

## Morphogenese und Bedeutung von Epithelmetaplasien in der menschlichen Prostata

### Eine elektronenmikroskopische Studie

H. Kastendieck und E. Altenähr

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert) der Universität Hamburg

Eingegangen am 6. September 1974

### Morphogenesis and Significance of Epithelial Metaplasia in the Human Prostate Gland

#### An Electron-Microscopic Study

*Summary.* Electron-microscopic studies were done to point out the morphogenesis of transitional and squamous epithelial metaplasia in the human prostate gland. The basis of epithelial metaplasia is a multi-layered proliferation of the basal cells and subsequent divergent differentiation. Transitional metaplasia can be viewed under the light microscope; the electron microscope on the other hand does not show all structural features of the transitional epithelium, such as: The cover cells of the metaplastic epithelium, which do not reach the basement membrane; the surface cells, which are always mononuclear and show signs of beginning adenoid differentiation. Extreme twisting of the lateral cell membranes as a morphological equivalent of deformability was not observed. Squamous epithelial metaplasia, contrary to transitional epithelial metaplasia, shows the criterion's true characteristics of squamous epithelium at both the light and electron microscopic levels: The metaplastic cells have an abundant cytoplasm containing the characteristic structures with numerous tonofibrils and broad desmosomes. Microvilli-like processes of the cytoplasm project into the lacunar interfacial canals. In addition aggregates of glycogen granules and deposits of osmophilic material can be seen, representing the first step of keratinization. Epithelial metaplasias in the prostate occur not only in the central area near the urethra, but also in the peripheral ducts and glandular acini. An estrogen-androgen imbalance is suggested to be an essential factor in the etiology of prostatic epithelial metaplasia. A reversibility of squamous epithelial metaplasia is unlikely. To our knowledge, the epithelial metaplasias in the prostate do not represent a precancerous lesion.

*Zusammenfassung.* Es wurden elektronenmikroskopische Untersuchungen angestellt, um die Morphogenese der Transitional- und Plattenepithelmetaplasie menschlicher Prostatadrüsen aufzuzeigen. Der Vorgang metaplastischer Epithelveränderungen beruht auf einer mehrschichtigen Proliferation der Basalzellen mit nachfolgendem divergenten Differenzierungsverlauf. Die Transitionalepithelmetaplasie ist ein lichtmikroskopisches Erscheinungsbild, sie weist jedoch elektronenmikroskopisch nicht alle cytomorphologischen Charakteristika des Übergangsepithels auf: so liegt bei dieser Metaplasieform kein mehrreihiges Epithel mit der Basalmembran aufsitzenden Deckzellen vor. Darüber hinaus sind die oberflächlichen Zellen stets einkernig und zeigen Ansätze zur drüsigen Ausdifferenzierung. Eine starke Schlingelung der lateralen Zellgrenzmembranen als morphologisches Zeichen einer Verformbarkeit ist nicht zu erkennen. Demgegenüber entspricht die Plattenepithelmetaplasie sowohl lichtmikroskopisch als auch nach ultrastrukturellen Kriterien echtem Plattenepithel: die metaplastischen Zellen sind sehr cytoplasmareich und besitzen als kennzeichnende Feinstrukturen zahlreiche Tonofilamente und breite Desmosomen. In den lacunär erweiterten Interzellularspalt ragen fingerförmige Cytoplasmafortsätze hinein. Außerdem finden sich Ablagerungen von Glykogen und osmophilem Material in einer Form, die als Verhornungsvorstufe zu gelten hat. Die Lokalisation der Epithelmetaplasien innerhalb der Prostata

scheint sich nicht nur auf urethranale Abschnitte zu beschränken, sondern auch periphere Gangepithelien und Drüsenendstücke zu betreffen. Als ein wesentlicher auslösender Faktor der Epithelmetaplasie prostaticher Drüsen kommt eine Störung der Oestrogen-Androgen-Balance in Betracht. Eine Reversibilität der Plattenepithelmetaplasie ist unwahrscheinlich. Die Epithelmetaplasien in der Prostata stellen vermutlich keine Präcancerose dar.

### Einleitung

Unter Epithelmetaplasien ist das Auftreten gewebsfremder Funktionsmerkmale zu verstehen (Thoenes, 1973); sie stellen insbesondere in Drüsenepithelien bekannte Phänomene dar.

In der Prostata unterscheidet man aufgrund lichtmikroskopischer Beobachtungen zwei Arten metaplastischer Epithelveränderungen: die Transitional- und die geläufigere Plattenepithelmetaplasie. Beide sind unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen anzutreffen. Schon in der foetalen Prostata kann ab dem 6. Schwangerschaftsmonat eine Plattenepithelmetaplasie der prostatichen Drüsen beobachtet werden, die bis in die Neugeborenenperiode persistiert und sich dann spontan zurückbildet (Schlachta, 1904; Jakobsen, 1951; Price, 1963). Im Verlauf einer Entzündung oder eines Infarktes sind urotheliale bzw. plattenepitheliale Metaplasien in der Prostata keine ungewöhnlichen Begleiterscheinungen (Mostofi, 1971; Mostofi und Price, 1973). Auch nach chirurgischen Eingriffen können derartige metaplastische Epithelveränderungen beobachtet werden (Smith, 1972), ebenso in den Epithelien der Prostatagänge bei gleichzeitiger benigner Hyperplasie (Moore und McLellan, 1938; Jakobsen, 1951).

Die Plattenepithelmetaplasie ist die normale Reaktion des Drüsenepithels auf endogen oder exogen erhöhte Oestrogenspiegel sowohl beim Menschen (Moore und McLellan, 1938; Jakobsen, 1951; Mostofi und Price, 1973; Schubert u. Mitarb., 1973) als auch im Tierexperiment (Brendler, 1963; Triche und Harkin, 1971; Kroes und Teppema, 1972). Die Frage nach der Entstehung derartiger Umwandlungen ist für das Drüsenepithel der menschlichen Prostata bisher nicht beantwortet. Unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen sollen die Morphogenese dieser Drüsenepithelmetaplasien darstellen und Aufschluß geben, ob es sich dabei ultrastrukturell tatsächlich um Übergangs- bzw. Plattenepithel handelt. Darüber hinaus werden Ätiologie und Bedeutung dieser Epithelumwandlungen diskutiert.

### Material und Methode

Von 25 Patienten mit gesichertem Prostatacarcinom wurden 4 Wochen nach Kastration sowie nach Hormon- und Strahlentherapie jeweils mittels transrektaler Stanzbiopsie Material für die ultrastrukturelle Untersuchung entnommen. Nach Fixierung in gepuffertem 3%igem Glutaraldehyd und Einbettung in Epon 812 nach Luft (1961) wurden Semidünnschnitte angefertigt; diese wurden auf das Vorhandensein etwaiger Drüsenepithelmetaplasien untersucht. In 8 Fällen fanden sich außer carcinomatösen Epithelgruppen ferner benigne Transitional- und/oder Plattenepithelzellkomplexe. Von diesen wurden Feinschnitte angefertigt und nach Kontrastierung mit Uranylacetat und Bleicitrat im Elektronenmikroskop (Zeiss EM 9a) untersucht.

### Befunde

#### a) Histologische Befunde

Bei der *Transitionalepithelmetaplasie* (Abb. 1a) finden sich mehrere Lagen polygonaler bis kubischer Zellen mit deutlichen Zellkonturen, aufgehelltem Cytoplasma und relativ kleinen,

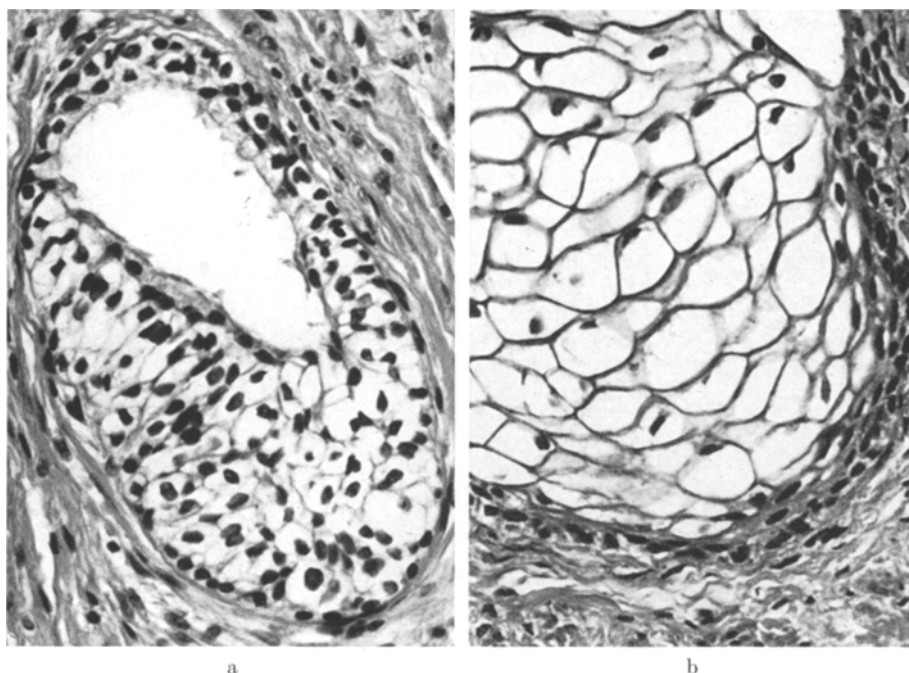


Abb. 1a u. b. Epithelmetaplasien in der Prostata. (a) Transitionalepithelmetaplasie: mehrschichtiges Epithel aus polygonalen aufgehellten Zellen. Lumen z.T. durch einen abgeflachten dunkleren Zellsaum begrenzt. H. E.; Vergr. 375fach. (b) Plattenepithelmetaplasie: mehrschichtiges Epithel mit cytoplasmareichen, pflanzenzellähnlichen Zellen; Kerne klein, oft randständig, z.T. verdämmern. Basaler Kranz aus kleinen, dunklen Zellen. H. E.; Vergr. 375fach

mäßig chromatindichten Kernen. Ist im Zentrum der Zellkomplexe ein Lumen vorhanden, wird es teilweise von einem abgeflachten Epithelbelag begrenzt.

Die *Plattenepithelmetaplasie* (Abb. 1b) imponiert lichtmikroskopisch oft als knospenartige Vorwölbung mehrschichtig angeordneter Zellen in das Lumen der Drüsenschläuche. Dabei sieht man basal einen Saum kleiner Zellen mit dunklem Kern und darüber pflanzenzellähnlich sich abflachende Zellen mit reichlichem, wasserhellem Cytoplasma und kleinen, oft randständigen und verdämmern Kernen. Interzellularbrücken sind angedeutet erkennbar.

Die Abgrenzung der metaplastischen Epithelgruppen vom umgebenden Stroma ist scharf.

#### b) Elektronenmikroskopische Befunde

Die metaplastischen Zellverbände bestehen sowohl bei der Transitional- als auch bei der Plattenepithelmetaplasie aus mehreren Schichten von Zellen, die individuell zwar unterschiedlich strukturiert sind (Abb. 2), cytomorphologisch aber einem einheitlichen Zelltyp zugeordnet werden können. Diesen findet man in den basalen Abschnitten der metaplastischen Zellgruppen: es ist eine der Basalmembran aufsitzende, relativ kleine, kubische oder keilförmige Zelle mit zumeist mittelgradig chromatinreichem, euchromatischem Kern. Die Kernform paßt sich im allgemeinen der Zellkontur an, sie ist daher oft unregelmäßig. Die Nucleolen sind unauffällig; der perinucleäre Spalt ist schmal. Das nur mäßig

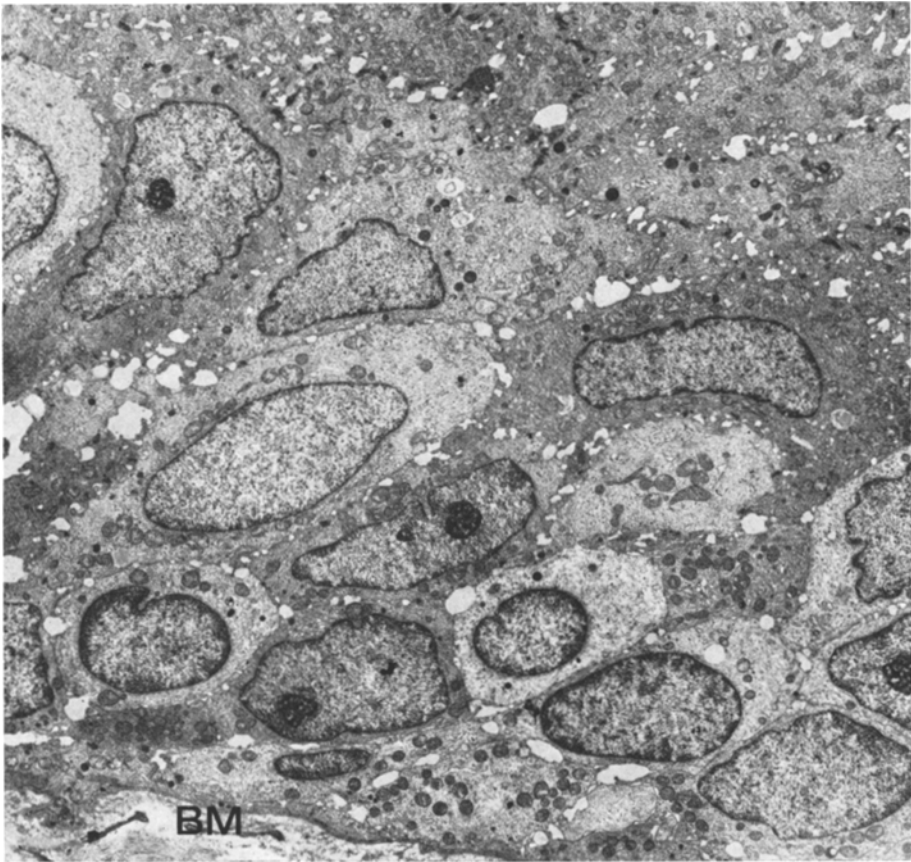


Abb. 2. Basalnaher Zellkomplex einer Epithelmetaplasie: mehrschichtige Basalzellproliferation mit polygonalen, mäßig cytoplasmareichen Zellen; euchromatische Kerne mit unauffälligen Nucleolen, in ihrer Form den Zellkonturen angepaßt. Abgrenzung zum Stroma scharf. *BM*: Basalmembran. Vergr. 4100fach

breite Cytoplasma weist recht zahlreiche runde oder ovale Mitochondrien mit verdichteter Matrix und unregelmäßigen Cristae, reichlich freie Ribosomen und Polysomen sowie als charakteristische Bestandteile meist in Nachbarschaft des Kernes angeordnete Filamentbündel auf (Abb. 3). Das übrige Organellensystem ist spärlich entwickelt und besteht in einzelnen schmalen tubulären Schläuchen des rauen endoplasmatischen Reticulum, kleinem Golgi-Apparat und einzelnen mehr oder weniger osmiophilen Granula. Zeichen einer sekretorischen Leistung fehlen. Die lateralen Zellgrenzen verlaufen mäßig geschwängelt; der Interzellularspalt ist im Bereich zwischen benachbarten kleinen Desmosomen unregelmäßig erweitert. Diese Zellform baut den basalen oder peripheren Saum der metaplastischen Zellkomplexe auf. Darüber schichten sich nun in unterschiedlicher Zahl Zellen, die in beiden Metaplasieformen letztlich besondere Differenzierungsvorgänge erkennen lassen.

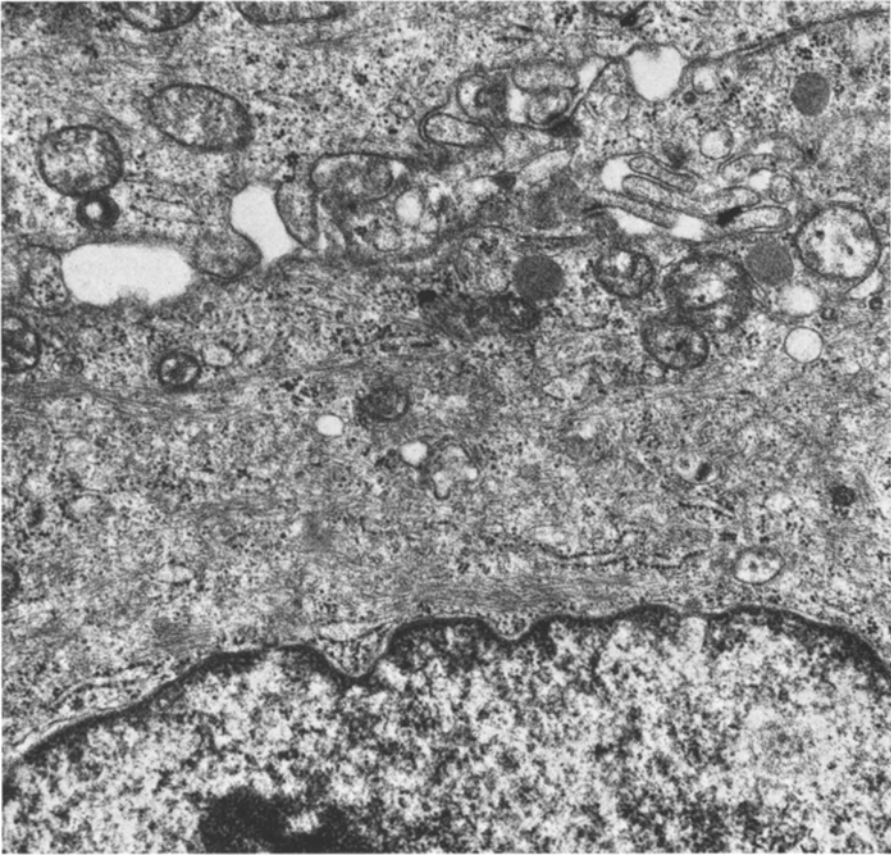


Abb. 3. Basalzelle mit feinen Filamentbündeln im Cytoplasma. Zellgrenzmembranen mäßig geschlängelt. Perinucleärer Kernspalt schmal. Vergr. 23200fach

Bei der *Transitionalepithelmetaplasie* zeigen die mittleren Zellschichten eine mäßige Cytoplasmaverbreiterung und eine gewisse Cytoplasmareifung hinsichtlich des Organellengehaltes (Abb. 4). Charakteristisch für diese Metaplasieform ist die an das Lumen angrenzende Zellschicht. Dort sieht man entweder degenerativ veränderte Drüsenzellen (Abb. 5a) mit heterochromatischem Kern und vacuolenreichem Cytoplasma oder andere Zellen (Abb. 5b), die kleine Vacuolen und rudimentäre Mikrovilli an der Oberfläche aufweisen. Eine reguläre Sekretbildung oder -abgabe ist dabei nicht zu erkennen. Die Zellen zeigen jedoch weiterhin cytomorphologisch noch gewisse Ähnlichkeiten zur basalen Zellform, indem sich kleine Bündel feiner Filamente nachweisen lassen und der Organellenapparat im wesentlichen identisch erscheint. Die oberflächlichen Zellen sind stets einkernig und besitzen keine Cytoplasmaprofile, mit denen sie die Basalmembran erreichen. Ihre lateralen Zellgrenzen verlaufen nicht übermäßig geschlängelt.

Bei der *Plattenepithelmetaplasie* lassen sich folgende Differenzierungsphänomene darstellen: in zentraler, dem Lumen zugewandter Richtung vergrößern

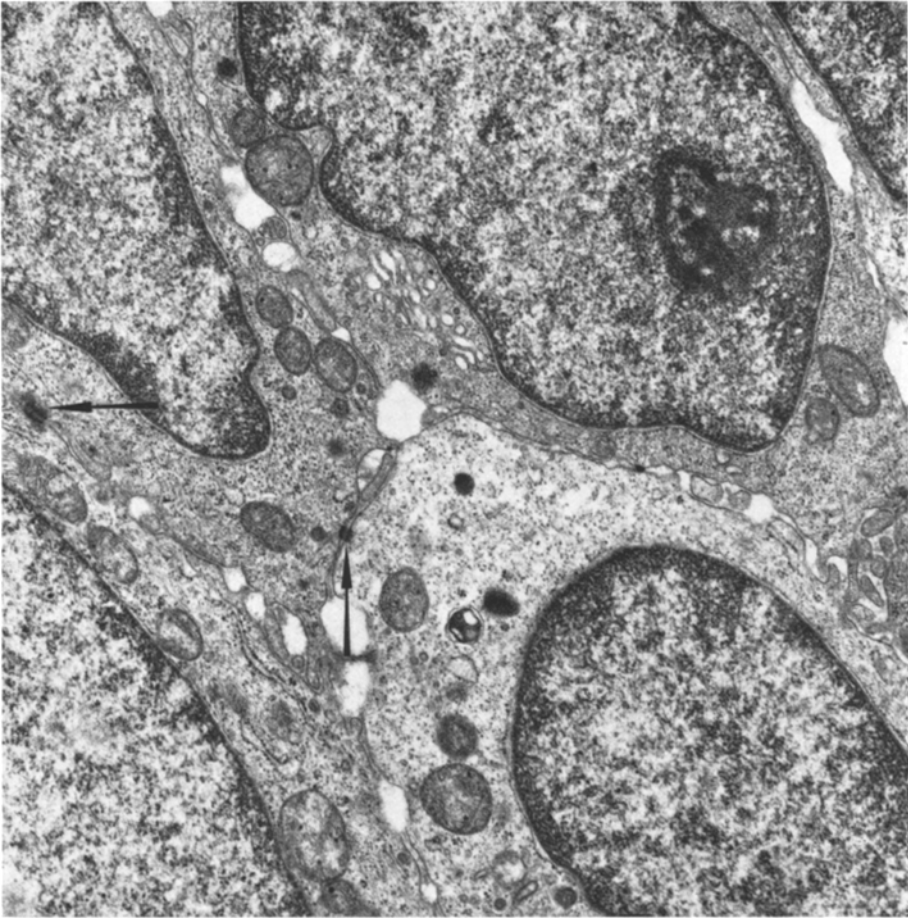


Abb. 4. Mittlere Zellschichten der Transitionalepithelmetaplasie: Zellen vom Typ der Basalzelle. An den Haftpunkten kleine Desmosomen (→). Vergr. 16600fach

sich die Zellen und flachen sich zunehmend ab. Dabei verschiebt sich die Cytoplasma-Kernrelation zugunsten des Cytoplasmas. Es kommt zu Kernpyknosen und Karyolysen. Das reichliche Cytoplasma zeigt nun neben Mitochondrien und freien Ribosomen eine auffällige Vermehrung der Filamente, die büschel-, z.T. geflechtartig angeordnet sind (Abb. 6). Die Verlaufsrichtung der Faserbüschel ist im allgemeinen ungeordnet, nur in Nähe der lateralen Zellgrenzmembranen laufen sie als Tonofilamentbündel auf die zahlreichen breiten Desmosomen zu. Diese lassen nur angedeutet eine osmiophile Interzellularsubstanz erkennen (Abb. 7a). In Nachbarschaft der Tonofilamente finden sich zumeist runde, nicht immer membranumgrenzte osmiophile Körnchen (Abb. 7b). Vereinzelt sind häufchenförmige Ablagerungen von Glykogengranula zu sehen (Abb. 7c). Der Interzellularspalt ist im Bereich zwischen benachbarten Desmosomen buchtenartig erweitert; zahlreiche Cytoplasmafortsätze stülpen sich fingerförmig in ihn

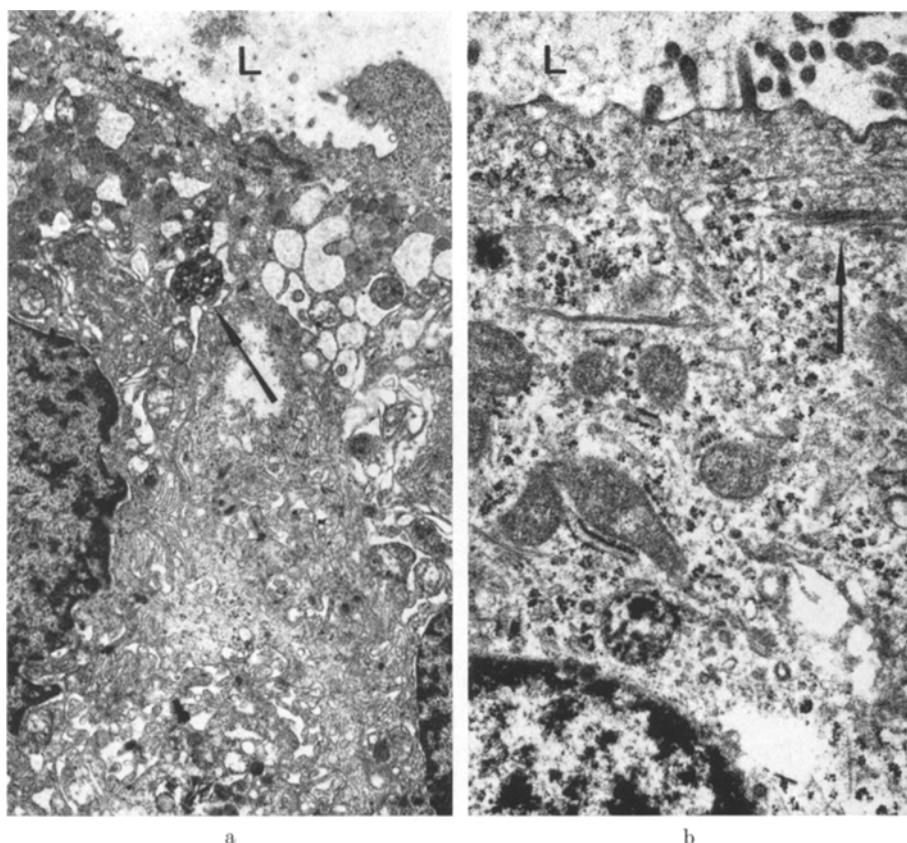


Abb. 5a u. b. Lumenbegrenzende Zellschicht der Transitionalepithelmetaplasie (L Lumen). (a) Stehengebliebene Drüsenzelle mit degenerativen Veränderungen: Kern heterochromatisch; im Cytoplasma keine ausgereiften sekretorischen Vacuolen; Dilatation des endoplasmatischen Reticulum, Lysosomen ( $\rightarrow$ ). Vergr. 7700fach. (b) Proliferierte Basalzelle mit schmalen Filamentbündeln ( $\rightarrow$ ) und rudimentären Mikrovilli. Vergr. 16200fach

vor, so daß eine ausgeprägte Verzahnung der Zellen resultiert (Abb. 8). Ist in diesen metaplastischen Epithelkomplexen noch ein Restlumen nachweisbar, so wird es gelegentlich oder stellenweise wie bei der Transitionalepithelmetaplasie von degenerativ veränderten Drüsenzellen begrenzt.

### Diskussion

Unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen, daß die metaplastischen Epithelumwandlungen menschlicher Prostata-drüsen Zellproliferationen darstellen, die cytogenetisch auf einen einheitlichen Zelltyp zurückzuführen sind. Bei diesem handelt es sich um die Basalzelle, die von Mao und Angrist (1966) sowie von Bouissou u. Mitarb. (1966) im normalen und adenomatös proliferierten Prostata-drüsenepithel beschrieben wurde und in ähnlicher Form in



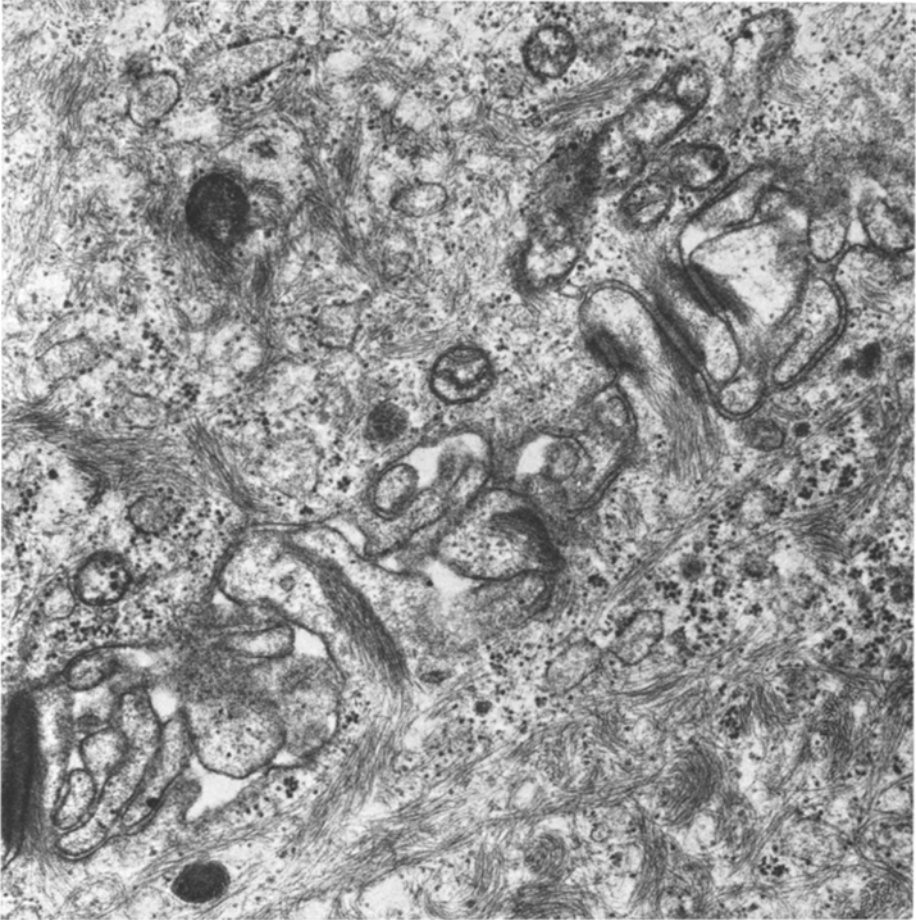


Abb. 6. Feinstruktur der Plattenepithelmetaplasie: cytoplasmareiche Zellen mit zahlreichen geflechtartigen Faserbündeln, Tonofilamenten und Desmosomen. Vergr. 29000fach

Prostatacarcinomen anzutreffen ist (Kastendieck u. Mitarb., 1973). Der Vorgang der Metaplasie entspricht der metaplastischen Epithelumwandlung in anderen Organen wie z.B. im Übergangsbereich der Cervix uteri zwischen dem Plattenepithel der Ekto- und dem Zylinderepithel der Endocervix (Stegner und Sachs, 1973).

Man unterscheidet in der Prostata aufgrund des lichtmikroskopischen Befundes Transitional- und Plattenepithelmetaplasie. Es stellt sich die Frage, ob diese wirklich differente Metaplasieformen mit den cytomorphologischen Kriterien des Übergangs- bzw. Plattenepithels sind. Unsere ultrastrukturellen Befunde zeigen, daß beiden Epithelumwandlungen eine Proliferation der Basalzellen zugrunde liegt, der morphogenetische Ausgangspunkt ist also identisch. Im Verlauf der weiteren metaplastischen Proliferation finden sich jedoch kennzeichnende Unterschiede, die in einer divergenten Zelldifferenzierung bestehen. Bei der *Transitio-*



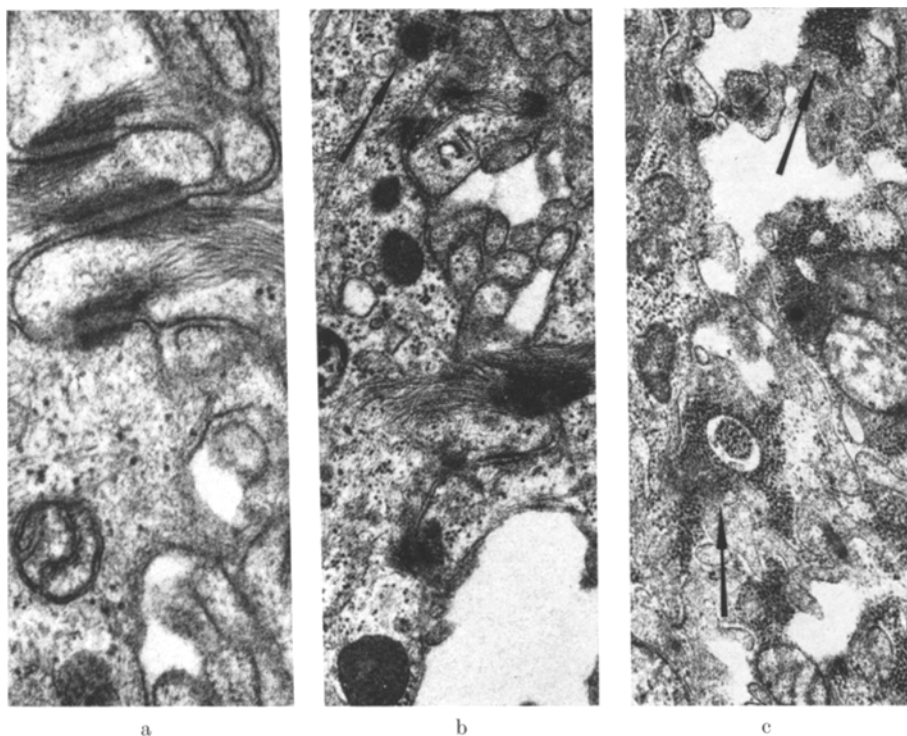


Abb. 7a—c. Cytoplasmaauschnitte von Zellen der Plattenepithelmetaplasie mit den charakteristischen Differenzierungen: (a) Breite Desmosomen mit angedeuteter osmiophiler Interzellularsubstanz (M-Schicht). Vergr. 47500fach. (b) Vorstufen der Verhornung mit osmiophilen Granula in Nachbarschaft der Tonofilamente, z.T. nicht eindeutig membranumgrent ( $\rightarrow$ ). Vergr. 24500fach. (c) Häufchenförmige Ablagerung von Glykogengranula ( $\rightarrow$ ). Vergr. 23500fach

*nalepithelmetaplasie* finden sich als lumenbegrenzende Zellschicht entweder stehengebliebene, degenerierte Drüsenepithelzellen oder aus der basalen Zellform abgeleitete proliferierte Zellen mit Ansätzen zur drüsigen Ausdifferenzierung. Eine typische urotheliale Ausreifung ist nicht vorhanden. Zwar konnten Battifora u. Mitarb. (1964) an der Deckzellschicht des Urothels eine Oberflächendifferenzierung mit Mikrovilli aufzeigen. Die weiteren charakteristischen Merkmale des Urothels (Petry und Amon, 1966) wie Mehrreihigkeit und morphologische Zeichen der starken Verformbarkeit haben wir jedoch nicht gesehen. Somit stellt die „Transitionalepithelmetaplasie“ in der Prostata eine lichtmikroskopische Erscheinungsform dar; nach cytomorphologischen Gesichtspunkten wäre sie richtiger als mehrschichtige Basalzellhyperplasie mit unvollständiger adenoider Differenzierung zu umschreiben.

Die Plattenepithelmetaplasie trägt auch nach ultrastrukturellen Kriterien ihren Namen zu Recht, da alle Kennzeichen dieser Epitheldifferenzierung vorhanden sind: Es handelt sich um Verbände sich zunehmend abflachender Zellen, die oft lakunäre Interzellularräume erkennen lassen (David, 1967). Cytoplasma-

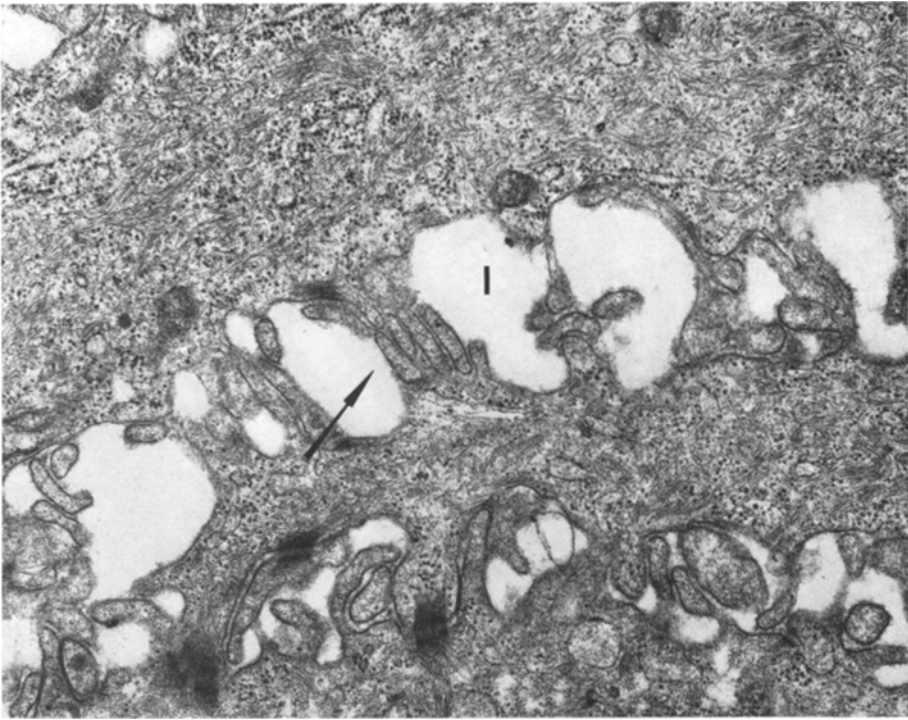


Abb. 8. Grenzzone zweier Zellen in der Plattenepithelmetaplasie: fingerförmige Cytoplasmaausstülpungen ( $\rightarrow$ ), dadurch starke Verzahnung der benachbarten Zellen; lacunäre Erweiterung des Interzellularspaltes (I). Vergr. 35800fach

tische Charakteristika sind die reichlichen Tonofilamentbündel und Desmosomen, die zum größten Teil einen M-Schicht-freien Interzellularspalt aufweisen; sie sind als nicht ganz ausgereifte Desmosomen zu deuten (Rupeć, 1973). Außerdem ist in der Nachbarschaft der Tonofilamente osmiophiles Material meist in Granuliform abgelagert, welches den von Rupeć (1973) beschriebenen intracytoplasmatischen Körperchen Typ 2 entsprechen und damit bei der Keratohyalinbildung beteiligt sein könnte. Ausgereifte, für das Plattenepithel der menschlichen Epidermis typische Keratohyalingranula und -schollen sind jedoch nicht zu sehen. Glykogenablagerungen, die gelegentlich in den metaplastischen Zellen nachzuweisen sind, werden auch in dem Plattenepithel der embryonalen menschlichen Epidermis gefunden (Rupeć, 1973).

Die Frage nach der topographischen Zuordnung der Epithelmetaplasien innerhalb der Prostata läßt sich nicht mit Sicherheit beantworten, zumal in den Auffassungen über anatomische und funktionelle Gliederung der Prostata seit Lowleys Lappeneinteilung (1912) immer noch erhebliche Meinungsverschiedenheiten bestehen (McNeal, 1972). In der foetalen und neonatalen, noch undifferenzierten Prostata sind Epithelmetaplasien in den zentralen Partien nahe dem Utriculus prostaticus und dem dorsalen Wall der Urethra anzutreffen (Andrews, 1951; Jakobsen, 1951; Ende u. Mitarb., 1963; Price, 1963; McNeal, 1968; Melicow und

Tannenbaum, 1971). In der Prostata Erwachsener sollen die metaplastischen Umwandlungen hauptsächlich am duktalem Epithel zu beobachten sein (Moore und McLellan, 1938). Die in Nachbarschaft von Infarkten, bei Entzündungen oder auch spontan in der praesenilen Prostata zu findenden Metaplasien betreffen sowohl Gang- als auch Drüsenendstückepithel (Mostofi und Price, 1973). Anhand unserer Untersuchungen können wir nicht entscheiden, in welchen Drüsenanteilen die Epithelmetaplasien vorzugsweise lokalisiert sind. Immerhin läßt die Art der Materialgewinnung mittels transrektaler Stanzbiopsie die Vermutung zu, daß die Metaplasiezone nicht nur auf urethranahen zentrale Drüsengangabschnitte beschränkt ist.

Unter den ursächlichen *Faktoren*, die zur Metaplasie des Drüsenepithels in der Prostata führen, spielt die *hormonale Situation* eine entscheidende Rolle.

So wird die foetale Epithelmetaplasie auf die Einwirkung mütterlichen Oestrogens zurückgeführt (Jakobsen, 1951; Melicow und Tannenbaum, 1971). Oestrogenverabreichung hat sowohl in der neonatalen (Sharpey-Schafer und Zuckerman, 1940) als auch in der adulten und präsenilen menschlichen Prostata insbesondere bei gleichzeitiger benigner Hyperplasie regelmäßig Epithelmetaplasien ductaler Drüsenabschnitte zur Folge (Moore und McLellan, 1938; Huggins und Webster, 1948; Jakobsen, 1951).

Auch in unserem Material liegt bei durchgeführter Kastration und/oder Hormontherapie eine Verschiebung der hormonalen Ausgangssituation mit einem relativ oder absolut erhöhten Oestrogenspiegel vor. Die dominierende Rolle des Oestrogens bei der Entstehung metaplastischer Epithelumwandlungen in der Prostata unterstreichen tierexperimentelle Untersuchungen, nach denen Oestrogenverabreichung ebenfalls zu einer Plattenepithelmetaplasie führt (Brendler, 1963; Leav u. Mitarb., 1971; Triche und Harkin, 1971; Kroes und Teppema, 1972). Nach alleiniger Kastration konnten Dahl und Kjaerheim (1973) sowie Triche und Harkin (1971) allerdings keine Epithelmetaplasien feststellen. Immerhin sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß die experimentell hervorgerufenen Plattenepithelmetaplasien in der Prostata (Triche und Harkin, 1971; Kroes und Teppema, 1972) ebenso wie bei unseren Fällen ultrastrukturell auf einer Basalzellhyperplasie beruhen.

Aber auch nicht hormonale, *unspezifische Faktoren* können eine Epithelmetaplasie hervorrufen. Die im Verlauf von Infarkten oder Entzündungen auftretenden Epithelmetaplasien haben z.B. keine direkte Beziehung zur Höhe des Oestrogenspiegels. Möglicherweise handelt es sich hierbei um uncharakteristische Reize zur Epithelregeneration, wie sie bekanntermaßen in der Umgebung untergegangenen Gewebes oder entzündlicher Veränderungen vorkommt. Auslösendes Moment für diese unter dem Bilde der Epithelmetaplasie ablaufende Proliferation könnte auch eine hypoxämische Situation sein. Diese vermuten z.B. Senge u. Mitarb. (1973), die bei ihren Versuchen mit heterotransplantiertem menschlichen Prostataadenomgewebe gelegentlich Plattenepithelmetaplasien sahen.

Die Frage, warum es insbesondere bei veränderter hormonaler Situation wie z.B. in der neonatalen sowie in der senilen Periode zu Epithelmetaplasien menschlicher Prostataadrüsen kommt, läßt sich zur Zeit nur hypothetisch beantworten, da die hormonale Abhängigkeit der einzelnen Zelltypen in der Prostata von Androgen oder Oestrogenen bisher unbekannt ist. Es bleibt daher letztlich völlig offen, ob ein Oestrogenüberschuß oder nicht vielmehr ein Androgenmangel die Epithelmetaplasien verursacht. Die Funktion der Basalzelle als Reservezelle für die sezernierende Drüsenzelle der Prostata darf als gesichert gelten (Mao und Angrist, 1966; Bouissou u. Mitarb., 1966). Im Rahmen der physiologischen Zellmauserung dürfte

es bei normaler Androgenproduktion zu einem Ersatz alternder, funktionsuntüchtiger Drüsenzellen durch drüsige Ausdifferenzierung der Basalzellen kommen. Bei erniedrigtem Androgenspiegel könnte der Zellumsatz durch Repression bisher aktiver Genorte gestört und eine verstärkte Basalzellproliferation induziert werden. Der zwangsläufige Differenzierungsverlust führt dann zur Plattenepithelmetaplasie als der primitiveren Form der Epithelausreifung.

Zur Frage der *Reversibilität der Epithelmetaplasien* in der Prostata kann nur wenig beigetragen werden: Von der neonatalen menschlichen Prostata weiß man, daß die Epithelmetaplasien sich spontan zurückbilden (Jakobsen, 1951; Price, 1963). Ob Metaplasien in der präsenilen oder senilen Prostata reversibel sind, ist unbekannt. Aussagen darüber könnten nur dann gemacht werden, wenn bei älteren Männern mit nachgewiesenen Epithelmetaplasien das physiologische Androgen-Oestrogenverhältnis wiederhergestellt würde. Im eigenen Untersuchungsgut konnten wir keinen Anhalt für die Reversibilität von Plattenepithelmetaplasien in der senilen Prostata finden, was auch von der konsolidierten Plattenepithelmetaplasie der Cervix uteri angenommen wird (Stegner und Sachs, 1973).

Abschließend soll noch auf die *prognostische Bedeutung* metaplastischer Epithelveränderungen in der menschlichen Prostata eingegangen werden. Nach bisheriger Kenntnis besitzen die Epithelmetaplasien in der Prostata keine maligne Potenz (Moore, 1944; Mostofi, 1971) und stellen keine Präcancerose dar. Anderenfalls müßten unter den zahlreichen Fällen, in denen Plattenepithelmetaplasien festgestellt wurden oder seit langem bekannt sind, gehäuft Plattenepithelcarcinome auftreten. Diese sind in der Prostata jedoch selten (Kastendieck und Altenähr, 1974). Die Entstehung von adenoiden Carcinomen aus Plattenepithelmetaplasien ist unwahrscheinlich. Auch konnten in Tierversuchen trotz langdauernder Oestrogenverabreichung nur Plattenepithelmetaplasien, nicht dagegen Carcinome hervorgerufen werden (Brendler, 1963).

Andererseits sind Transitionalzellcarcinome in der Prostata durchaus bekannt (Ende u. Mitarb., 1963; Ullmann und Ross, 1967; Karpas und Moumgis, 1969; Rubenstein und Rubnitz, 1969; Greene u. Mitarb., 1973). Gegen ihre Ableitung von Epithelmetaplasien spricht jedoch, daß diese Tumoren von den periurethralen submucösen Drüsen (Ullmann und Ross, 1967) bzw. den großen periurethralen Prostatagängen (Rubenstein und Rubnitz, 1969; Dube u. Mitarb., 1973; Greene u. Mitarb., 1973) ausgehen. Diese Abschnitte sollen jedoch schon normalerweise ein Transitionalepithel besitzen (Ullmann und Ross, 1967; Rubenstein und Rubnitz, 1969). Ob die von Karpas und Moumgis (1969) angenommene histogenetische Ableitung dieser Tumoren aus Basalzellen zutrifft, sollte durch elektronenmikroskopische Untersuchungen erhärtet werden.

### Literatur

- Andrews, G. S.: The histology of the human foetal and prepuberal prostates. J. Anat. (Lond.) **85**, 44–54 (1951)
- Battifora, H., Eisenstein, R., McDonald, J. H.: The human urinary bladder mucosa. An electron microscopic study. Invest. Urol. **1**, 345–361 (1964)
- Bouissou, H., Fabre, M.-Th., Ferrere, E.: Ultrastructure de la prostate normale et adénomatueuse. Presse méd. **31**, 1637–1642 (1966)
- Brendler, H.: Experimental prostatic cancer: Background of the problem. In: Biology of the prostate and related tissues. Nat. Cancer Inst. Monogr. **12**, 343–349 (1963)

- Dahl, E., Kjaerheim, A.: The ultrastructure of the accessory sex organs of the male rat. II. The post-castration involution of the ventral, lateral and the dorsal prostate. *Z. Zellforsch.* **144**, 167–178 (1973)
- David, H.: Elektronenmikroskopische Organopathologie. Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1967
- Dube, V. E., Farrow, G. M., Greene, F. L.: Prostatic carcinoma of ductal origin. *Cancer (Philad.)* **32**, 402–409 (1973)
- Ende, N., Woods, L. P., Shelley, H. S.: Carcinoma originating in ducts surrounding the prostatic urethra. *Amer. J. clin. Path.* **40**, 183–189 (1963)
- Greene, L. F., Mulcahy, J. J., Warren, M., Cockerty, M. B.: Primary transitional cell carcinoma of prostate. *J. Urol. (Baltimore)* **110**, 235–237 (1973)
- Huggins, Ch., Webster, W. O.: Duality of human prostate in response to estrogen. *J. Urol. (Baltimore)* **59**, 258–266 (1948)
- Jakobsen, A. H. I.: The influence of oestrogenic hormones on the prostate. Oestrogenic reactions in the human prostate after artificial hormone administration, in the normal human prostate at birth and in cases of senile hyperplasia of the prostate. *Acta path. microbiol. scand.* **29**, 419–425 (1951)
- Karpas, Ch. M., Moumgis, B.: Primary transitional cell carcinoma of prostate gland: possible pathogenesis and relationship to reserve cell hyperplasia of prostatic periurethral ducts. *J. Urol. (Baltimore)* **101**, 201–205 (1969)
- Kastendieck, H., Altenähr, E.: Das Plattenepithelcarcinom der Prostata als Beispiel einer Tumormetaplasie. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkologie* (1974) (im Druck)
- Kastendieck, H., Altenähr, E., Burchardt, P.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Zelldifferenzierung in Prostata-Carcinomen. *Virchows Arch. Abt. A* **361**, 241–256 (1973)
- Kroes, R., Teppema, J. S.: Development and restitution of squamous metaplasia in the calf prostate after a single estrogen treatment. *Exp. molec. Path.* **16**, 286–301 (1972)
- Leav, I., Morfin, R. F., Ofner, P., Cavazos, J. F., Leeds, E. B.: Estrogen and castration-induced effects on canine prostatic fine structure and C 19-stereoid metabolism. *Endocrinology* **89**, 465–483 (1971)
- Lowsley, O. S.: The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. *Amer. J. Anat.* **13**, 299–349 (1912)
- Luft, J. H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. biophys. biochem. Cytol.* **9**, 409–414 (1961)
- Mao, P., Angrist, A.: The fine structure of the basal cell of human prostate. *Lab. Invest.* **15**, 1768–1782 (1966)
- McNeal, J. E.: Regional morphology and pathology of the prostate. *Amer. J. clin. Path.* **49**, 347–357 (1968)
- McNeal, J. E.: The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis. *J. Urol. (Baltimore)* **107**, 1008–1016 (1972)
- Melicow, M. M., Tannenbaum, M.: Endometrial carcinoma of uterus masculinus (prostatic utricle). Report of 6 cases. *J. Urol. (Baltimore)* **106**, 892–902 (1971)
- Moore, R. A., McLellan, A. M.: A histological study of the effect of the sex hormones on the human prostate. *J. Urol. (Baltimore)* **40**, 641–657 (1938)
- Moore, R. A.: Symposium on endocrinology of neoplastic diseases: benign hypertrophy and carcinoma of prostate; occurrence and experimental production in animals. *Surgery* **16**, 152–167 (1944)
- Mostofi, F. K.: Pathology of cancer of prostate. *Life Sci. Monogr.* **1**, 41–59 (1971)
- Mostofi, F. K., Price, E. B.: Tumors of the male genital system. Sec. Ser. Fasc. 8, AFIP Washington: 1973
- Petry, G., Amon, H.: Licht- und elektronenmikroskopische Studien über Struktur und Dynamik des Übergangsepithels. *Z. Zellforsch.* **69**, 587–612 (1966)
- Price, D.: Comparative aspects of development and structure in the prostate. In: *Biology of the prostate and related tissues. Nat. Cancer Inst. Monogr.* **12**, 1–21 (1963)
- Rubenstein, A. B., Rubnitz, M. E.: Transitional cell carcinoma of the prostate. *Cancer (Philad.)* **24**, 543–546 (1969)

- Rupec, M.: Die Ultrastruktur der Epidermis. In: Doerr, W., Seifert, G., Uehlinger, E.: Spezielle Pathologie, Bd 7: Haut- und Anhangsgebilde. S. 691–772. Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973)
- Schlachta, J.: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Prostata und Mamma des Neugeborenen. Z. Geburtsh. Gynäk. **53**, 191–231 (1904)
- Schubert, G. E., Ziegler, H., Völter, D.: Vergleichende histologische und zytologische Untersuchungen der Prostata unter besonderer Berücksichtigung oestrogeninduzierter Veränderungen. Verh. dtsch. Ges. Path. **57**, 315–322 (1973)
- Senge, T., Richter, K.-D., Reis, H. E.: Menschliche Heterotransplantate im Experiment. Urol. internat. **28**, 345–349 (1973)
- Scharpey-Schafer, E. P., Zuckerman, S.: The effect of estrogenic stimulation on the human prostate at birth. J. Endocrin. **2**, 431–437 (1940)
- Smith, B. A.: Diskussionsbeitrag zu Rhamy, R. K., Buchanan, R. D., Spalding, M. J.: Intraductal carcinoma of the prostate gland. Trans. Amer. Ass. Genito-urinary Surg. **64**, 61–68 (1972)
- Stegner, H. E., Sachs, H.: Gynäkologische Zytologie. Stuttgart: F. Enke 1973
- Thoenes, W.: Cytoplasmatische Aspekte der Onkozytologie (Ref.). Verh. dtsch. Ges. Path. **57**, 61–81 (1973)
- Triche, T. J., Harkin, J. C.: An ultrastructural study of hormonally induced squamous metaplasia in the coagulating gland of the mouse prostate. Lab. Invest. **25**, 596–606 (1971)
- Ullmann, A. S., Ross, O. A.: Hyperplasia, atypism, and carcinoma in situ in prostatic periurethral glands. Amer. J. clin. Path. **47**, 497–504 (1967)

Dr. Hartwig Kastendieck  
Priv.-Doz. Dr. Eberhard Altenähr  
Pathologisches Institut  
Universität Hamburg  
D-2000 Hamburg 20  
Martinistr. 52  
Bundesrepublik Deutschland