

Altersveränderungen des Pankreasgangsystems und ihre Rückwirkungen auf das Parenchym* **

P. Schmitz-Moormann und J. Hein

Pathologisches Institut der Universität Marburg
(Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

Eingegangen am 13. Februar 1976

Changes of the Pancreatic Duct System Associated with Aging Their Relations to Parenchyma

Summary. A postmortem study by ductography and histology was carried out in 50 macroscopically normal human pancreata. The alterations of the pancreatic duct system, their relations to the parenchyma, and their changes depending on age were studied. The most frequent changes of the ducts are epithelial hyperplasia (88%) and periductal fibrosis (74%). In the ducts they produce cystic widening (62%) and intraluminal protein precipitates (40%), within the parenchyma an intralobular fibrosis up to total fibrosis of lobules (88%). All these alterations increase with aging both in frequency and intensity. But they are already visible before the age of 50 and sometimes before the age of 30. The pathogenetic connexions between the changes of the duct system and the alterations of parenchyma were studied by serial sections and ceroplasty. This investigation revealed that the small branches of the larger ducts, which drain small periductally situated lobules, play an important role in the development of the parenchymal alterations. No connections were found between the pancreatic alterations and diseases of the bile duct system.

Zusammenfassung. An 50 makroskopisch unveränderten menschlichen Pankreaten, die von Sektionsfällen stammten, wurden in einer vergleichend röntgenologischen und morphologischen Untersuchung die Gangveränderungen sowie ihre Folgeveränderungen bestimmt und ihr Altersgang verfolgt. Als häufigste Gangveränderungen fanden sich eine Epithelhyperplasie (88%) und eine periduktale Fibrose (74%). Als Folgeveränderungen bestanden an den Gängen cystische Ausweiterungen (62%) und intraluminale Eiweißschollen (40%), am Parenchym eine intralobuläre Fibrose bis zur völligen Lobulusfibrosierung (88%). Alle Veränderungen nahmen mit höherem Lebensalter an Häufigkeit und Intensität zu, ließen sich aber auch bereits vor dem 50. Lebensjahr, und gelegentlich auch vor dem 30. Lebensjahr nachweisen. An Serienschnittuntersuchungen und einer Wachsplattenrekonstruktion wurde der formalpathogenetische Zusammenhang zwischen den Gang- und Parenchymveränderungen aufgezeigt. Dabei wurde deutlich, daß den kleinen Seitenästen der größeren Gänge, die kleine periduktal gelegene Lobuli drainieren, eine wesentliche Rolle für die Entstehung der Parenchymveränderungen zukommt. Eine Beziehung der Gang- und Parenchymveränderungen zu Gallenwegserkrankungen war nicht nachweisbar.

Einleitung

Der mit der Einführung der Glasfiberinstrumente eingeleitete, rasche Fortschritt auf dem Gebiet der Endoskopie ermöglicht es heute, beim Patienten eine retrograde Auffüllung des Ductus pancreaticus mit einem Röntgenkontrastmittel und damit eine röntgenologische Darstellung zu erreichen. Dementsprechend wurde

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

** Teile dieser Untersuchung wurden auf der 59. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 1975 vorgetragen

in den letzten Jahren eine Fülle von neuen röntgenologischen Befunden am Pankreas erhoben, deren Korrelation mit den morphologischen Befunden jedoch Schwierigkeiten macht (Anacker, 1975; Becker, 1975; Cotton, 1972). Um hier einer Klärung näher zu kommen, werden im Pathologischen Institut in Marburg seit etwa drei Jahren am Pankreas systematisch vergleichende, ductographische und morphologische Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchungen soll in der vorliegenden Arbeit der Frage nachgegangen werden, ob und wieweit im Pankreas mit zunehmendem Alter Änderungen am Gangsystem auftreten und zu welchen Parenchymveränderungen sie führen.

Material und Methodik

Die untersuchten 50 Pankreaten stammten aus dem laufenden Sektionsbetrieb von Autopsien, die innerhalb von 10 h nach dem Tode durchgeführt wurden. Für die vorliegende Untersuchung wurden dabei alle Fälle ausgeschlossen, bei denen eine schwere, akute, bzw. eine chronische Pankreatitis bestand oder bei denen Leiden vorlagen, die erfahrungsgemäß zu Pankreasveränderungen führen, wie z.B. Alkoholismus, Urämie und Hyperparathyreoidismus. Nach der Entnahme aus der Leiche wurde das Organ zunächst geröntgt. Dann wurde über die Papille des Pankreasgangsystems, häufig auch der unterbundene Stumpf des Ductus choledochus mit einem Röntgenkontrastmittel unter einem Druck von 30 cm Wassersäule gefüllt. Die Füllung wurde röntgenologisch kontrolliert. Als Kontrastmittel verwendeten wir eine Mischung von 40 Teilen 25%-iger Rinderalbuminlösung und 60 Teilen Mikropaque. Nach Fixation in 4%-igem Formalin wurde das Organ von anhaftendem Fettgewebe und Gefäßen freipräpariert und nochmals in zwei Ebenen geröntgt. Sodann zerlegten wir jedes Pankreas in 8 mm dicke Scheiben, die geröntgt und nach Paraffineinbettung in Großschnitten histologisch untersucht wurden. Als Routinefärbung verwenden wir Hämatoxylin-Eosin und Trichrom Masson-Goldner. Je nach Bedarf wurden andere Färbungen, wie Elastica van Gieson sowie die PAS — und die Berliner Blau-Reaktion hinzugenommen. Weiterhin wurden bei Bedarf die Gewebscheiben auch in Stufen- und in Serienschnitten untersucht. In einem Fall wurden nach den Serienschnitten unter dem Lupenmikroskop Zeichnungen angefertigt, mit deren Hilfe ein Wachsplattenmodell konstruiert wurde.

Ergebnisse

Röntgenologisch zeigte praktisch jedes Pankreas pathologische Veränderungen, die allerdings meist sehr diskret waren. Am häufigsten sahen wir eine irreguläre Begrenzung großer und kleiner Seitenäste des Ductus pancreaticus, die mit Einengungen und Ausweitungen einhergingen. Weiterhin fanden sich Abbrüche an den kleinen Gängen. Am eindrucksvollsten waren 1—10 mm große Cysten, die sich mit Kontrastmittel gefüllt hatten. Bei der morphologischen Untersuchung bestanden als auffallendste Veränderungen eine Hyperplasie des Gangepithels, eine periduktale und eine intralobuläre Fibrose, Eiweißschollen in den Gängen und Fettgewebsnekrosen.

Während bei der Epithelhyperplasie auch leichteste Formen quantitativ erfaßt werden konnten, ließen sich bei der isolierten periductalen Fibrose leichte Formen nicht eindeutig von physiologischen Wandverdickungen abgrenzen. Es wurden daher nur fortgeschrittene Stadien zahlenmäßig erfaßt, die bereits zipflige Ausläufer und/oder exzentrische Wandfibrosierungen aufwiesen. Unter dem Begriff „intralobuläre Fibrose“ wurden kleinste intralobuläre Bindegewebsverdichtungen bis zu völligen Lobulusfibrosierungen subsummiert.

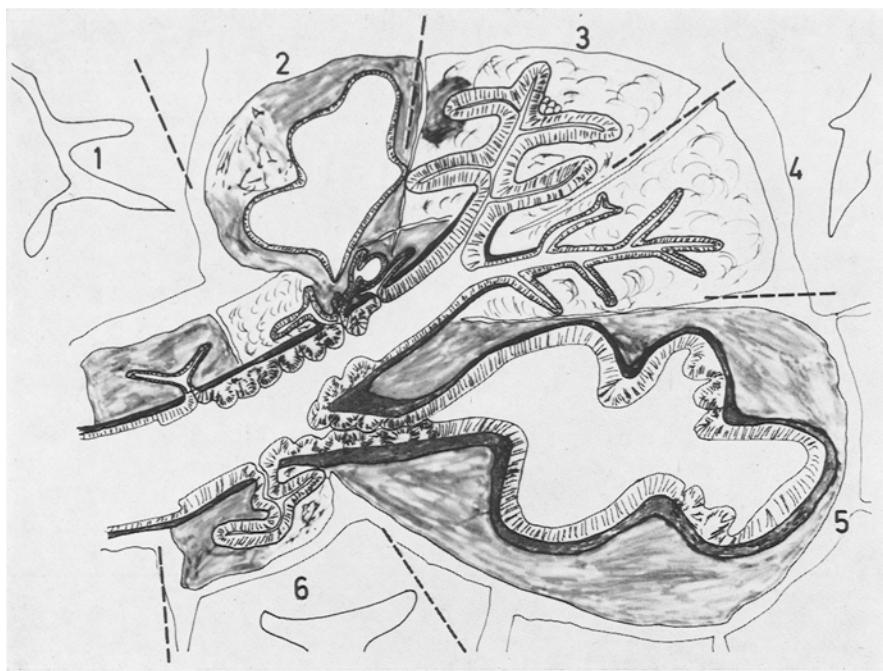
Alle Veränderungen waren häufig gleichzeitig nachweisbar und nahmen mit dem Alter an Intensität zu, besonders jenseits des 60. Lebensjahres. Ihre Häufigkeit und Altersverteilung ergibt sich aus Tabelle 1. Eine Korrelation zu Gallen-

Tabelle 1. Häufigkeit und Altersverteilung der röntgenologisch bzw. morphologisch quantitativ erfaßten Pankreasveränderungen

	Altersklassen (in Jahren)						Summe
	0—30	31—50	51—60	61—70	71—80	81—90	
Gesamtkollektiv	5	5	7	17	13	3	50
Cystische Gangveränderungen	0	2	5	12	10	2	31
Hyperplasie des Gangepithels	3	4	7	16	11	3	44
Fortgeschrittene periductale Fibrose	1	5	6	16	7	2	37
Intralobuläre Fibrose	4	5	7	14	11	3	44
Eiweißschollen im Gangsystem	1	2	4	7	6	0	20
Fettgewebsnekrosen	5	0	3	7	8	1	19

wegserkrankungen bestand nicht. Die Epithelhyperplasie trat nur bei leichten Formen isoliert auf. Stärkergradige Epithelhyperplasien waren mit einer periduktalen Fibrose und Lobulusfibrosierungen kombiniert. Auch kamen Gänge mit einer papillären Epithelhyperplasie vor, die kranzförmig von kleinen fibrosierten Lobuli umgeben wurden, die ebenfalls eine Hyperplasie ihres Gangepithels aufwiesen. Bei der isolierten periduktalen Fibrose zeigte sich gelegentlich gleichzeitig eine geringe bis mäßig starke entzündliche Wandinfiltration der Gänge. Die Eiweißschollen fanden sich im allgemeinen in Gängen, die ausgeweitet waren oder aber eine periductale Fibrose bzw. eine Hyperplasie des Gangepithels aufwiesen.

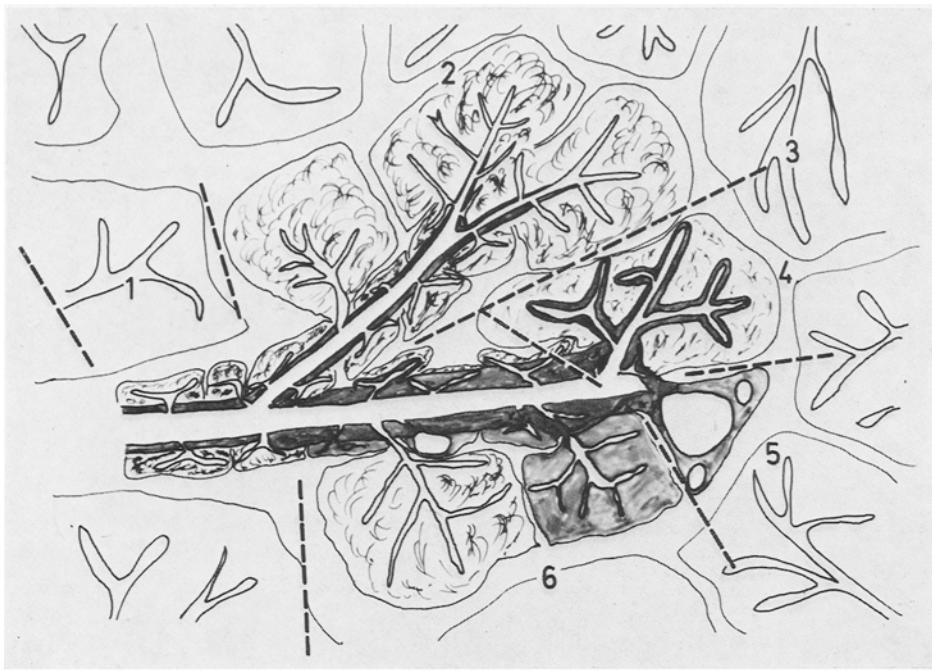
Das gleichzeitige Vorkommen der Gang- und Parenchymveränderungen ließ vermuten, daß zwischen diesen Veränderungen auch ursächliche Beziehungen bestehen. Gezielte Untersuchungen in Stufen- und Serienschnitten bestätigten diese Vermutung. Das Pankreas wird nicht nur über die im Röntgenbild oder im Ausgußpräparat nachweisbaren Seitenäste und ihre Verzweigungen drainiert. Vielmehr münden zusätzlich, wie die Serienschnittuntersuchungen ergaben, in die großen und kleineren Gänge zahlreiche kleinste Seitenäste, welche die Wand dieser Äste im allgemeinen schräg durchsetzen und kleinste periductal gelegene Lobuli drainieren. Diese kleinen periductal gelegenen Lobuli finden sich gehäuft in den Verzweigungswinkeln der größeren Seitenäste des Ductus pancreaticus. Im Gefolge der Hyperplasie des Gangepithels und der mit ihr oft vergesellschafteten, periductalen Fibrose kommt es zuerst und am häufigsten zu einer Läsion dieser kleinen, periductalen Lobuli (Abb. 1a). Einmal tritt im Zusammenhang mit der periductalen Fibrose, ähnlich wie an den Cholangiolen in der Leber bei der portalen Fibrose, ein Längenwachstum dieser kleinsten Ausführungsgänge auf. Zum andern engt das hyperplastische Epithel das Ostium dieser Gänge ein oder — als zweite Möglichkeit — es wächst längs dieses Ganges in die Drüse



a

Abb. 1 a u. b. Schematische Darstellung der Folgeveränderungen der Hyperplasie des Gang-epithels und der periductalen Fibrose. (a) Epithelhyperplasie: 1 Stenose des Ostiums eines kleinen Seitenastes durch hyperplastisches Epithel mit Atrophie und Fibrose des zugehörigen periductalen Lobulus. 2 Atrophie und Fibrose kleiner periductaler Lobuli im Abzweigungswinkel eines größeren Ganges. Stenosierung dieses Ganges mit Atrophie und Fibrose des zugehörigen Lobulus sowie cystischer Ausweitung des distalen Gangabschnittes. 3 Ausbreitung des hyperplastischen Epithels bis in die peripheren Gangaufzweigungen eines Lobulus mit Atrophie und Fibrose des nachgeschalteten Parenchyms. 4 Unveränderter Gang mit normalem Lobulus. 5 Epithelhyperplasie eines größeren Ganges. Stenose des Ostiums durch das hyperplastische Epithel und eine sekundäre, periductale Fibrose bzw. (nicht eingezeichnete) fibrosierte, periductale Lobuli. Atrophie und Fibrose des zugehörigen Lobulus mit Ausweitung und Epithelhyperplasie des Ganges. 6 Stenose eines kleinen Seitenastes durch eingewachsenes, hyperplastisches Epithel. Atrophie und Fibrose des zugehörigen kleinen, periductalen Lobulus mit Hyperplasie seines Gangepithels. (b) Periductale Fibrose: 1 Normale, periductale Lobuli. 2 Normaler, größerer Lobulus. 3 Periductale Fibrose eines größeren Ganges mit Atrophie und Fibrose der angrenzenden kleinen, periductalen Lobuli. 4 Übergreifen der periductalen Fibrose auf die Endaufzweigungen eines Ganges mit Atrophie des nachgeschalteten Parenchyms. 5 Einengung eines Seitenastes durch die periductale Fibrose mit Atrophie und Fibrose des zugehörigen Lobulus sowie cystischer Ausweitung der distalen Gangabschnitte. 6 Atrophie und Fibrose kleiner periductaler Lobuli im Abzweigungswinkel größerer Äste mit unterschiedlich starker Atrophie und Fibrose der zugehörigen Lobuli

ein. In beiden Fällen kommt es zu einem Sekretrückstau in den zugehörigen periductalen Lobulus mit einer zunehmenden intralobulären Fibrose und Atrophie dieses Lobulus. Wird dabei das intralobuläre Gangepithel durch eingewachsenes hyperplastisches Epithel ersetzt, so imponiert diese Veränderung als tubuläres Adenom, wie es von Becker (1973) beschrieben wurde. Liegen die kleinen ver-



b

ödeten Lobuli am Abgang größerer Gänge, so kann die Fibrose und Vernarbung auf diesen Gang übergreifen und ihn einengen. Es resultiert dann ein Sekretrückstau sowie eine Atrophie und Fibrose eines größeren Lobulus, die häufig mit cystischer Ausweitung des Gangsystems gekoppelt sind. Auch dabei kann das hyperplastische Epithel sich in diesen Gangabschnitt ausgebreitet haben. Schließlich führt die Epithelhyperplasie, wenn sie die großen und kleineren Äste eines größeren Lobulus betrifft, auch über Abflußbehinderungen in den Endaufzweigungen des Gangsystems zu einer Lobulusfibrose. Auch die röntgenologisch nachgewiesenen, cystischen Gangausweiterungen sind, wie wir in Serienschnitten mehrerer derartiger Ektasien sowie an einem Wachsplattenmodell eindeutig abklären konnten, Folgen einer Hyperplasie des Gangepithels und/oder einer periductalen Fibrose (Abb. 2a und b).

Gleichartige Veränderungen, wie sie im Gefolge der Epithelhyperplasie auftreten, entwickeln sich auf dem Boden der periductalen Fibrose. Sie entstehen auch formalpathogenetisch in der gleichen Weise wie bei der Epithelhyperplasie. Es kommt zunächst zu einer Atrophie und Fibrose kleiner periductaler Lobuli, die später zu einer Einengung und Fibrose größerer Gänge mit Atrophie der zugehörigen Lobuli führen kann (Abb. 1 b).

Besprechung der Befunde

Die Altersveränderungen des Pankreas wurden zwar von Doerr und Mitarbeitern schon 1952 ausführlich beschrieben (Literatur s. Becker, 1973). Quantitative Angaben über das Ausmaß und den Altersgang dieser Veränderungen fehlen

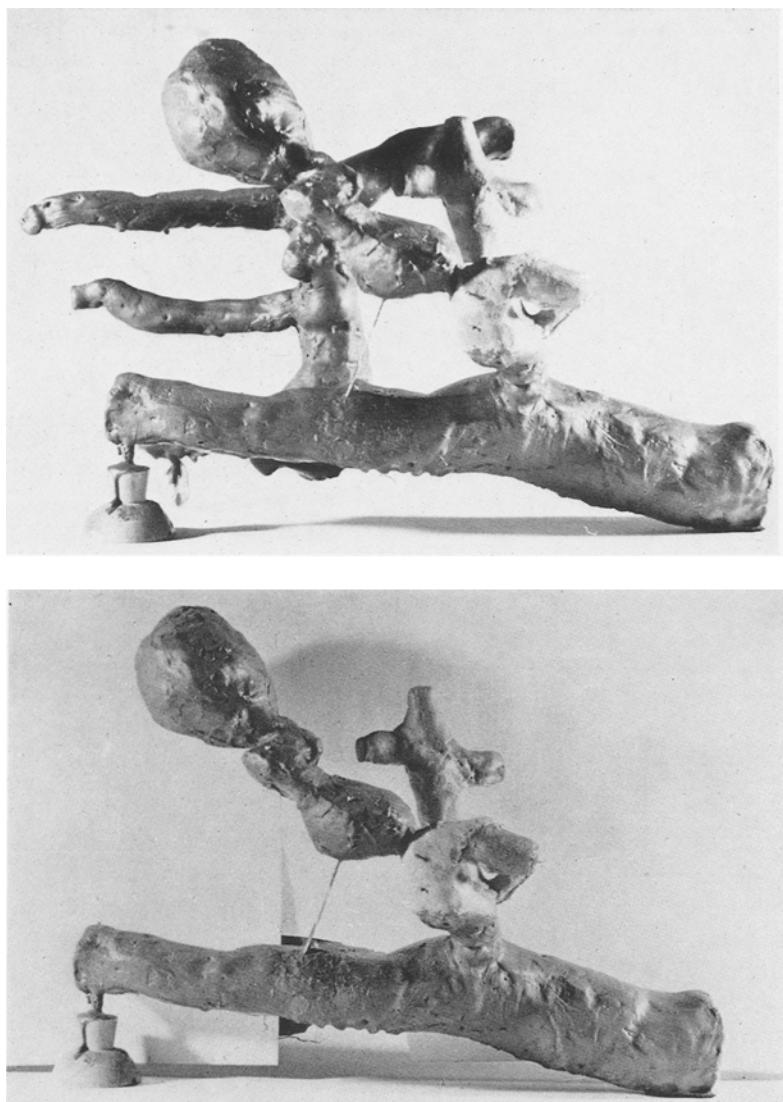


Abb. 2a u. b. Wachsplattenmodell einer cystischen Sialektasie. Vergrößerung etwa 30-fach.
(a) Gesamtmodell. (b) Nicht ausgeweiteter Seitenast abgedeckt. Bei der Herstellung des Modells wurde der innerhalb der Basalmembran der Gänge gelegene Raum als Lichtung vermessen, so daß die tatsächliche Lichtung zum Teil deutlich enger ist. So ist in dem rechts von der Sialektasie gelegenen Gangabschnitt (im Bild heller gefärbt) die Lichtung durch hyperplastisches Epithel stark eingeengt. In dem nach oben angrenzenden kreuzförmigen Abschnitt wird die Lichtung völlig von hyperplastischem Epithel ausgefüllt. Der freie Durchmesser der Lichtung am Ostium der Sialektasie beträgt 30—40 μ .

jedoch weitgehend. Kuhnen (1969) fand eine Pankreasfibrose in 39,5% mit einer besonderen Häufung jenseits des 55. Lebensjahres. Walters (1965) sah eine Epithelhyperplasie der Ductuli in 27%. Kreel und Sandin (1973) konnten cystische

Gangveränderungen in 15—20% vor und in 40—50% nach dem 60. Lebensjahr nachweisen. Unsere Untersuchungen zeigen, daß alle diese Veränderungen wesentlich häufiger vorkommen, auch schon in jüngeren Jahren (Tabelle 1).

Verbindliche Aussagen über die Ursache der periductalen Fibrose und der Hyperplasie des Gangepithels sind anhand unserer Untersuchungen nicht möglich. Das gelegentliche gleichzeitige Vorkommen entzündlicher und fibrosierender Gangveränderungen spricht dafür, daß sich die periduktale Fibrose auf dem Boden einer chronischen Gangentzündung entwickelt. Für die Epithelhyperplasie erscheint eine derartige Entstehung unwahrscheinlich, da sie als leichte Form häufig isoliert ohne periduktale Fibrose und ohne entzündliche Infiltrate vorkommt. Vielmehr scheint umgekehrt die Epithelhyperplasie die Entwicklung einer Gangentzündung und einer periduktalen Fibrose zu begünstigen. Die Eiweißschollen sind Folge der Sekretretention in ausgeweiteten und eingeeengten Gangabschnitten (Becker, 1973) und nicht etwa wie bei der chronischen calzifizierenden Pankreatitis Ursache der Gang- und Parenchymveränderungen (Sarles, 1970). Eine gefäßbedingte Gerüstvermehrung haben wir bei den von uns untersuchten Fällen nicht feststellen können. Dieser Befund bestätigt früher durchgeführte (nicht publizierte) Untersuchungen, bei denen Gefäß- und Parenchymveränderungen miteinander verglichen wurden.

In diesen Untersuchungen an 50 Pankreaten wurde an allen das Pankreas versorgenden arteriellen Gefäßen und den in das Pankreas hineinziehenden Ästen auf Querschnitten das Ausmaß der Arteriosklerose bestimmt und eine Zuordnung zu intrapancreatischen Fibrosierungen versucht. Eine derartige Korrelation ist aber nicht gelungen. Dieser Befund bestätigt, daß im Pankreas nur die intralobulären Arterien Endarterien sind, während die größeren und mittleren Arterien miteinander kommunizieren und damit Gefäßeinengungen kompensiert werden können (Hayasaka und Sasano, 1970; Ferner, 1973).

Wie weit ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Fettgewebsnekrosen und den übrigen beschriebenen Veränderungen bestehen, läßt sich im Einzelfall nicht entscheiden. Zwar ist mit der Einengung größerer oder kleinerer Gänge eine Voraussetzung erfüllt, die zur Entstehung einer autodigestiven Pankreatitis gefordert wird (Doerr, 1964; Becker, 1954, 1973). Jedoch sahen wir nur in den seltensten Fällen die Fettgewebsnekrosen in der Nachbarschaft von Lobuli, an denen Veränderungen im Gangsystem und im Parenchym bestanden.

Für technische Hilfe danken wir Frau M. L. Brühne und Frau B. Maxeiner.

Literatur

Anacker, H.: Retrograde pancreaticography in inflammatory diseases of the pancreas. In: Efficiency and limits of radiologic examination of the pancreas, pp. 194—202. Ed. H. Anacker. Stuttgart: Thieme 1975

Becker, V.: Ödemstudium am Pankreas. Verh. dtsch. Ges. Path. 38, 210—215 (1954)

Becker, V.: Bauchspeicheldrüse. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973

Becker, V.: The pathological and morphological basis of pancreatic radiodiagnosis. In: Efficiency and limits of radiologic examination of the pancreas, pp. 1—6. Ed. H. Anacker. Stuttgart: Thieme 1975

Cotton, P. B.: Cannulation of the papilla of Vater by endoscopy and retrograde cholangio-pancreatography. Gut 13, 1014—1025 (1972)

Doerr, W.: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 718—758 (1964)

Ferner, H.: Anatomische Beziehungen zwischen exokrinen und endokrinen Pankreas Disseminationsprobleme. 28. Tagung Dtsch. Ges. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Erlangen 1973

Hayasaka, N., Sasano, N.: Vasculär and ductal patterns of pancreas by microradiography and their relation to lesions of pancreatitis. *J. exp. Med.* **100**, 327—347 (1970)

Kreel, L., Sandin, B.: Changes in pancreatic morphology associated with aging. *Gut* **14**, 962—970 (1973)

Kuhnen, Kl.: Korrelationsanalytische Studien am Pankreas. Inaug.-Diss (med.) Heidelberg (1969). Zit. nach Becker (1973)

Sarles, H.: Etiopathogénie des pancréatitis chroniques. *Schweiz. med. Wschr.* **100**, 1190—1194 (1970)

Walters, M. N.-I.: Goblet-cell metaplasia in ductules and acini of the exocrine pancreas. *J. Path. Bact.* **89**, 569—572 (1965)

Prof. Dr. P. Schmitz-Moormann
Dr. J. Hein
Pathologisches Institut der Universität
Robert-Koch-Str. 5
D-3550 Marburg
Bundesrepublik Deutschland