* gleicher Genese dar. Durch eine solche Betrachtungsweise finden ihre histologischen Eigentümlichkeiten, ihre histogenetischen Beziehungen wie auch die relative Konstanz ihrer Größe eine einheitliche und befriedigende Erklärung. Aus ihrer Natur als fehdifferenzierte reparative Hyperplasien leitet sich auch die Beantwortung der Frage nach den Variationen ihrer Erscheinungsformen ab. Bei unvollständigem Ablauf des Umbauvorganges resultiert die Struktur einer fraglich bösartigen Inselzellgeschwulst oder eines Adenoms mit anhaftendem atrophischem Drüsengewebe. Bei totalem Untergang des exokrinen Gewebes und vollständigem Ersatz durch hypertrophische Inselzellen entsteht dagegen das Bild eines Adenoms. Ein solches haben wir in unserem bisher noch nicht diskutierten Fall 2b vor uns (s. Befund). Die zentrale Narbe — sie entspricht offenbar dem zentralen Kern der Autoren (O'LEARY und WOMACK), in dem die Gänge zugrunde gegangen sind — sowie die dünne und zarte, locker gefügte Kapsel — dem interlobulären Septum eines größeren Läppchens entsprechend — lassen sich gegen seine wahre Natur als Adenom anführen. Bei ungleichmäßigem Ablauf der Transformation können in dem gleichen Gebilde beide Ausdrucksweisen kombiniert vorgefunden werden. So sahen wir bei Fall 2a in dem größeren Teil des Operationspräparates das eingehend besprochene Bild einer fraglich bösartigen Inselzellgeschwulst, während sich der Rest des Präparates als Inselzelladenom mit abgeschlossener, breiterer Kapsel darbot. Ein solches Verhalten hat mit einer malignen Degeneration, die vielfach in solchen Fällen diagnostiziert wurde, nichts zu tun. Im übrigen gilt es mir als sicherer Beweis, daß Inselzellbildungen vom Bau eines scheinbar echten Adenoms nicht gleichbedeutend mit einer gutartigen Geschwulst zu sein brauchen.

Bei dem vikariierenden Ersatz des exokrinen Gewebes füllen die proliferierenden Schaltstückzellen die Stromamaschen nicht immer als solide Zellhaufen aus. Vielfach bilden sie Schläuche, aus denen Gänge hervorgehen. In ähnlicher Weise dürften die nicht seltenen drüsigen Formationen von Inselzellen zu erklären sein. Gelegentlich können solche Strukturen das Bild allein beherrschen und als rein tubuläre Inselzelladenome in Erscheinung treten (Fall HEINE und MÜLLER).

Die Analogie der sog. Inselzellgeschwülste mit der Inselneubildung nach Gangverschlüssen erscheint vollkommen. Funktionell zeigt sie sich in der Unabhängigkeit der Zellen von der Höhe des Blutzuckerspiegels, wie sie sowohl nach experimentellen als auch nach spontanen Gangverschlüssen beobachtet wurde (HERXHEIMER; MANSFELD, BRINCK und SPOHNHOLZ; H. BERGER u. a.). Man ist daher versucht, auch hinsichtlich der *kausalen* Genese die gleiche Ursache anzunehmen. Ohne es behaupten zu wollen, vermute ich, daß sie als Folge einer offenbar langsam erfolgenden Obliteration eines größeren oder kleineren Seitenastes des Hauptausführungsganges entstehen, in dessen Zugehörigkeitsbereich sich die Transformation abspielen würde. Zugunsten einer solchen Konzeption spräche die nicht seltene Entwicklung sog. Inseladenome auf dem Boden einer Pankreascirrhose (BÜCHNER 1932; W. H. BECKER 1948; CREUTZFELD 1953). BÜCHNER und CREUTZFELDT fassen die von ihnen beschriebenen Fälle dementsprechend als Überschußregenerate auf, ohne jedoch den Beweis dazu zu liefern. Besonderer Erwähnung wert erscheint mir in diesem Zusammenhang der eine Fall CREUTZFELDTs, bei dem eine stummes Inselzelladenom im gleichen Gebiet eines im Hauptausführungsgang gelegenen, verästelten Steines angetroffen wurde. Bei dem eigenen Untersuchungsmaterial war es immerhin auffallend, daß ich bei 2 Fällen (1 und 2a) am Rande einiger Schnitte je einen großen, schon bei Betrachtung mit freiem Auge erkennbaren Gangquerschnitt feststellen konnte, der offenbar der Stielbildung von LAIDLAW und TERBRÜGGEN entspricht.

Die Frage der Existenz echter gutartiger Gewächse soll hier nicht erörtert werden. Diesbezüglich sei auf die Ausführungen von SIEGMUND und BÜNGELER verwiesen. Was die üblichen klinisch gutartigen Inselzellgeschwülste betrifft, so glaube ich den Nachweis geführt zu haben, daß sie keine echten Blastome darstellen. Sie sind zwar in humoraler und nervaler Hinsicht durchaus selbständige Gebilde, die im Falle ihrer endokrinen Wirksamkeit zu einer mehr oder weniger konstanten Insulinsekretion führen. Ihre Abhängigkeit vom Gangsystem und der vikariierende Ersatz exokrinen Gewebes stempeln sie dagegen zu reparativen Gewebsproliferationen im Sinne SIEGMUNDS. Für jene im ganzen seltenen gutartigen Inselzellwucherungen, die das übliche Maß weit überschreiten, bleibt weiterhin zu klären, ob sie als Überschußregenerate oder sonstwie regulierte Gewebsproliferationen oder nicht doch als gutartige Geschwülste aufzufassen sind. Da dieses noch ungelöste Problem auch bei einem Teil der als scheinbar echte Adenome in Erscheinung tretenden üblichen Inselzelladenomen zu bedenken ist, habe ich nicht ihre Gesamtheit, sondern nur ihre überwiegende Mehrheit in meine Konzeption einbezogen.

Die bisherige Unsicherheit in der Beurteilung fraglich bösartiger Inselzellgeschwülste hat manche Untersucher (GORDON und OLIVETTI

1947 u. a.) dazu veranlaßt, nur dann einen Inselzellkrebs anzuerkennen, wenn die Geschwulst bereits auf Nachbarorgane übergegriffen oder Metastasen gesetzt hat. In der Tat zeigten echte Inselzellkrebse bei der Operation bzw. bei ihrer Entdeckung fast regelmäßig eine schon weitgehende Ausbreitung. Trotzdem wird man die genannte Auffassung nicht billigen können. Wie jede Geschwulst beginnen auch die Inselzellkrebse zunächst lokalisiert, und es wäre möglich, daß doch einmal ein echter umschriebener Inselzellkrebs vorläge, wie das für seine inaktive Form erwiesen ist (WHIPPLE 1945). Maßgebend für die anatomische Diagnose ist der sichere Nachweis der Destruktion.

*Schlußfolgerungen für die operative Behandlung
der üblichen Inselzellgeschwülste.*

Aus der Auffassung der sog. Inselzellgeschwülste, insbesondere der fraglich bösartigen Inselzelltumoren als umschriebene Inselzellhyperplasien ergeben sich für ihre chirurgische Behandlung folgende Folgerungen:

1. Wurde bei der Operation ein Gebilde entfernt von dem histologischen Aussehen einer fraglich bösartigen Inselzellgeschwulst, ohne daß der einwandfreie Nachweis der Destruktion geführt werden konnte, so liegt weder eine maligne Degeneration noch ein umschriebenes Carcinom vor. Die alleinige Ausschälung genügt. Eine Nachresektion oder die prinzipielle Pankreasresektion, wie sie von BERNHARD (1949) wegen des möglichen Vorliegens eines solchen Gebildes auch für die üblichen Inselzelladenome in Erwägung gezogen wurde, ist nicht erforderlich bzw. abzulehnen.

Der zweite gegen die Enucleation als allgemeine Behandlungsmaßnahme vorgebrachte Einwand, das gelegentliche Zurücklassen eines weiteren, unbemerkt gebliebenen Tumors (Tumor im klinischen Sinne) ist ebenfalls nicht stichhaltig. Der Prozentsatz multipler (sog. Inselzellgeschwülste (12,6% nach HOWARD und Mitarbeitern) erscheint mir zu gering, als daß er bei einem im Korpus- oder Schwanzabschnitt ange- troffenem Tumor die regelmäßige Entfernung dieser Drüsenteile rechtfertigen würde, wie dies unter anderen von ZENKER in seiner Operationslehre vertreten wird. Zudem verspricht dieses Vorgehen keinen sicheren Erfolg, da der weitere Tumor unter Umständen auch im Pankreaskopf verborgen sein kann. Die Gefahr des Zurücklassens einer weiteren sog. Inselzellgeschwulst wird durch die Mobilisation und bidigitale Abtastung des gesamten Pankreas herabgesetzt, wie überhaupt die Auffindung dieser Gebilde hierdurch wesentlich gefördert wird.

Die *alleinige Ausschälung* ist und bleibt bei den sog. Inselzellgeschwülsten *die Methode der Wahl*. Bei aufgefundenem Tumor ist die Pankreasresektion meines Erachtens nur angezeigt bzw. geboten, wenn die Enucleation auf Schwierigkeiten stößt und nicht ohne Mitverletzung des umgebenden Drüsengewebes möglich erscheint. Das kommt

gelegentlich, offenbar bei stärkerer Verfilzung der eigentlichen Neubildung mit dem unmittelbar angrenzenden Pankreasgewebe vor (siehe eigener Fall 3). In solchen Fällen sollte bei Sitz des Tumors im Korpus- oder Schwanzabschnitt die Ausschälung nicht erzwungen werden. Nekrosen, langdauernde Fisteln und weitere Komplikationen können sonst die Folge sein.

2. Stand die Diagnose eines organischen Hyperinsulinismus fest und konnte bei der Operation trotz sorgfältiger und sachgemäßer Suche das anatomische Substrat nicht gefunden werden, so wird man sich sogleich zu einer ausgedehnten Resektion entschließen, in der Hoffnung, das anatomische Substrat mitzuentfernen. Bei der histologischen Natur der meisten Inselzelladenome als umschriebene Hyperplasien wird man im allgemeinen mit einer wesentlichen Größenzunahme, die eine spätere Auffindung und Entfernung erleichtern würde, nicht rechnen können. Das Schließen des Bauches und eine Relaparotomie zu einem späteren Zeitpunkt, wie dies unter anderem vorgeschlagen wurde, ist zu verwerfen.

Zusammenfassung.

1. Die von amerikanischen Untersuchern zu einer eigenen Gruppe zusammengefaßten, vielfach als Carcinome gedeuteten, fraglich bösartigen oder intermediären Inselzellgeschwülste sind klinisch gutartige Bildungen. Ihre Kennzeichen werden besprochen.

2. Es werden 4 endokrin aktive Inselzellgeschwülste mitgeteilt, von denen 3 die Merkmale fraglich bösartiger Inselzellgeschwülste aufwiesen. An Hand der histologischen Befunde wird aufgezeigt, daß diese nicht mit denen eines bösartigen Wachstums gleichzusetzen sind, und daß die genannten Gebilde keine echten Blastome darstellen. Sie erweisen sich als reparativ-hyperplastische Gewebsproliferationen im Sinne SIEGMUNDS, d. h. als umschriebene Inselzellhyperplasien. Sie sind das Produkt eines lokalen Umbauvorganges, der sich in Analogie zur Inselneubildung nach Gangverschlüssen vollzieht, wobei primär zugrunde gehendes exokrines Gewebe durch Proliferation und Differenzierung terminaler Gangzellen ersetzt wird. Durch die Bildung lumenwärts gerichteter B-Zellenhaufen sind auch die Ausführungsgänge mitbeteiligt.

3. Das Studium einer großen Reihe von Schrifttumsfällen lehrt, daß zwischen den fraglich bösartigen Inselzellgeschwülsten und den Inselzelladenomen durchschnittlicher Größe einerseits und den eigenen Fällen andererseits keine grundsätzlichen Unterschiede bestehen. Die Auffassung der letzteren als umschriebene Inselzellhyperplasien wird daher auf die Mehrzahl der üblichen Inselzellgeschwülste übertragen. Nur in einer Minderzahl von Fälle zeigen die üblichen Inselzelladenome den Aufbau eines scheinbar echten Adenoms. Auch diese Erscheinungsform kann sich aus den genannten Umbauvorgängen ergeben.

4. Die pathologisch-anatomische Natur der seltenen gutartigen Inselzellgeschwülste, die das übliche Durchschnittsmaß weit überschreiten, bleibt zunächst noch unentschieden.

5. Maßgebend für die anatomische Diagnose eines echten Inselzellkrebses ist der sichere Nachweis der Destruktion.

6. Auf die Schlußfolgerungen, die sich aus der neu gewonnenen Auffassung der üblichen Inselzellgeschwülste für ihre chirurgische Behandlung ergeben, wird hingewiesen.

Literatur.

- BARNARD, W. G.: J. Path. **35**, 929 (1932). — BAST, TH. H., E. R. SCHMIDT u. E. L. SEVRINGHAUS: Acta chir. scand. (Stockh.) **71**, 82 (1932). — BAYER, J. M.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **267**, 158 (1951). — BECKER, W. H.: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **261**, 251 (1948). — BENSLEY, R. R.: Siehe WOMACK, GNAGI u. GRAHAM. — BERGER, H.: Bruns' Beitr. **184**, 240 (1952). — BERNHARD, F.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, Nr 35/36, 1048. — BRINK, J., u. G. SPONHOLZ: Dtsch. Z. Verdgs.-usw. Krkh. **1**, 3 (1938). — BÜNGELER, W.: Forschgn u. Fortschr. **26**, 231 (1950). — Verh. dtsch. Ges. Path. **35**, 10 (1952). — CONN, J. W., and D. L. HINERMAN: J. of Path. **24**, 429 (1948). — CREUTZFELDT, W.: Beitr. path. Anat. **113**, 133 (1953). — DUFF, G. L., and E. G. D. MURRAY: Progr. Med. Sci. **207**, 437 (1942). — FERNER, H.: Virchows Arch. **320**, 277 (1951). — Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — FEYTER, F.: Erg. Path. **29**, 305 (1934); **36**, 3 (1943). — Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien-Düsseldorf: Wilhelm Maudrich 1953. — FRANTZ, V. K.: Ann. Surg. **112**, 161 (1940); **119**, 824 (1944). — GOMORI, G.: Amer. J. Path. **17**, 395 (1941). — Arch. of Path. **36**, 217 (1943). — GORDON, B. S., and R. G. OLIVETTI: Gastroenterology **9**, 409 (1947). — GRAHAM, R.: Siehe HOWLAND u. Mitarb. HAMPERL, H.: Wien. klin. Wschr. **1933**, 1537. — Klin. Wschr. **1940**, 929. — Verh. dtsch. Ges. Path. **35**, 29 (1952). — HEINE, J., u. A. MÜLLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **194**, 632 (1949). — HERXHEIMER, G.: Klin. Wschr. **1926 II**, 2298. — Dtsch. med. Wschr. **1927**, 715. — HERXHEIMER, G., u. E. CARPENTIER: Beitr. path. Anat. **76**, 270 (1927). — HOLMES, J. M., B. R. SWORN and J. L. EDWARDS: Brit. J. Surg. **33**, 330 (1946). — HOWARD, J. M., N. H. MOSS and J. E. RHODS: Surg. etc., Suppl., Internat. Abstr. Surg. **90**, 417 (1950). — HOWLAND, G., W. R. CAMPBELL, E. J. MALTBY and W. L. ROBINSON: J. Amer. Med. Assoc. **93**, 674 (1929). — KRAUSS, H.: Dtsch. Z. Chir. **251**, 512 (1939). — LAIDLAW, C. T.: Amer. J. Path. **14**, 125 (1938). — LÖWENFELD, W., u. R. H. JAFFÉ: Virchows Arch. **216**, 10 (1914). LOPEZ-KRÜGER, R., and M. B. DOCKERTY: Surg. etc. **85**, 495 (1947). — LUBARSCH, O.: Z. Krebsforsch. **5**, 114 (1907). — Verh. dtsch. Ges. Path. **12**, 32 (1908). — MANSFELD: Klin. Wschr. **1924 II**, 2378. — NUBOER, J. F.: Zbl. Path. **34**, 585 (1924). — O'LEARY, J. L., and N. WOMACK: Arch. of Path. **17**, 291 (1934). — ROBINSON, W. L.: Siehe HOWLAND u. Mitarb. — RÖSSLE, R.: Siehe KRAUSS, H. — SIEGMUND, H.: Wien. med. Wschr. **1941**, Nr 52. — SSOBOLEW, L. W.: Zbl. Path. **23**, 907 (1912). — TERBRÜGGEN, A.: Virchows Arch. **315**, 407 (1948). — THALHIMER, W., and F. D. MURPHY: J. Amer. Med. Assoc. **91**, 89 (1928). — WHIPPLE, A. O.: Surgery **8**, 289 (1944). — Ann. Surg. **121**, 847 (1945). — WHIPPLE, A. O., and V. K. FRANTZ: Ann. Surg. **101**, 1299 (1935). — WOMACK, N. A., W. B. GNAGI and E. A. GRAHAM: J. Amer. Med. Assoc. **97**, 831 (1931). — ZENKER, R.: Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre. Begr. von M. KIRSCHNER, 2. Aufl., herausgeg. von N. GULEKE u. R. ZENKER, Bd. VII, Teil I, S. 779.

Privatdozent Dr. med. J. M. BAYER, Bonn-Venusberg,
Chirurgische Universitätsklinik.