

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. A. BIENENGRÄBER)

## Morphologische und fermenthistochemische Untersuchungen an Nieren, Leber, Herz und Skelettmuskeln bei experimenteller Pankreasnekrose

Von  
**S. KIENE**

Mit 9 Textabbildungen in 18 Einzeldarstellungen  
(Eingegangen am 25. April 1961)

### Einleitung

Als Folge der Allgemein intoxikation wurden bei akuter Pankreasnekrose Parenchymdystrophien und Zirkulationsstörungen in den verschiedensten Organen und Körperteilen fast regelmäßig angetroffen (GÜTHERT 1958). Neben dem Kreislaufkollaps waren vor allem akute Leber- und Nierenschäden von entscheidender prognostischer Bedeutung und am fatalen Ausgang der Krankheit maßgeblich beteiligt.

Untersuchungen über *fermenthistochemische* Veränderungen der bei akuter Pankreasnekrose geschädigten Organe liegen unseres Wissens bisher noch nicht vor. Sie sind der Gegenstand unserer experimentellen Arbeit.

### Material und Methodik

Von den zahlreichen experimentellen Methoden zur Auslösung einer akuten Pankreasnekrose des Menschen ähnlichen Veränderung (Zusammenfassungen mit ausführlichen Literaturangaben bei GULEKE 1924 sowie MADOKOWITZ und DOWNTON 1959) wurde das Verfahren der Pankreasunterbindung und Gefäßligatur bei wiederholter Sekretionsstimulation durch Pilocarpin gewählt. An insgesamt 17 ausgewachsenen, mit gewöhnlicher Stallkost ernährten Kaninchen (16 ♀ und 1 ♂) wurden Nieren, Leber, Herz- und Skelettmuskel nach spezieller Vorbehandlung der Tiere histologisch und fermenthistochemisch (Succinodehydrogenase sowie alkalische und saure Phosphatase) untersucht. Dabei wurde auf ausgedehnte Kontrolluntersuchungen und Konstanz der Reaktionsbedingungen größter Wert gelegt.

Vom Vortag der Operation an wurden die Kaninchen in gesonderten Buchten bei Haferfutter zur Vermeidung störender Magenüberfüllung gehalten. 30 min vor Beginn der intraperitonealen Evipannarkose ( $1,0 \text{ cm}^3$  einer 10%igen Evipannatriumlösung pro kg Körpergewicht) erfolgte erste Pilocarpingabe ( $0,1 \text{ cm}^3$  einer 1%igen Lösung subcutan). Weitere Injektionen wurden in gleicher Dosierung je einmal an den folgenden Tagen ausgeführt.

Die Bauchdecken wurden unter sterilen Kautelen durchtrennt, zunächst die Milz extirpiert, dann die das dendritisch verzweigte Pankreas versorgenden Gefäße unterbunden und die zirkulationsgestörte Bauchspeicheldrüse nahe dem Duodenum abgeschnürt. Nach abschließender Pilocarpinbeträufelung der Drüse ( $0,2 \text{ cm}^3$  einer 1%igen Lösung) erfolgte schichtweiser Verschluß der Bauchdecken.

Jeweils am 2. bzw. 3. bzw. 8. Tag nach der Operation erfolgte die Tötung der entsprechenden Versuchstiere durch schnelles Entbluten. Ein Tier verstarb spontan am 2. Tag. Zur Kontrolle etwa durch das Narkoticum entstandener enzymatischer Organveränderungen wurden vier Tiere in oben beschriebener Weise narkotisiert und ohne operativen Eingriff wenige Stunden später getötet. Bei weiteren vier Kaninchen wurde nach identischer Vormedikation zum Ausschluß möglicher durch die Laparotomie bedingter Veränderungen die Bauchhöhle wie bei den Versuchstieren eröffnet und nach 20 min ohne weiteren Eingriff wieder verschlossen.

1—2 Tage nach dem Eingriff boten die pankreasoperierten Kaninchen einen reduzierten Allgemeinzustand und fraßen nur spärlich. Gelegentlich traten Durchfälle auf. Die durchschnittlichen Gewichtsverluste betrugen 8—9% des Ausgangswertes, die der Kontrolloperierten durchschnittlich 3%.

Zum Studium normaler Verhältnisse dienten Organe von zwei gesunden unbehandelten Kaninchen.

Der Nachweis der Succinodehydrogenase-Aktivität in unmittelbar nach der Tötung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefrorenen Organstücken erfolgte nach der Methode von SELIGMAN und RUTENBERG (1951) in der Modifikation von NEUMANN (1952) mit Tetrazolpurpursalzen an  $15\text{ }\mu$  starken, 2 Std inkubierten Gefrierschnitten. Auf gleichbleibende Schnittdicke wurde besondere Sorgfalt verwandt.

Andere Organstücke wurden in absolutem Aceton bei  $4^{\circ}\text{C}$  24 Std fixiert und zum Nachweis der alkalischen (bei  $\text{pH } 9,2$ ) und sauren (bei  $\text{pH } 4,7$ ) Phosphatase nach der Gomori-Methodik (1941) in der Modifikation von THOMSEN und NETZ (1955) an  $5\text{ }\mu$  dicken Paraffinschnitten benutzt. Die Inkubationszeit für den Nachweis der alkalischen Phosphatase betrug 1 und  $1\frac{1}{2}$  Std, für saure Phosphatase 2 und 3 Std. Die Auswertung der Fermentreaktionen erfolgte vergleichsquantitativ (visuell-optisch) an Hand von unter gleichartigen Bedingungen angefertigten Organschnitten unbehandelter Kaninchen. Als pathologisch bewertet wurden lediglich eindeutige Abweichungen von den physiologischen Aktivitätsschwankungen.

Zur histologischen Untersuchung dienten Sudanschwarz- und Lepehnfärbungen (Nieren) sowie Hämatoxylin-Eosin-, Azan-, Goldner- und Fibrinfärbungen.

## Ergebnisse

### *Makroskopischer Befund*

Ausgedehnte Parenchymnekrosen des Pankreas sowie Fettgewebsnekrosen im peripankreatischen und retroperitonealen Fettgewebe waren regelmäßig bei allen Kaninchen zu finden. Eine diffuse Peritonitis lag nie vor. An den leicht vergrößerten Nieren trat besonders die verbreiterte, blaßgraue und trübe Rinde hervor. Die Leber war regelmäßig trüb geschwollen, von fahlgraurotlicher Farbe, gelegentlich mit einem gelben Unterton. Die übrigen Organe boten makroskopisch keine Besonderheiten. Bei keinem der Tiere wurden Wundinfektionen oder Nachblutungen bemerkt.

### *Histologische und fermenthistochemische Befunde*

**1. Nierenveränderungen.** a) Zwei Tage nach Pankreasoperation ergaben sich ungleichmäßig durchblutete *Glomerula* mit auffallender Schwellung der podocyitären und endothelialen Elemente. Intracapillare Fibrinthromben wurden nicht beobachtet. An den *Hauptstücken* imponierten gruppenförmige Epithelnekrosen sowie nekrobiotische Kernalterationen. Andere Hauptstückepithelien wiesen hyalintropfige Eiweißspeicherungen, Zellhydropien oder Cytoplasmavacuolen auf. Cytoplasmaanteile lösten sich an zahlreichen Stellen vom Zellleib ab und wurden in die nur gering erweiterte Tubuluslichtung abgestoßen. Im absteigenden Schenkel der *Henleschen Schleifen* konnten lediglich eine mäßige Epithelabflachung mit konsekutiver Lichtungserweiterung und vereinzelte hyaline Cylinder bemerkt werden. Vacuolige oder hydropische Cytoplasmaveränderungen, Einzelzell- oder kleinere Reihennekrosen fanden sich dagegen in den aufsteigenden Schleifenschenkeln. Nur spärlich traten nekrotische Tubulusepithelien an den *Schaltstücken* hervor, die Lichtung dagegen wurde hier auffallend erweitert gefunden und enthielt neben hyalinen Cylindern granuläres Substrat. Die *Sammelröhren* waren bis in die Papillenspitzen z. T. erheblich

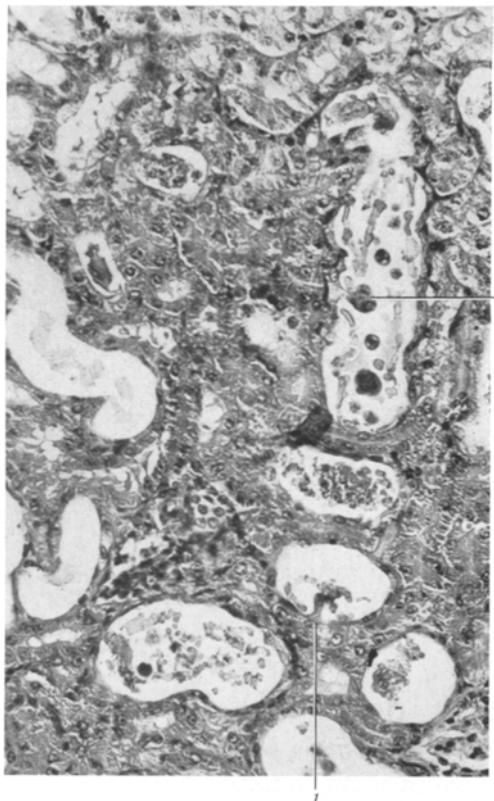
dilatiert und mit eosinfärbbaren, überwiegend homogenen Massen gefüllt. Im Mark imponierten Gruppen dilatierter, plasmagefüllter Gefäße. Häufig waren herdförmige, eosinfärbbare interstitielle Flüssigkeitsansammlungen in Mark und Rinde und vereinzelte, überwiegend histiocytäre Infiltrate erkennbar.

Drei Tage nach der Operation erschien die Intensität der Nierenveränderungen deutlich vermehrt. Zusätzlich konnte im Kapselraum einzelner Glomerula eine geringe Erythrocytendiadapedese beobachtet werden. Vor allem die dünnen Schenkel der Henleschen Schleifen erschienen jetzt hochgradig dilatiert. Im weiteren Verlauf war nur noch eine kernarme oder kernlose Cytoplasmatapepe erkennbar, die stellenweise verlorenging, so daß die Basalmembran freilag. Die Lichtung der erweiterten Schleifenteile enthielt neben hyalinen auch lepene positive Erythrocytencylinder und abgestoßene tubuläre Zellelemente. Neben einzelnen Mitosen konnten vor allem in Schaltstücken gelegentlich ein- und mehrkernige z.T. gestielte tubuläre Riesenzellen beobachtet werden. Lichtungsverweiterung durch Epithelabflachung wurde auch an den Schaltstücken und den Sammelröhren bemerkt. Der Inhalt glich dem höherer Nephronabschnitte (Abb. 1).

Acht Tage nach der Operation zeigten die Nieren noch prinzipiell gleichartige, jedoch in der Intensität gegenüber dem 3. Tag etwas abgeschwächte Parenchymalterationen. Erythrocytencylinder wurden nicht mehr bemerkt. Stärker traten dagegen, vor allem in den Sammelröhren, Zellcylinder und in höheren Nephronabschnitten tubulocytäre Mitosen und Riesenzellen hervor. Die Lichtungsverweiterung war nicht mehr so ausgeprägt. Lipidfärbungen mit Sudan-schwarz ließen, allerdings nicht regelmäßig, an Nieren von 2 und 3 Tage überlebenden Tieren mäßige, überwiegend basale Verfettung der Henleschen Schleifen sowie spärliche der Hauptstücke erkennen, die am 8. Tag nicht mehr nachweisbar war. Fettembolien wurden nicht beobachtet. Die Nieren sämtlicher Kontrolltiere waren histologisch unverändert.

Abb 1. Niere, 3. Tag. Rindenabschnitt. Tubulusdilatation mit fortgeschrittenem Abflachung des Epithels sowie mit ein- und mehrkernigen tubulären Riesenzellen (1). In den Lumina Erythrocyten, amorphe und hyaline Cylinder. Hämatoxylin-Eosin, 22fach vergr.

Die Rinde erschien als Schicht sehr intensiver Reaktion, darauf folgten eine äußere Markzone etwas schwächerer und eine mittlere Zone sehr intensiver Reaktion, die scharf gegen die völlig negativen Papillenspitzen abgegrenzt waren. Die Verteilungsanalyse der SDH-Aktivität am Nephron ergab negative Glomerulumanteile, während besonders die proximalen Abschnitte der gewundenen Hauptstücke Konvolute mit sehr dichtem, basal betontem Kristallbesatz darstellten. Die geraden Hauptstückanteile zeigten relativ spärliche



b) *Enzymopathologische Nierenveränderungen. Histotopographie der Succinodehydrogenase(SDH)-Aktivität ungeschädigter Kaninchennieren.*

Die Rinde erschien als Schicht sehr intensiver Reaktion, darauf folgten eine äußere Markzone etwas schwächerer und eine mittlere Zone sehr intensiver Reaktion, die scharf gegen die völlig negativen Papillenspitzen abgegrenzt waren. Die Verteilungsanalyse der SDH-Aktivität am Nephron ergab negative Glomerulumanteile, während besonders die proximalen Abschnitte der gewundenen Hauptstücke Konvolute mit sehr dichtem, basal betontem Kristallbesatz darstellten. Die geraden Hauptstückanteile zeigten relativ spärliche

Reaktion. Die absteigenden Schenkel der Henleschleifen reagierten intensiver als die aufsteigenden, die Schaltstücke etwas geringer als die Hauptstücke. Am Übergang von der mittleren Markzone zur Papillenspitze erschienen die Sammelröhren unvermittelt negativ. Soweit erkennbar, waren die Kerne der Tubulothelien ohne Reaktion. Interstitien, Blutgefäße und Nierenbeckenepithelien reagierten nur ganz schwach.

SDH-Aktivitätsänderungen an *geschädigten* Nieren. Am 2. Tag nach Auslösung der Pankreasnekrose wurde die SDH-Aktivität in der Nierenrinde und der äußeren Markzone in ungleichmäßig fleckiger Verteilung vermindert gefunden,

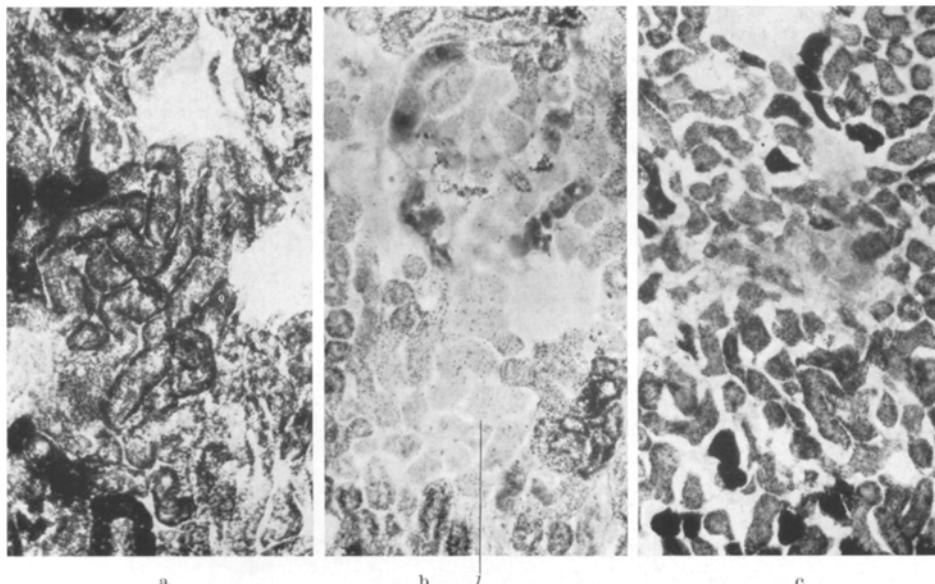


Abb. 2a—c. Niere. Succinodehydrogenase. a Normaltier. Rindenausschnitt. Glomerula hell ausgespart. b 3. Tag. Rindenausschnitt, herdförmiger Fermentverlust (I) bei allgemeiner Reaktionsminderung. Zahlreiche Erythrocytencyylinder. c 8. Tag. Weitgehende Fermentrestauration mit einzelnen noch vorhandenen herdförmigen Reaktionsausfällen. Identische 75fache Vergr.

während die mittlere Markzone nur eine geringe Abnahme der Kristalldichte aufwies. Besonders auffallend war die Aktivitätsminderung in den Haupt- und Schaltstücken sowie den aufsteigenden Schleifenschenkeln. Die regelhaft basale Kristallanhäufung in den Hauptstücken war jetzt oft nicht mehr erkennbar. Geringer erschien die Verminderung in den absteigenden Schleifenschenkeln und am geringsten in den Sammelröhren der mittleren Markzone.

Am 3. Tag war die fleckförmige SDH-Aktivitätsminderung in Nierenrinde und äußeren Markzone noch ausgeprägter (Abb. 2). Auffallend war in der Rinde die bevorzugte Abnahme der Kristalldichte in den subcapsulären Bezirken. Unabhängig von der Art des Cylindermaterials waren die Epithelien zahlreicher erweiterter Tubuli weitgehend SDH-inaktiv, wobei die hochgradig abgeflachten Zellen völlig inaktiv erschienen. Viele der ektasierten und cylinderhaltigen Sammelrohre waren ebenfalls negativ.

Am 8. Tag war sowohl in der Rinde als auch in der äußeren Markzone die SDH-Aktivität weitgehend restauriert. Nur vereinzelt noch fanden sich in den

gewundenen Tubuli und den Henleschen Schleifen herdförmige Fermentaktivitätsminderungen mit auffallend groben Kristallen oder kleinere, völlig negative Bezirke.

Histotopographie der alkalischen Phosphatase *ungeschädigter* Kaninchennieren. Rinde und äußere Markzone reagierten kräftig, während in den übrigen Markanteilen nur eine äußerst geringe oder keine Aktivität nachgewiesen wurde. Die Phosphataseaktivität der einzelnen Nephrone schwankte schon unter physiologischen Bedingungen erheblich. Die Glomerula reagierten ungleichmäßig, überwiegend negativ. An den Hauptstückepithelien hob sich der tiefbraun-schwarze Bürstensaum vom schwächer gefärbten übrigen Cytoplasma scharf ab. An den zugehörigen Zellkernen war außer Farbniederschlägen an der Nuclearmembran eine

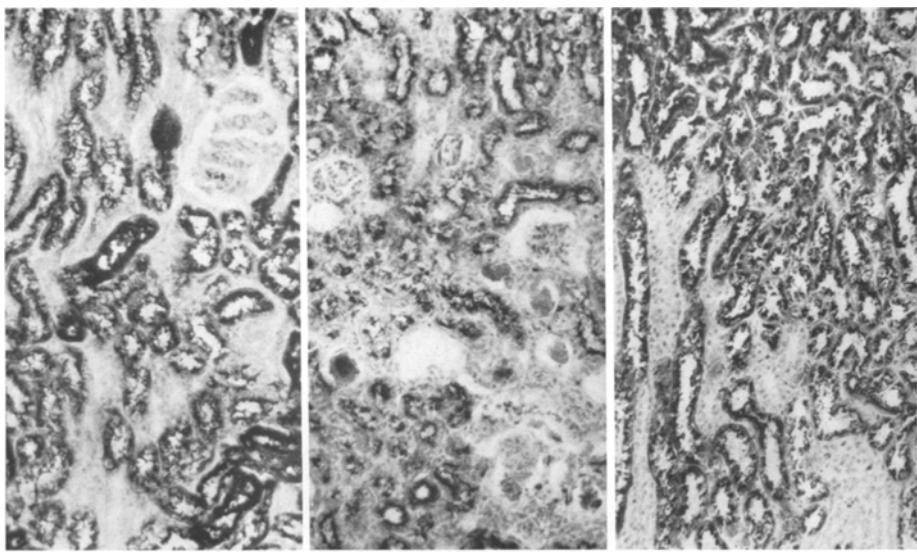


Abb. 3a—c. Niere. Alkalische Phosphatase. a Normaltier. b 3. Tag. Fleckige Verminderung und umschriebener Fermentverlust in der Rinde. c 8. Tag. Deutliche Enzymrestaurierung.  
Identische 75fache Vergr.

Aktivität der Nucleoli erkennbar. Die Basalmembran war streckenweise braun tingiert. Schleifenschenkel- und Schaltstücke reagierten deutlich schwächer als die Hauptstücke. Negativ mit nur ganz vereinzelten schwach positiven Abschnitten erschienen die Sammelerhöhen. Die Capillaren waren ungleich aktiv, die interstitiellen Zellen stellenweise schwach positiv.

Veränderungen der alkalischen Phosphatase *geschädigter* Nieren. Am 2. Tag nach Pankreasoperation wurde eine mittelgradige, fleckige Aktivitätsminderung der alkalischen Phosphatase in Rinde und äußerer Markzone beobachtet. Glomerula waren unverändert. An den Hauptstücken imponierte der Aktivitätsverlust weiter Strecken der Bürstensaume. Augenfällig war die verminderte, teilweise nur auf die Zellmembran beschränkte Aktivität hydropischer Epithelien. Die Schleifenstücke reagierten z.T. auffallend schwach, andere wurden mit fast unveränderter Fermentaktivität gefunden. An den Schaltstücken waren die Fermentverluste nicht signifikant. Deutlich schwächer reagierten vor allem dilatierte Tubulusabschnitte.

Am 3. Tag war die fleckige Fermentaktivitätsabschwächung an Rinde und äußerer Markzone noch ausgeprägter als am Vortage (Abb. 3). Größere Hauptstückareale erschienen völlig inaktiv, ebenso die hochgradig erweiterten Schleifen-

und Schaltstücke sowie die gelegentlich bemerkten tubulären Riesenzellen. Dagegen waren einzelne der auch in Sammelröhren zu beobachtenden Cylinder stark positiv. Auffallend war die deutliche Aktivitätszunahme der Interstitialzellen. Neben den hochgradig geschädigten Nephronen erschienen immer wieder vereinzelte ohne wesentliche Fermentminderung.

Am 8. Tag fanden sich nur noch angedeutete Reaktionsabschwächungen, vor allem im Bereich der Haupt-, weniger der Schaltstücke. Die Epithelien der nur mehr mittelgradig erweiterten Tubulusanteile ließen bereits wieder eine deutliche Reaktion erkennen. Noch vorhandene Cylinder waren inaktiv.

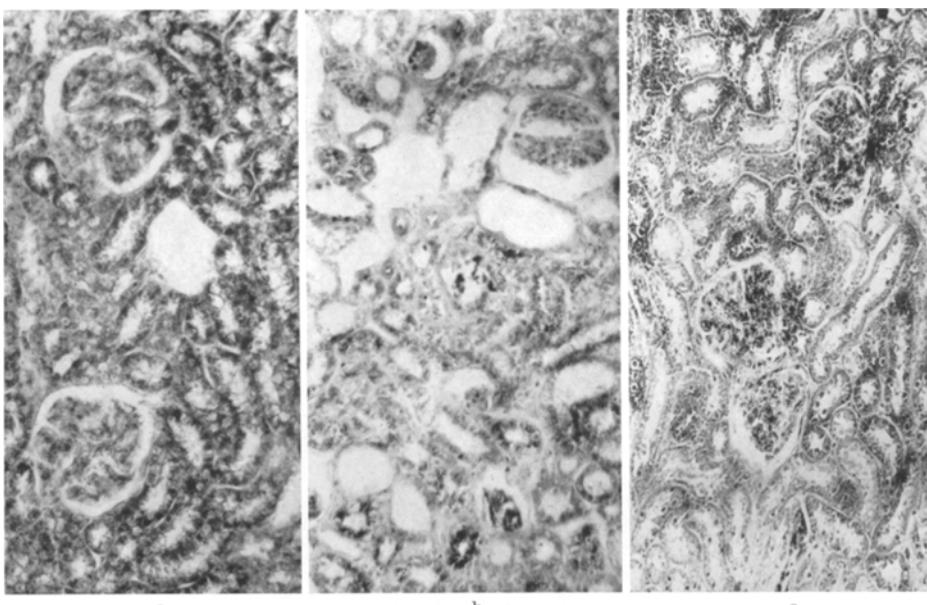


Abb. 4a--c. Niere. Saure Phosphatase. a Normaltier. Rindenausschnitt. b 3. Tag. Hochgradige Aktivitätsminderung mit größeren herdförmigen Ausfällen. c 8. Tag. Geringe Zunahme der tubulären Fermentreaktion. Identische 75fache Vergr.

**Histotopographie der sauren Phosphatase *ungeschädigter* Kaninchennieren.** Die Glomerula zeigten eine allgemein recht kräftige Aktivität. An den stark reagierenden Hauptstückepithelien färbte sich das Cytoplasma unter Betonung des basalen Stäbchensaumes und die Kerne mit intensiv braun tingierten Nucleolen. Die Schaltstücke reagierten etwas schwächer, die aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen etwas intensiver als die absteigenden. Erheblich und gleichmäßig war die Tinktion der Sammelröhren und des Nierenbeckenepithels. Häufiger begegnete man weitgehend inaktiven Nephronen. Im Interstitium traten besonders die Zellkerne kräftig hervor. Die Gefäßintima reagierte positiv, während die Aktivität der Gefäßmuskulatur und der Adventitiazellen deutlich zurücktrat. Capillaren schwach aktiv.

**Veränderungen der sauren Phosphatase *geschädigter* Nieren.** Am 2. Tag nach der Pankreasoperation war die Aktivität der sauren Phosphatase erheblicher gemindert als die der alkalischen und zwar fleckig, unter Bevorzugung subcapsulärer Rindengebiete. Auffallend war die Wirkungsminderung in den Hauptstücken, in zweiter Linie die der Schaltstücke sowie der erweiterten Tubuli und Sammelröhren. In zahlreichen aufsteigenden Schleifenschenkeln imponierte eine Verklumpung und ungleichmäßige Verteilung der Reaktionsprodukte (Abb. 4).

Am 3. Tag wurde eine fortschreitende Fermentabnahme, vor allem in der Rinde, mit völliger Inaktivität größerer Bezirke konstatiert. Besonders zeigte sich die Fermentminderung in den geschädigten Hauptstückepithelien. Eine hochgradige bis totale Fermenthemmung wurde ferner in den dilatierten Schleifen- und Schaltstücken sowie Sammehröhren in Abhängigkeit vom Grad der Zellabflachung bemerkt, wobei die Nucleolen als letzter Zellbestandteil noch eine Reaktion gaben. Vereinzelt beobachtete Riesenzellen waren inaktiv. Innerhalb der einzelnen Tubulusquerschnitte erfolgte die Aktivitätsminderung ungleichmäßig. Cylinder enthielten nur gelegentlich phosphatasepositives Material.

Am 8. Tag war zwar eine gewisse Aktivitätsrestauration sowohl in Nierenrinde als auch im Mark erkennbar, jedoch wiesen noch immer größere Rindenbezirke eine erheblich geminderte Fermentfunktion auf. Phosphatasepositive Cylinder gelangten nicht mehr zur Beobachtung.

**2. Leberveränderungen.** *Zwei Tage* nach Pankreasoperation wurden schwere, überwiegend intermediär und zentral im Acinus lokalisierte Leberzellsschäden beobachtet. Im Vordergrund standen neben trüber Schwellung vacuolige Umwandlung (KETTLER 1954) und Ödem des Cytoplasmas, ferner gelegentliche Blasenzellen und helle Einzelzellnekrosen sowie gallig imbibierte Nekroseherde mit Leukocytenmigration. Einzelne doppel- und vielkernige Leberzellen traten hervor. Die v. Kupfferschen Sternzellen erschienen geschwollen. Die Weite der Sinusoide schwankte beträchtlich. Unterschiedlich intensiv war in den einzelnen Lebern eine periphere, auf die Intermediärzone übergreifende perivasale Zellverfettung.

Am 3. Tag wurden quantitativ etwa die gleichen Leberveränderungen gefunden.

Am 8. Tag bestanden Trübung und Schwellung der Leberzellen fort, vereinzelt nur imponierten hydropische Zellen. Die Nekrosen waren von Resorptionszellen durchsetzt.

**Enzymopathologie der Leberveränderungen.** Histogramme der SDH-Aktivität sowie die der alkalischen und sauren Phosphatase in *ungeschädigten* Kaninchenlebern darf als bekannt gelten.

SDH-Aktivitätsänderungen in *geschädigten* Kaninchenlebern. *Zwei Tage* nach Pankreasoperation war die SDH-Aktivität der Lebern hochgradig geschwunden (Abb. 5). Nur die Acinusperipherie ließ vereinzelt, überwiegend grobe Kristalle erkennen. Die Blasenzellen und Einzelzellnekrosen waren regelmäßig ohne Reaktion. Die Aktivität der Epithelien großer Gallengänge war nicht wesentlich beeinflußt.

Am 3. Tag war eine geringe Zunahme der Reaktion, besonders peripherer Läppchenanteile, zu vermerken, wobei neben einzelnen groben Kristallen feine, perinucleäre Niederschläge auffielen.

Am 8. Tag wurde eine weitere Aktivitätsrestauration, besonders der Läppchenperipherie, konstatiert.

Verhalten der alkalischen Phosphatase in *geschädigten* Kaninchenlebern. Am 2. Tag war der ausgedehnte, in einer Leber fast totale Schwund der Phosphataseaktivität in Gallecapillaren besonders auffällig (Abb. 6). Im Bereich blasiger und vacuolär veränderter Leberzellen fehlte die Reaktion stets, während sie an perivasal verfetteten Zellen nicht wesentlich herabgesetzt schien. Statt der grobkörnigen

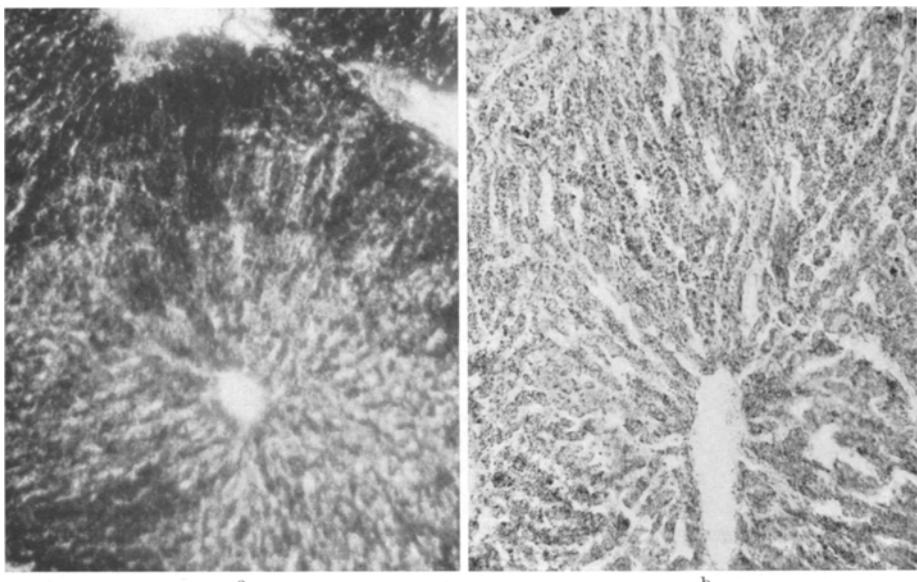


Abb. 5a u. b. Leber. Succinodehydrogenase. a Normaltier. b 2. Tag. Fast totaler Fermentschwund mit geringer feinkörniger azinoperipherer Restpotenz (Fetttröpfchen imponieren als verstreut liegende dunkle Tröpfchen). Identische 75fache Vergr.

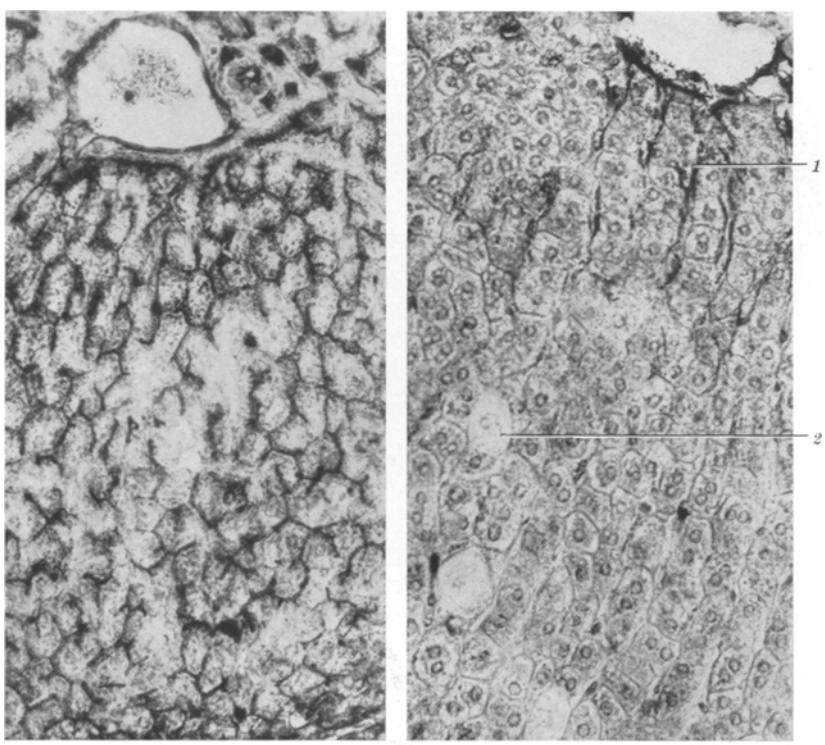


Abb. 6a u. b. Leber. Alkalische Phosphatase. a Normaltier. b 2. Tag. Hochgradiger Enzymverlust intra-azinärer Gallekapillaren bei erhaltenener Reaktion zentroazinärer Sinusoide und Kupfferscher Sternzellen (1). Blasenzellen (2). Identische 150fache Vergr.

Reaktionsprodukte im peribiliären Leberzellcytoplasma normaler Organe fanden sich spärliche, teilweise diffuse Farbniederschläge. In Nekroseherden imponierten als besonders stark positiv die vermehrten Sternzellen und segmentierten Leukocyten sowie auch einige nekrotische Leberzellen. Die Reaktionsintensität der Zentralvenen sowie azinozentraler Sinusoide war nicht herabgesetzt, ja schien sogar erhöht zu sein. Die Reaktion großer Blutgefäße schien unverändert.

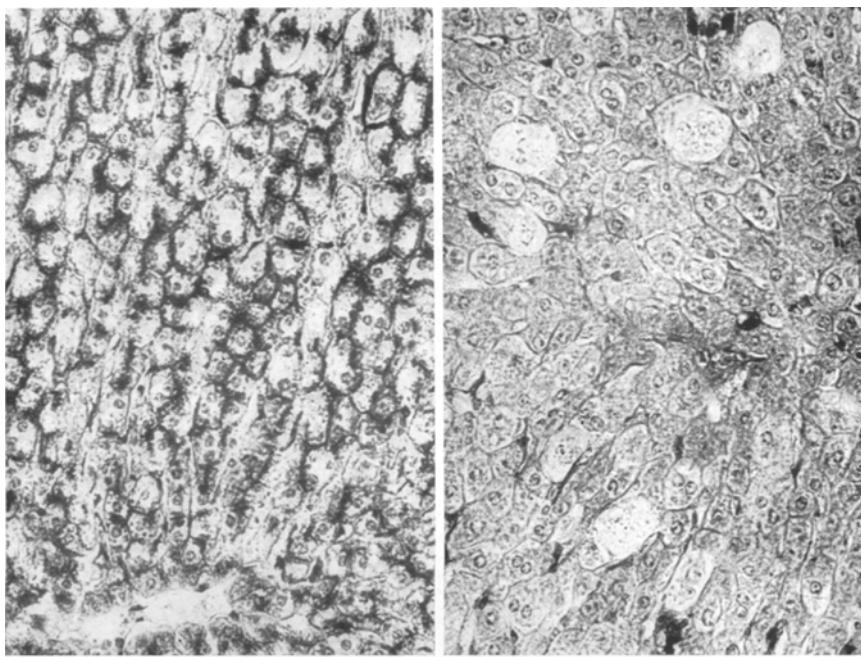


Abb. 7 a u. b. Leber. Saure Phosphatase. a Normaltier. b 2. Tag. Fast totaler Verlust peribiliärer Aktivität bei noch schwach vorhandener nucleolärer und verstärkter Sternzellenreaktion.  
Identische 150fache Vergr.

Am 3. Tag deutete sich gegenüber dem Vortage eine herdförmige Aktivitätszunahme einzelner, v.a. peripherer Abschnitte der Gallecapillaren an. Die Zahl der peribiliären Farbstoffkörnchen hatte deutlich zugenommen, ohne Normalwerte zu erreichen. Zentralvenen und Sinusoide reagierten unverändert aktiv. Wiederum fielen die Sternzellen durch hohe Aktivität auf.

Am 8. Tag konnte eine weitere Zunahme der Phosphataseaktivität bemerkt werden, jedoch war noch keine Normalintensität erreicht.

Verhalten der sauren Phosphatase *geschädigter* Kaninchenlebern. Am 2. Tag nach Pankreasoperation imponierte besonders die auffallend erhöhte Reaktionsintensität der v. Kupfferschen Sternzellen. Das peribiliäre Leberzellcytoplasma und die Gallecapillaren dagegen waren weitestgehend inaktiv (Abb. 7), was besonders auf vacuolig und blasig umgewandelte Leberzellen sowie auf Einzelzellennekrosen zutraf. Die Reaktion der Leberzelnucleolen erschien nur wenig vermindert, sie färbten sich spurenhaft auch in einzelnen Blasenzellen. Herdförmige Nekrosen reagieren negativ. Die Gebilde der Glissionschen Felder ließen keine wesentliche Veränderung ihrer Reaktion erkennen.

Am 3. Tag wurden im wesentlichen gleiche Verteilungsstörungen des Fermentes beobachtet, doch ergab sich vor allem in peribiliären Cytoplasmabezirken eine gewisse Restauration der Enzymwirkung.

Nach 8 Tagen waren trotz weiterer Wiederherstellung der Fermentaktivität noch immer fleckig ungleich reagierende Parenchymareale mit Verteilungsstörungen der Reaktionsprodukte zu beobachten.

**3. Herzmuskelveränderungen.** Am 2. Tag wurden nur vereinzelt neben ausgedehnter trüber Schwellung des Sarkoplasmas und spärlichen umschriebenen vacuoligen Dystrophien, vor allem subendokardial gelegene, frische kleinherdige Nekrosen der Muskelfasern beobachtet. Innerhalb der Untergangsbezirke bestand eine Schwellung der Capillarwandzellen und spärliche Leukocytenemigration.

Auch am 3. Tag gelangten neben bereits erfaßten Veränderungen wiederum kleinherdige Muskelnekrosen, jetzt mit erheblicher leuko-histiocytärer Durchsetzung, zur Darstellung.

Am 8. Tag konnten neben der weitgehend zurückgegangenen trüben Schwellung zahlreiche, in Resorption begriffene Muskelfasernekrosen festgestellt werden. Verfettung von Herzmuskelfasern wurde nicht beobachtet.

SDH-Aktivität im *normalen* Kaninchenmyokard. Hinsichtlich der Verteilung der SDH-Aktivität im Myokard stimmten die erhobenen Befunde mit den Ergebnissen von PADYKULA sowie BUNO und GERMINO überein.

Veränderungen der SDH im *geschädigten* Myokard. Am 2. Tag war die Reaktionsintensität der Herzmuskelfasern allgemein mäßig erniedrigt. Daneben imponierten zusätzlich besonders subendokardiale herdförmige Reaktionsabschwächungen mit auffallender Vergrößerung ungeordnet gelagerter Kristalle. Die Abnahme der allgemeinen Enzymaktivität war jedoch nicht mit den schweren Verlusten des Fermentes in Leber und Nieren vergleichbar.

Am 3. Tag konnten bei im übrigen unveränderter Reaktionsintensität des Myokards noch ausgeprägte fleckige Fermentstörungen — nun sicher als zu herdförmigen Muskelnekrosen gehörig — identifiziert werden (Abb. 8).

Am 8. Tag wurde eine allgemeine regelrechte Fermentaktivität des Myokards bei herdförmigem Enzymverlust im Bereich von in Resorption befindlichen Muskelnekrosen konstatiert.

Histotopographie der alkalischen Phosphatase im *ungeschädigten* Kaninchenmyokard. Das schon von GOMORI 1941 beschriebene und von BECKETT und BOURNE (1958) an weiteren Species erwähnte Verhalten der alkalischen Phosphatase im Myokard konnte auch an eigenen Präparaten bestätigt werden.

Verhalten der alkalischen Phosphatase im *geschädigten* Myokard. Am 2. Tag konnte bei sonst unveränderter Negativität der Muskelfasern in Nekrosebezirken neben Anreicherung stark positiver Leukocyten und kräftiger Reaktion einzelner Histiocytens und Capillaren eine auffällige,

am 3. Tag noch intensiver hervortretende Aktivität des Sarkolemm untergehender Myokardfasern beobachtet werden (Abb. 9).

Am 8. Tag ließ sich Aktivität des Sarkolemm auch an Muskelfasern erheben, die den Untergangsbezirken benachbart lagen.

Histotopographie der sauren Phosphatase im *ungeschädigten* Kaninchenmyokard. In Übereinstimmung mit den Befunden von BECKETT und BOURNE u.a. wurde eine kräftige

Reaktion der sauren Phosphatase im Nucleolus der Muskelkerne sowie grobkörnig im Cytoplasma an den Kernpolen gefunden. Die Kernmembran erschien stärker braun tingiert.

Verhalten der sauren Phosphatase im *geschädigten* Kaninchenmyokard. Am 2. Tag wurde eine schwache und ungleiche Aktivität ausgedehnter Muskelbezirke gefunden. Frische Myolyseherde dagegen traten aus der übrigen Muskulatur durch eine auffallend starke Reaktion aller Bestandteile hervor.

Am 3. Tag konnte bei ähnlich schwachem allgemeinen Reaktionsausfall eine weitere Vermehrung der Phosphataseaktivität im Bereich untergehender Myokard-

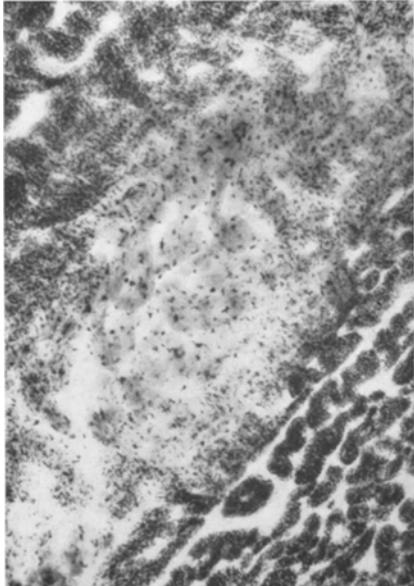


Abb. 8

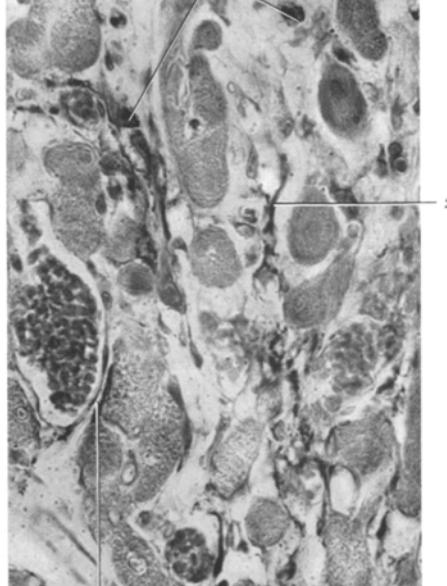


Abb. 9

Abb. 8. Myokard. Succinodehydrogenase. 3. Tag. Weitgehender Fermentverlust in herdförmiger Muskelnekrose bei unveränderter Reaktion der übrigen Muskelfasern. 75fache Vergr.

Abb. 9. Myokard. Alkalische Phosphatase. 3. Tag. Myolyseherd: Fermentaktivierung in Resorptionszellen (1), korrespondierenden Capillaren (2) sowie umschrieben im Sarkolemm (3). 240fache Vergr.

fasern, besonders aber an den Stümpfen der an die Nekrose angrenzenden, intakten Muskelfasern bemerkt werden. Die Herde wurden wiederum besonders subendokardial und im hinteren Papillarmuskel des linken Ventrikels gefunden. Die Vermehrung der sauren Phosphatase in zerfallenden Muskelfasern war bedeutend signifikanter als die der alkalischen (s. oben). Im Interstitium der Ubergangsbezirke kamen zahlreiche, stark aktivierte Histiocytten und kräftig positive Capillaren zur Darstellung.

Am 8. Tag lagen die gleichen Verhältnisse vor.

**4. Rote und weiße Skelettmuskulatur.** Sowohl an der weißen als auch der roten Skelettmuskulatur konnten keine besonderen histologischen Veränderungen erkannt werden.

Verhalten der Skelettmuskel-SDH bei *unbehandelten* und *pankreasoperierten* Kaninchen. Das Verhalten der SDH im roten und weißen Skelettmuskel unbehan-

delter Tiere entsprach den ausführlichen und weitgehend übereinstimmenden Beschreibungen zahlreicher Autoren (PADYKULA 1952, BECKETT und BOURNE 1958, RUDOLPH 1959).

Die auf verschiedenste Schädigungen, z.B. Adrenalektomie (BOURNE und MALATY 1953), Methylthiouracilgaben (KUUSISTO und TELKKÄ 1954), temporäre (ZIMMERMANN 1959) und absolute Ischämie sowie Diphtherietoxin (RUDOLPH 1959) mit Verminderung bzw. Verlust der Aktivität reagierende Muskel-SDH wurde in unserem Untersuchungsgut zu keinem Zeitpunkt nach der Operation signifikant verändert gefunden.

Verhalten der alkalischen Muskelphosphatase bei *unbehandelten* und *pankreasoperierten* Kaninchen. An normalen Skelettmuskeln der Kaninchen konnte lediglich eine kräftige Aktivität zahlreicher Capillaren, der Intima größerer Blutgefäße und vereinzelter interstitieller Zellen gefunden werden. Die Muskulatur geschädigter Kaninchen zeigte keine veränderte Lokalisation oder Reaktionsintensität des Fermentes.

Verhalten der sauren Muskelphosphatase bei *unbehandelten* und *pankreasoperierten* Kaninchen. Eine Aktivität der sauren Phosphatase war innerhalb der Skelettmuskulatur lediglich an den Polen der Muskelzellekerne sowie recht spärlich innerhalb des Nucleolus einzelner Muskel- und Bindegewebszellekerne sowie unregelmäßig in Capillaren und der Intima größerer Gefäße nachweisbar. Die Achsenzylinder peripherer Nervenäste imponierten durch kräftige Reaktion.

Die Skelettmuskulatur geschädigter Kaninchen zeigte keine nennenswerten Aktivitätsänderungen der sauren Phosphatase.

### Diskussion der Ergebnisse

Die am 2. und 3. Tag nach der Pankreasoperation nachweisbaren *Nierenveränderungen* ließen sich weitgehend dem sog. akuten Nierenversagen zuordnen. Die intratubulären Erythrocyten und Eiweißzylinder deuteten nachdrücklich auf den Permeabilitätschaden der Glomerula hin. Am 8. Tag post op. klang der Nierenschaden im wesentlichen wieder ab.

Für die Schädigung der Tubuli wird Sauerstoffmangel von ZIMMERMANN u.a. verantwortlich gemacht. Die betonte Alteration der äußeren Rindenbezirke ließ sich am ehesten mit der von DONNER und HOLLE (1958) beobachteten erhöhten Spasmenbereitschaft der peripheren Abschnitte der Aa. lobulares erklären. Die am 3. Tag so auffällige Dilatation besonders von Schleifen- und Schaltstücken mit erheblicher Epithelabflachung wurde an Kaninchennieren auch von FAJERS (1956) bei akuten cholämischen Nephrosen beobachtet. *Histochemisch* darstellbare Fermentlokalisations- und Aktivitätsänderungen der SDH sowie der alkalischen und sauren Phosphatase der Nieren zeigten Parallelität mit den histologisch erkennbaren Zellschäden.

Als besonders geschädigt erschienen die SDH und die saure Phosphatase, während die alkalische Phosphatase geringere Wirkungsänderungen erkennen ließ. Die nach 8 Tagen offenbar werdende Fermentrestauration war bei der SDH am stärksten ausgeprägt und kam bei der sauren Phosphatase langsamer als bei der alkalischen zustande. Ähnliches Verhalten der SDH und alkalischen Phosphatase im Rahmen der Zellerholung wurde von LAPP und SCHAFÉ (1960) beschrieben.

In Analogie zur Vorzugslokalisation histologischer Veränderungen war die Aktivität der untersuchten Fermente besonders im Bereich der Hauptstücke vermindert. Störungen der SDH-Aktivität waren auch am Auftreten plumper Formazankristalle erkennbar. Die elektronenoptisch nur am Chondriom parallel zu den Cristae nachgewiesene Lokalisation der SDH (BARNETT u. PALADE 1957, 1958) ließ die auffällige Minderung dieses Enzyms als Hinweis auf eine schwere Schädigung der Mitochondrien erscheinen. Ferner demonstrierten die abgeflachten Tubulothelien dilatierter Abschnitte eine der Zellverkleinerung proportionale Enzymschädigung, wie sie auch von KETTLER, SIMON und DAVID (1958) beschrieben wurde. Die Aktivitätszunahme der alkalischen Phosphatase in den Interstitialzellen der Rinde entspricht der gesteigerten Resorptionsleistung dieser Elemente.

Die Veränderungen der an Mitochondrien (WEINREB 1955), aber auch am Golgiapparat sowie anderen Cytoplasma- und Kernbestandteilen nachgewiesenen sauren Phosphatase konnten ebenso wie die der verschiedenen alkalischen Phosphatasen (STEGER 1953, SIEBERT 1955) nicht als Hinweis auf die Schädigung eines bestimmten Zellanteiles gewertet werden. Bei diesen Fermenten imponierte außer einer Abnahme eine veränderte Lokalisation in Form unscharfer oder ungleichmäßiger Farbstoffablagerung innerhalb einer Zelle im Sinne der Dysenzymie (EGER). Der auffällige Aktivitätsverlust der alkalischen Phosphatase in den Bürstensaumen der Hauptstücke war z.T. auf Abstoßung dieses apikalen Zellanteiles in die Tubuluslichtung zurückzuführen, wodurch sich auch die starke Reaktion einzelner Cylinder erklären würde.

*Fermentänderungen* der oben skizzierten Art gelten keineswegs als spezifisch, sondern stellen die stereotype Antwort des Nierenparenchym auf eine Vielzahl von Schädigungen dar.

Die sich an der *Leber* manifestierenden Alterationen entsprachen einer schweren akuten Hepatose. Schwerpunkt cytologischer Veränderungen war die Intermediärzone des Acinus mit unterschiedlicher ausgedehnter Einbeziehung des Zentrums.

Pathogenetisch können azino-zentral gelagerte Herdnekrosen wie sie auch von ELLENBERG und OSSERMAN (1951) beschrieben wurden, als Folge schockbedingter allgemeiner Hypoxie gewertet werden. Veränderungen im Bereich von Capillarlähmungen sind als Auswirkung schockbedingter, lokaler Gefäßregulationsstörung erklärbar. Für zahlreiche Veränderungen, insbesondere auch für die blasige Entartung kommt am ehesten wohl eine Kombination von Hypoxydose und Toxineinwirkung in Betracht (KETTLER 1952).

Die SDH-Aktivität der Leber wurde im Gegensatz zur Niere bereits am 2. Tag hochgradig gehemmt gefunden. Nur noch in der Peripherie der Acini lagen verstreute, z.T. plumpere Kristalle. Schon am folgenden Tag erfaßte man eine gewisse Aktivitätssteigerung, insbesondere in der Acinusperipherie; doch hatte sich am 8. Tag die Restauration dem normalen Niveau noch keineswegs soweit genähert wie in den Nieren.

Die Aktivitätsminderung der alkalischen Phosphatase im Bereich der Gallenkapillaren erschien besonders in äußeren Acinusanteilen nicht so hochgradig wie bei der SDH ausgeprägt. Teilweise war eine Koordination der Fermentabnahme mit histologisch erkennbaren Zellschädigungen sicher nachweisbar. In nekrotischem Zellmaterial wurde eine auffällig hohe Fermentaktivität gefunden, deren Ursprung noch weitgehend ungeklärt erscheint.

Am 3. Tag deutete sich bereits in zahlreichen Gallecapillaren eine deutliche Zunahme der Reaktionsintensität an, die am 8. Tag noch eklatanter war, ohne daß das Normalniveau erreicht wurde. Im Gegensatz zur hochgradigen Fermentschädigung im Bereich der Gallecapillaren erschienen während der gesamten Beobachtungszeit die Sternzellen aktiviert und die Zentralvenen sowie die angrenzenden Sinusoidanteile reagierten gegenüber Normalschnitten in unverminderter Stärke, woraus auch auf eine technisch einwandfreie Reaktion geschlossen werden konnte.

In der Deutung schwierig ist die bereits am 2. Tag erkennbare fleckige Verminderung der sauren Phosphatase, besonders in den stoffwechselaktiven peri-  
biliären Cytoplasmaanteilen, die auch am 8. Tag noch bestand. Die Reaktion der Zellkerne war dabei noch relativ gut erhalten. Die Restauration blieb am Ende der Beobachtungszeit hinter derjenigen der alkalischen Phosphatase erheblich zurück. Die Sternzellen reagierten auch jetzt deutlich kräftiger als in ungeschädigten Lebern.

Mit Hilfe der untersuchten Fermente konnte also der histologisch bereits erfaßte Leberschaden noch weiter präzisiert werden. Die Stoffwechselhemmung betraf dabei ausschließlich die Leberparenchymzellen, während am Sternzell-  
system eine deutliche Aktivitätssteigerung erkennbar wurde. Die graduellen Abstufungen der einzelnen Fermentschädigungen sowie die Restaurationsdiffe-  
renzen zwischen ihnen glichen denen am Nierenparenchym und ließen auf eine prinzipiell analoge Lokalisation der an beiden Organparenchymen fermenthisto-  
chemisch nachgewiesenen Störungen schließen. Allerdings war dabei der Schaden an der Leber erheblicher und blieb länger nachweisbar als in den Nieren. Selbst die schwersten, histochemisch nachweisbaren Nierenschäden erreichten nicht die Ausprägung der entsprechenden Leberveränderungen. Diese Differenz wird wahrscheinlich durch die höhere Toxinkonzentration im Pfortaderblut und in der Leber hervorgerufen.

Bei den einzelnen Tieren ging die Intensität des Leber- und Nierenschadens keineswegs völlig parallel, was in der nicht genauer faßbaren, individuellen Organ-  
disposition begründet liegen dürfte.

Relativ geringfügig im Vergleich zu den Leber- und Nierenschäden erscheinen die morphologischen und fermenthistochemischen *Herzmuskelveränderungen*. Regelmäßige, vor allem subendokardiale, kleinfleckige Herzmuskelnekrosen entstanden im Gefolge schockbedingter Gewebshypoxie, wobei möglicherweise noch andere am Myokard wirksam werdende Stresseinflüsse mitbeteiligt sind (SELYE und BAJUSZ 1958). Über Verklumpung und irreguläre Ablagerung der Formazankristalle führt die SDH-Aktivitätsstörung im Bereich dieser Herde schließlich zum völligen Fermentverlust. Entsprechende Befunde wurden an Herz und Skelettmuskulatur übereinstimmend bei verschiedenen Schädigungen beschrieben (NEORAL, KOLIN, KODOUSEK und KVASNICKA 1959, RUDOLPH 1959, ZIMMERMANN 1959), wobei die Vergrößerung der Kristallniederschläge durch Verklum-  
pung der Sarkosomen erklärt wurde. Die allgemeine SDH-Aktivität des Myo-  
kards war dagegen nur gering und flüchtig erniedrigt.

Im Bereich der untergehenden Herzmuselfasern konnte eine auffällige Aktivität der alkalischen Phosphatase im Sarkolemmeschlauch sowie der sauren Phosphatase innerhalb der übrigen Muskelfaseranteile beobachtet werden, ohne daß

eine pathophysiologische Deutung dieser Vorgänge möglich wurde. Die Phosphataseaktivitätssteigerung interstitieller Zellen im Bereich von Herzmuskelnekrosen konnte als Zeichen gesteigerter resorptiver Zellfunktion gedeutet werden.

Die *Skelettmuskulatur* reagierte weder histologisch noch im Bereich der untersuchten Fermente auf die Allgemeinschädigung des Körpers.

Abschließend ist festzustellen, daß die durch experimentelle Pankreasnekrose ausgelösten Parenchymenschädigungen an Nieren, Leber und Herzmuskel weitgehend den aus der Humanpathologie bekannten Begleitschädigungen dieser Organe bei akuter Pankreasnekrose entsprachen. Die enzymatischen Untersuchungen stellten dabei eine wesentliche Bereicherung der Untersuchungsmöglichkeit dar und eröffneten tiefere Einblicke als die bloße histologische Beurteilung der Zellveränderungen. Als besonders empfindliche und leicht zu schädigende Zellfermente erwiesen sich SDH und saure Phosphatase, während die alkalische Phosphatase nur einen geringen Aktivitätsverlust erlitt.

### Zusammenfassung

An Kaninchen wurde der Einfluß experimenteller Pankreasnekrosen auf das Parenchym der Nieren, der Leber sowie der Herz- und Skelettmuskulatur nach 2, 3 und 8 Tagen histologisch und fermenthistochemisch untersucht. Der *Nierenschaden* entsprach histologisch den beim sog. akuten Nierenversagen beschriebenen Veränderungen. Die Aktivität sowohl der Succinodehydrogenase als auch der Phosphatasen war bevorzugt in den Hauptstücken sowie in den dilatierten Tubulusabschnitten vermindert. Die Restauration der Succinodehydrogenase erfolgte schneller als die der alkalischen und sauren Phosphatase. Die als akute schwere *Hepatose* erscheinenden Leberveränderungen traten frühzeitiger und mit höherer Intensität auf als die Nierenveränderungen und klangen langsamer als diese ab. Die Succinodehydrogenase war ausgedehnt und hochgradig vermindert und zeigte bis zum 8. Tag nur mäßige Regenerationstendenz. Weniger ausgeprägt war die Verminderung der alkalischen Phosphatase, vor allem in den Gallekapillaren, während die Sternzellen stark aktiviert erschienen. Hochgradiger als die alkalische war die saure Phosphatase besonders im Leberzellcytoplasma vermindert. Die Sternzellen boten wiederum verstärkte Reaktion. Am *Myokard* fanden sich subendokardiale Muskelnekrosen, in deren Bereich die Succinodehydrogenase frühzeitig schwand, während die alkalische Phosphatase im Sarkolemm und in den Interstitialzellen, die saure Phosphatase innerhalb der geschädigten Muskelfasern und in den interstitiellen Zellen erheblich zunahm. Die *Skelettmuskulatur* zeigte keine Veränderungen.

### Summary

The effect of experimental pancreatic necrosis on the parenchyma of the kidneys, the liver, the heart, and the skeletal muscles was studied histologically and enzyme-histochemically after 2, 3 and 8 days. The *renal damage* corresponded histologically to those changes described under acute renal failure. The activity of the succinic dehydrogenase, as well as that of the phosphatases, showed a preferential decrease in the proximal tubule and in the dilated segments of tubuli. Restoration of the succinic dehydrogenase occurred more quickly than did the alkaline or acid phosphatases. The hepatic changes, representative of *severe*

*acute degeneration*, appeared earlier, with a greater intensity, and remitted more slowly than did the renal changes. The succinic dehydrogenase was diffusely and severely diminished and showed only a moderate tendency for regeneration up until the 8th day. The reduction of the alkaline phosphatase was less marked, especially in the bile capillaries, whereas the v. Kupffer cells appeared strongly active. The acid phosphatase, on the other hand, was more noticeably diminished, especially in the cytoplasm of the liver cells. Again, the v. Kupffer cells disclosed an increased reaction. Subendocardial necroses of the *myocardium* were found, in the vicinity of which the succinic dehydrogenase disappeared early. There was a pronounced increase of the alkaline phosphatase in the sarcolemma and in the interstitial cells. The acid phosphatase within the damaged muscle fibers and in the interstitial cells also increased considerably. The *skeletal muscles* revealed no changes.

### Literatur

- BARNETT, R. J., and G. E. PALADE: Histochemical demonstration of the sites of activity of dehydrogenase systems with the electron microscopy. *J. Biophys. a. Biochem. Cytol.* **3**, 577—588 (1957).
- Applications of histochemistry to electron microscopy. *J. histochem. and cytochem.* **6**, 1—12 (1958).
- BECKETT, E. B., and G. H. BOURNE: Histochemical observations on the cytochrome oxydase and succinic dehydrogenase activity of normal and diseased human muscle. *Acta anat. (Basel)* **33**, 289—298 (1958).
- Some histochemical observations on enzyme reactions in goat foetal cardiac and skeletal muscle and some human foetal muscle. *Acta anat. (Basel)* **35**, Suppl. 33/34, 224—253 (1958).
- Acid and alkaline phosphatases in normal and diseased human muscle. *Acta anat. (Basel)* **35**, Suppl. 33/34, 326—343 (1958).
- BOURNE, G. H., and H. A. MALATY: The effect of adrenalectomy, cortisone and other steroid hormones on the histochemical reaction for succinic dehydrogenase. *J. Physiol. (Lond.)* **122**, 178—187 (1953).
- BUNO, W., and N. J. GERMINO: Distribution of succinic dehydrogenase in the organs of the adult albino rat. *Acta anat. (Basel)* **33**, 161—174 (1958).
- DOERR, W., und V. BECHER: Bauchspeicheldrüse. In *Pathologie der Laboratoriumstiere* von P. COHRS, R. JAFFÉ u. H. MEESSEN, Bd. I, S. 130—154. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.
- DONNER, G., u. G. HOLLE: Die Crush-Niere des Meerschweinchens nach Muskelquetschung. Beitrag zur vasokonstriktorischen Verursachung von Nephrosen. *Beitr. path. Anat.* **119**, 119—176 (1958).
- EGER, W.: Zur Pathologie des zentralen und peripheren Funktionsfeldes des Leberläppchens. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **91**, 255—267 (1954).
- , u. H. F. GELLER: Zum Nachweis der alkalischen und sauren Phosphatase in der Leber am nativen Gefrierschnitt. *Virchows Arch. path. Anat.* **322**, 654—661 (1952).
- W. GOTTESLEBEN u. M. TIETJEN: Über das Verhalten der alkalischen und sauren Phosphatase bei funktioneller Belastung der Nebenniere. *Virchows Arch. path. Anat.* **324**, 173—192 (1953).
- , u. U. KURTH: Das Verhalten der Succinodehydrogenase der Leber allylalkohol- und tetrachlorkohlenstoffvergifteter Ratten unter der Einwirkung von Cystein. *Acta histochem. (Jena)* **6**, 8—16 (1959).
- ELLENBERG and OSSERMAN: The role of shock in the production of central livercell necrosis. *Amer. J. Med.* **11**, 170 (1951).
- FAJERS, C. M.: Experimental studies in cholemic nephrosis. *Acta Univ. Lund.* **52**, 1—23 (1956).
- GOMORI, G.: Distribution of acid phosphatase in the tissues under normal and under pathologic conditions. *Arch. Path. (Chicago)* **32**, 189—199 (1941).
- The distribution of phosphatase in normal organs and tissues. *J. cell. comp. Physiol.* **17**, 71—84 (1941).

- GÜTHERT, H.: Pankreas. In E. KAUFMANN u. M. STAEMMLER, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. u. 12. Aufl., Bd. II/2, S. 1334—1407. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1958.
- GULEKE, N.: Akute Pankreasnekrose. In O. GROSS u. N. GULEKE, Die Erkrankungen des Pankreas. Teil 3/2 der Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin: Springer 1924.
- KETTLER, L. H.: Zur Pathogenese hydropischer Zellveränderungen in Leber und Niere. *Virchows Arch. path. Anat.* **321**, 326—354 (1952).
- Parenchymabschädigungen der Leber. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **37**, 1—206 (1954).
- H. SIMON u. H. DAVID: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über Nephrohydrose und Hydronephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 466—486 (1958).
- KUUSISTO, A. N., and T. TELKKÄ: The effect of methylthiouracil treatment on the histochemically demonstrable succinic dehydrogenase activity in the organs of the guinea pig. *Acta endocr. (Copenh.)* **18**, 141—147 (1954).
- LAPP, H., u. K. SCHAFÉ: Morphologische, histochemische und Speicherungsuntersuchungen über den Verlauf der Sublimatnephrose bei der Ratte. *Beitr. path. Anat.* **123**, 77—100 (1960).
- MADOKOWITZ, A., and DOWNIE: Experimental surgery. Baltimore 1959.
- MUSTAKALLIO, K. K., and T. TELKKÄ: Histochemical localisation of the mercurial inhibition of succinic dehydrogenase in rat kidney. *Science* **118**, 320—321 (1953).
- NEOBAL, L., A. KOLIN, R. KODOUSEK u. KVASNICKÁ: Beitrag zur Kenntnis der Frühstadien der experimentellen Myokardischämie. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **99**, 239—244 (1959).
- NEUMANN, K. H.: Eine neue Methode zur histochemischen Lokalisation des bernsteinsäure-dehydrierenden Fermentes Succinodehydrogenase. *Klin. Wschr.* **30**, 605—606 (1952).
- , u. G. KOCH: Übersicht über die feinere Verteilung der Succino-Dehydrogenase in Organen und Geweben verschiedener Säugetiere, besonders des Hundes. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **295**, 35—61 (1953).
- PADYKULA, H. A.: The localization of succinic dehydrogenase in tissue sections of the rat. *Amer. J. Anat.* **91**, 107—145 (1952).
- PEARSON, B., F. GROSE and R. GREEN: Histochemical changes in liver succinic dehydrogenase during rapid growth following partial hepatectomy. *Amer. J. Path.* **35**, 139—151 (1959).
- RANDERATH, E., u. A. BOHLE: Morphologische Grundlagen akuter extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörungen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **65**, 250 (1959).
- RUDOLPH, G.: Die Enzymhistochemie des normalen und geschädigten Skelettmuskels. Tierexperimentelle Untersuchungen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **43**, 78—85 (1959).
- , u. O. SCHOLL: Histochemische Untersuchungen zum Fermenthaushalt des experimentellen Niereninfarktes. Zugleich ein Beitrag zur Morphologie und zum Wasserhaushalt des Niereninfarktes. *Beitr. path. Anat.* **119**, 13—44 (1958).
- SELIGMANN, H. M., and A. M. RUTENBERG: The histochemical demonstration of succinic dehydrogenase. *Science* **113**, 317—320 (1951).
- SELYE, H., u. E. BAJUSZ: Experimentelle Beiträge zur Frage der relativen Beteiligung von Stress und Anoxämie bei der Pathogenese gewisser Herznekrosen. *Beitr. path. Anat.* **119**, 333—342 (1958).
- SIEBERT, G.: Biochemie der Enzyme. *Acta histochem. (Jena)* **2**, 122—134 (1955/56).
- STAEMMLER, M., u. B. KARHOFF: Die akuten Nephrosen. II. Mitt. Nierenschäden durch Antibiotica. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 481—502 (1956).
- STEGER, C.: Zur Frage der Existenz verschiedener alkalischer Phosphatasen. *Mikroskopie* **8**, 307—312 (1953).
- THOMSEN, K., u. L. NETZ: Über Fermentaktivität in Hofbauerzellen. *Arch. Gynäk.* **185**, 794—806 (1955).
- WEINREB, E.: Histochemical demonstration of situs of acid phosphatase activity in mitochondria. *Exp. Cell Res.* **8**, 159—162 (1955).
- ZIMMERMANN, H.: Aussprache zum Vortrag G. RUDOLPH, *Verh. dtsch. Ges. Path.* **43**, 83—84 (1959).
- Experimentelle histologische, histochemische und funktionelle Untersuchungen zur Frage der Nierenschädigung nach temporärer Ischämie. *Beitr. path. Anat.* **117**, 65—84 (1957).