

Aus dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin,
dem Rudolf-Virchow-Haus der Charité (Direktor: Prof. Dr. L. H. KETTLER)

Fermenthistochemische Befunde am Granulationsgewebe des experimentellen Herzinfarkts*

Von

ARNO HECHT

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. März 1964)

Bei kaum einem anderen Gewebe lassen sich die Beziehungen zwischen Funktionszustand der Zellen und ihrer enzymatischen Aktivität so eindrucksvoll demonstrieren wie beim Granulationsgewebe. Dieses durchläuft während seiner Differenzierung mehrere Stadien, die gekennzeichnet sind 1. durch eine rasche Zellproliferation, 2. durch spezielle Zelleistungen wie Faser- und Grundsubstanzbildung und 3. durch das Stadium der zellarmen Narbe. Die ersten beiden Phasen stellen hohe Anforderungen an den Stoffwechsel der mesenchymalen Zellelemente, während die dritte Phase einen Ruhezustand verkörpert. Von den sich unter den verschiedensten Bedingungen entwickelnden Formen des Granulationsgewebes wurde von GEDIGK, GEDIGK u. BONTKE sowie GEDIGK u. FISCHER das enzymatische Verhalten des Fremdkörpergranulationsgewebes eingehend untersucht. Von speziellem Interesse war hierbei auch die Fragestellung, ob die fermentative Aktivität des Granulationsgewebes von der Art und den Eigenschaften des verwendeten Fremdkörpers beeinflusst wird, oder ob der Charakter des auslösenden Reizes ohne für ihn spezifische Folgen bleibt. Für das Fremdkörpergranulationsgewebe konnten die Autoren zeigen, daß der verwendete Fremdkörper keine Wirkung auf die fermentative Ausstattung des Granulationsgewebes ausübt. Unter Berücksichtigung dieser Befunde wäre es von Interesse festzustellen, wie sich die enzymatische Ausstattung des Granulationsgewebes verhält, wenn seine Bildung nicht durch exogene Reize provoziert wird. Hierzu erschien uns der Herzinfarkt besonders geeignet. Das einmal wegen der Bedeutung, die dieses Geschehen für die menschliche Pathologie hat, und zum anderen, weil es sich hier bei der Granulationsgewebsbildung um einen Vorgang handelt, der völlig unabhängig von irgendwelchen Fremdeinflüssen vor sich geht. Neben den Folgen einer mechanischen Verletzung handelt es sich hierbei um den natürlichsten Vorgang einer Granulationsgewebsbildung im Rahmen der Wundheilung. Bei unseren Untersuchungen gingen wir von folgenden Fragestellungen aus:

1. Wie verhalten sich die fermentative Aktivität und Ausstattung des Granulationsgewebes beim Herzinfarkt in Abhängigkeit von der Leistung der einzelnen Zellelemente und damit von seinem jeweiligen Differenzierungsgrad?

2. Bestehen grundsätzliche Unterschiede zu dem enzymatischen Verhalten von Granulationsgeweben anderer Genese?

* Auszugsweise vorgetragen auf dem I. Internat. Symposium für Histochemie und Cytochemie in Warschau vom 13.—16. Mai 1963.

Methodik

Die Infarkte wurden an Ratten durch Unterbindung der linken Herzkranzarterie erzeugt (HEIMBURGER; JOHNS u. OLSON). Die Tötung der Tiere erfolgte in einem Zeitraum von 1 Std bis zu 309 Tagen nach Anlegung der Ligatur. Neben fluoreszenzmikroskopischen und elektronenoptischen Befunden, über die an anderer Stelle berichtet wurde (DAVID u. HECHT, HECHT u. KORB) erfolgte die histochemische Darstellung einer Reihe von Enzymen. Zum Fermentnachweis wurden Gefrierschnitte verwendet, die nach dem Messertiefkühlverfahren gewonnen wurden. Neben der Cytochromoxydase (Nadi-Reaktion und Nachweis nach BURSTONE), der Monoaminoxidase (MAO) (GLENNER u. Mitarb.), Succinodehydrogenase (SDH) (NACHLAS u. Mitarb.), der NADH_2 - und NADPH_2 cytochrom c reductase (Diaphorasen) (HESS u. Mitarb., SCARPELLI u. Mitarb.), einer Reihe NAD- und NADP-abhängiger Dehydrogenasen wie der Lactatdehydrogenase (LDH), Isocitronensäuredehydrogenase (ICDH I und II) Glucose-6-phosphatdehydrogenase (G-6-PDH), Glycerolphosphatdehydrogenase (GDH I und II) und der Glutaminsäuredehydrogenase (GsDH) wurden spezifische und unspezifische Phosphatasen wie die Adenosintriphosphatase (ATPase), Adenosinmonophosphatase (AMPase), Fructose-1,6-diphosphatase (FDPase), unspezifische alkalische und saure Phosphatase (APase und SPase), alkalische und saure Naphthol-Phosphatase (ANPase und SNPase) und unspezifische Naphthol-Esterasen (N-Esterasen) nachgewiesen. Der Nachweis der ATPase und AMPase bei pH 7,5 erfolgte nach PEARSE u. REIS, bei pH 9,4 nach PADYKULA u. HERMAN. Beim Nachweis dieser Enzyme wie auch der FDPase, wurden sowohl unfixierte Schnitte verwendet als auch solche, die für 5 min in 10% neutralem, eiskaltem Formalin fixiert wurden. Außerdem erfolgte ein Nachweis der SH-Gruppen nach BENNETT. (Weitere Einzelheiten der Methodik siehe HECHT.)

Ergebnisse

Nach der leukocytären Phase, die in den ersten 24 Std ihren Höhepunkt erreicht, ist die 1. Woche der Granulationsgewebsbildung durch eine ausgedehnte Zellproliferation histiocytärer Zellelemente gekennzeichnet. Diese beginnt schon am Ende des 1. Tages und erreicht nach etwa 6 Tagen ihren Höhepunkt. Außerdem kann man schon in den ersten Tagen phagocytäre Zellen in der Nachbarschaft der nekrotischen Muskelfasern erkennen. Die 2.—4. Woche ist durch die Bildung von Fasern und Grundsubstanz gekennzeichnet. Neben inaktiven Histiocyten erkennt man reichlich Fibroblasten und in zunehmendem Maße auch Fibrocyten. Unverändert sind in dieser Zeit Phagocyten bis zum völligen Abbau der Muskelfasern nachzuweisen. Etwa mit 4 Wochen beginnend läßt die Faserbildung immer mehr nach. Über ein erst zellreiches Stadium entwickelt sich so die zellarme Narbe.

Diese drei Phasen zeichnen sich durch ihr unterschiedliches enzymatisches Verhalten aus. In den ersten Anfängen der Granulationsgewebsbildung nach 15—24 Std ist die enzymatische Aktivität sehr gering. Es lassen sich noch keine Zelltypen aufgrund ihres unterschiedlichen enzymatischen Verhaltens voneinander abgrenzen. Beim Dehydrogenasenachweis bestehen nur geringe Unterschiede zur sogenannten „nothing dehydrogenase“. Dann ist eine allmähliche Aktivitätszunahme der *proliferierenden Bindegewebszellen* zu beobachten. Insbesondere zeichnen sich die LDH und GsDH durch eine starke Aktivität aus, auch G-6-PDH und MAO lassen sich in den wuchernden Histiocyten reichlich demonstrieren. Verhältnismäßig gering dagegen ist der Gehalt an SDH. Die Aktivität der dehydrierenden Enzyme ist nach 3 Tagen deutlich ausgeprägt (Abb. 1) und erreicht nach 6 Tagen (Abb. 2) ihren Höhepunkt. Nur die SDH macht eine Ausnahme, indem sie schon nach 3 Tagen ihr Maximum aufweist und nach 6 Tagen bereits eine abnehmende Aktivität erkennen läßt (Abb. 3).

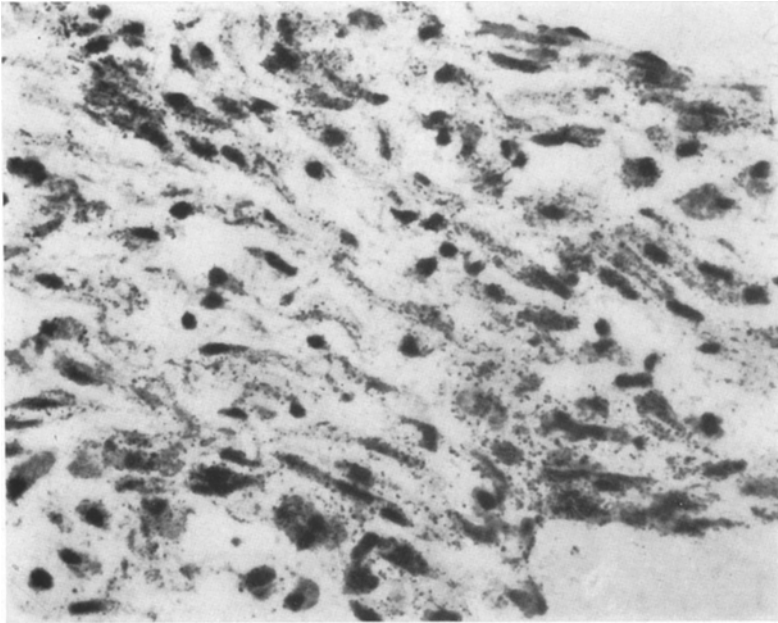


Abb. 1. Infarktdauer 72 Std LDH. Deutliche Aktivität der proliferierenden Bindegewebszellen

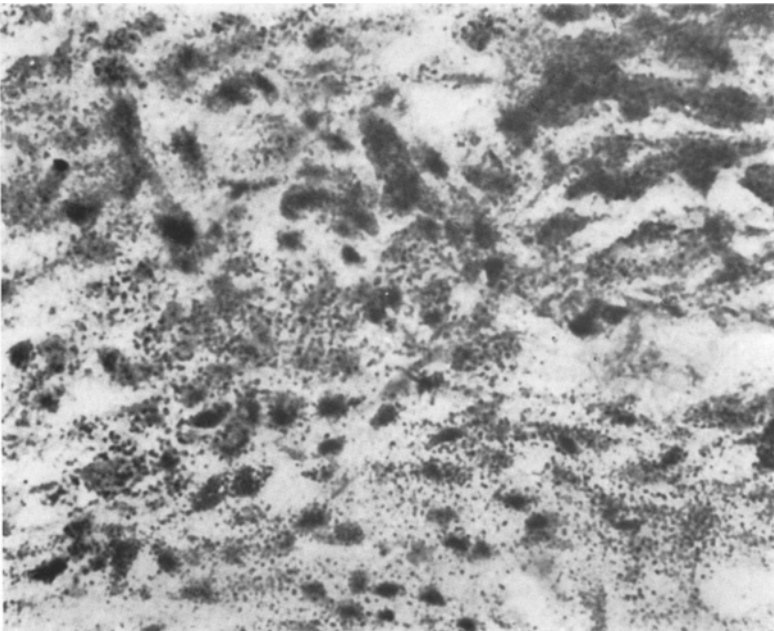


Abb. 2. Infarktdauer 6 Tage LDH. Die Aktivität der Zellen hat im Vergleich zu 3 Tagen weiter zugenommen

Die Cytochromoxydase ließ sich mit den von uns angewendeten Methodiken in keiner Phase der Granulationsgewebsbildung nachweisen.

Die enzymatische Ausstattung der *Phagocyten* unterscheidet sich von der der übrigen Zellen insofern, als hier eine wesentlich stärkere SDH-Aktivität nachzuweisen ist, während der Gehalt an LDH geringer ist. Die Histiocyten und Fibroblasten weisen die gleiche Fermentausrüstung auf. Die APase läßt sich in keinem Zelltyp nachweisen, ATPase und AMPase sind nur wenig vorhanden. Demgegenüber fällt eine höhere FDPase-Aktivität auf. Eine ständige Zunahme lassen SPase, SNPase und auch die N-Esterasen erkennen. Auch im Stadium der Faser- und Grundsubstanzbildung liegt eine deutliche Aktivität der dehydrierenden

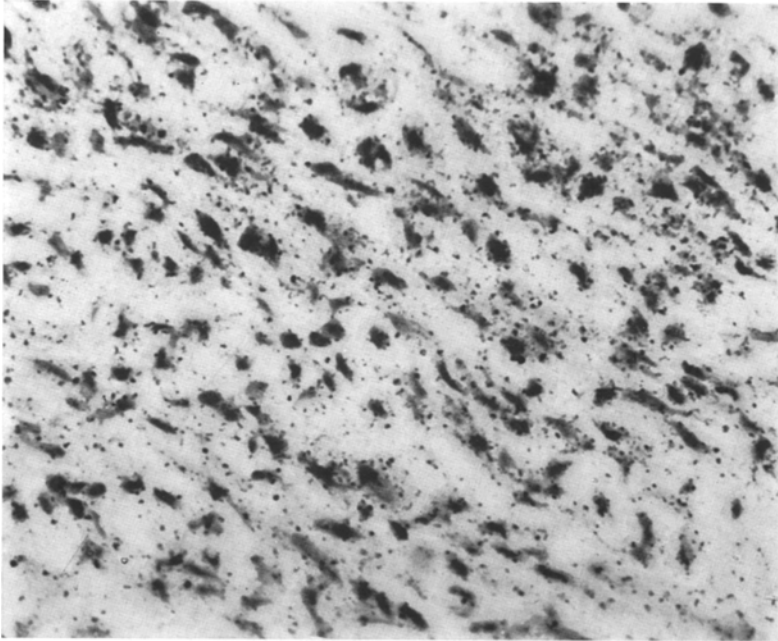


Abb. 3. Infarktdauer 6 Tage SDH. Die Aktivität der SDH ist im Vergleich zur LDH nach gleicher Infarktdauer sehr gering

Enzyme vor, insbesondere im Bereich der „aktiven Zellen“. Doch fällt auf, daß der Enzymreichtum im Vergleich zur Proliferation etwas abgenommen hat. Dies ist besonders augenscheinlich beim Nachweis der SDH. Die Phagocyten zeigen allerdings weiterhin eine starke Aktivität. Die spezifischen Phosphatasen und die alkalische Phosphatase lassen keine wesentlichen Veränderungen gegenüber dem vorherigen Befund erkennen, desgleichen die saure Phosphatase und die N-Esterasen. Bei der Darstellung von ATPase, AMPase und APase weisen die Capillaren nach Fixierung eine starke Schwärzung auf. Die ATPase ist weiterhin in der Media der großen Gefäße darstellbar, während AMPase und APase in der Adventitia dieser Gefäße lokalisiert sind. Die APase ist auch im Bereich der jungen Bindegewebsfasern nachzuweisen.

Wir haben versucht, in diesem Stadium der Granulationsgewebsentwicklung die vorhandenen vier Zelltypen, die Phagocyten, Histiocyten, Fibroblasten und Fibrocyten aufgrund ihrer unterschiedlichen Enzymaktivität voneinander abzugrenzen. Die Differenzierung dieser Zellen bereitet schon im gewöhnlichen

Schnittpräparat Schwierigkeiten. Jedoch lassen sich die Phagocyten aufgrund ihrer Größe und Lokalisation in Nachbarschaft der nekrotischen Muskelfasern von den anderen Zellelementen abgrenzen. Auch die Fibrocyten heben sich durch ihren chromatinreichen und langgestreckten Kern gegenüber den übrigen Zellen ab. Dagegen lassen sich Fibroblasten und Histiocyten nur schwer unterscheiden. Eine morphologische Differenzierung in diesem Rahmen ist auch in unseren Schnitten möglich, da im Anschluß an den histochemischen Nachweis eine Gegenfärbung mit der Reaktion nach FEULGEN erfolgte. Allerdings ist die



Abb. 4. Infarktdauer 182 Tage LDH. Die Fibrocyten des Narbengewebes lassen jegliche Formazangranula vermissen

cytochemische Differenzierung einzelner Zellen nicht möglich, da die sogenannte „nothing dehydrogenase“ bei der einzelnen Zelle nicht die Entscheidung zuläßt, ob die entstandenen Formazangranula auf die Wirkungsweise der spezifischen Dehydrogenase oder eine unspezifische Reduktion des NBT zurückzuführen sind. Erst die Betrachtung einer größeren Zahl von Zellen und der Vergleich der Versuchs- und Kontrollsnitte erlaubt eine entsprechende Aussage. Unter Beachtung dieser Vorbehalte ist es möglich, Phagocyten, Histiocyten und Fibroblasten sowie Fibrocyten auch fermenthistochemisch voneinander beim Dehydrogenasenachweis abzugrenzen. Beim Nachweis der Phosphatasen und Esterasen ist eine derartige Differenzierung aufgrund unterschiedlicher Aktivität nicht möglich. Cytochromoxydase läßt sich auch in diesem Stadium der Granulationsgewebsentwicklung nicht nachweisen.

Nach 4 Wochen ist die enzymatische Aktivität des Granulationsgewebes deutlich vermindert. Sie nimmt auch weiter ständig ab. Nach 10 Wochen läßt sich nur noch die LDH in bemerkenswertem Maß demonstrieren. Im weiteren Verlauf ist in dem jetzt zellarmen und faserreichen Bindegewebe keine Aktivität

Tabelle. *Beziehungen zwischen Enzymaktivität und Stadium*
(0 = Keine enzymatische Aktivität. Die Kreuze repräsentieren keine

Stadium der Granulationsgewebsentwicklung	Gewebskomponente	Glykolyse		Pen-tose-phosphat-Shunt G-6-PDH	Fettsäurestoffwechsel GDH	Aminosäurestoffwechsel		Citronensäurecyclus	
		LDH	FDP-ase			GsDH	MAO	SDH	ICDH
I. Zellproliferation (1. Woche)	Proliferierende Histiocyten	+++	+	++	+	++	++	++	+
	Phagocyten	+(+)	+	+	+	+	+	+++	++
II. Faser- und Grundsubstanzbildung (2.—4. Woche)	Fibroblasten u. Histiocyten	+++	++	++	+	++	++	+	+
	Fibrocyten	(+)	++	+	(+)	(+)	(+)	+	+
	Phagocyten	+(+)	+	+	+	+	+	+++	++
III. Infarktnarbe (5. Woche und länger)	Fibrocyten	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bindegewebsfasern	0	0	0	0	0	0	0	0

dehydrierender Enzyme mehr nachweisbar (Abb. 4). Der Gehalt an ATPase und AMPase ist im wesentlichen auf die Gefäße beschränkt. APase ist dagegen im Bereich der Bindegewebsfasern noch reichlich vorhanden, allerdings dort nicht mehr, wo es zu einer Hyalinisierung gekommen ist. Das Verhalten der Esterasen entspricht etwa dem der Dehydrogenasen. Bis zu 4 Wochen ist vor allem im Bereich der aktiven Elemente eine deutlich positive Reaktion zu erkennen. Späterhin ist die Esterasenaktivität nur gering. Stärker ausgeprägt ist sie dort, wo im alten Narbengewebe auch die APase noch vorhanden ist.

SPase und SNPase sind bis zu 4 Wochen in gleicher Weise im Granulationsgewebe nachweisbar. Nach 10 Wochen ergeben sich Unterschiede zwischen beiden insofern, als die SNPase dann nur noch eine geringe Aktivität aufweist. Doch sind beide Enzyme im alten Granulations- und Narbengewebe noch darstellbar. (Weitere Einzelheiten zum enzymatischen Verhalten des Granulationsgewebes sind der Tabelle zu entnehmen.)

Diskussion

Außer den eingangs zitierten Untersuchungen von GEDIGK und seinen Mitarbeitern existieren detaillierte Angaben über das enzymatische Verhalten mesenchymaler Zellen bei der Bildung von Granulationsgewebe an der Haut (ARGYRIS; STEIGLEDER u. SCHULTIS; WELLS; RAEKALLIO; HANKE; CARRANZA u. CABRINI; MONIS), am tuberkulösen Granulationsgewebe (GROGG u. PEARSE; GÖSSNER; BÖNICKE u. THEMANN) sowie an Riesenzelltumoren (PEPLER). In diesen Untersuchungen gelangten vor allem Phosphatasen und Esterasen sowie vereinzelt die Amino-peptidase und von den dehydrierenden Enzymen besonders die SDH zur Darstellung. Nur GEDIGK und seine Mitarbeiter, sowie kürzlich RUBINSTEIN u. SMITH in Befunden über das Verhalten von Makrophagen bei Muskelnekrosen, dehnten ihre Untersuchungen auch auf das histochemische Verhalten des oxydativen Zellstoffwechsel aus. Aus diesen Befunden geht hervor, daß besonders die Makrophagen und dann die Histiocyten und Fibroblasten eine stärkere

der Granulationsgewebsentwicklung sowie Zelleistung absoluten Werte, sondern sollen nur die relative Aktivität charakterisieren.)

End- oxy- dation Cyto- chrom- oxy- dase	Diaphorasen		Spezifische Phosphatasen				Unspezifische Phosphatasen				Esterasen
	NAD	NADP	ATPase		AMPase		AP- ase	ANP- ase	SP- ase	SNP- ase	
			pH 7,5	pH 9,4	pH 7,5	pH 9,4					
0	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	0	(+)	(+)	(+)
0	++	+	(+)	+	+	+	(+)	0	++	++	+(+)
0	++	+	(+)	+	+	+	(+)	+	++	++	+(+)
0	+	(+)	(+)	+	+	+	(+)	0	++	++	(+)
0	++	+	(+)	+	+	+	(+)	0	++	++	+(+)
0	0	0	(+)	(+)	(+)	(+)	0	0	+	++	0
0	0	0	0	0	0	0	+++	+++	+	+(+)	++

enzymatische Aktivität aufweisen. Dabei konnten GEDIGK u. Mitarb. zeigen, daß beim Fremdkörpergranulationsgewebe die Art des reizauslösenden Materials keinen Einfluß auf die Fermentaktivität oder die qualitative Ausstattung mit Fermenten hat. Durch eine stärkere Aktivität der SDH und NADH₂ cytochrom c reductase gegenüber den anderen Zellen zeichneten sich die den Fremdkörpern angelagerten Makrophagen aus. Dem entsprechen auch unsere Feststellungen. Dagegen konnten wir die von GEDIGK u. FISCHER beobachtete Aktivität der Cytochromoxydase nicht feststellen. Auch können wir nicht die Feststellung von RUBINSTEIN u. SMITH sowie SMITH u. RUBINSTEIN bestätigen, die in der Enzymausstattung der Makrophagen keine Aktivität der NADH₂ cytochrom c reductase sowie der entsprechenden NAD-abhängigen Enzyme beobachten konnten, sondern nur die NADPH₂ cytochrom c reductase und die entsprechenden Dehydrogenasen.

Spezielle Befunde zum Verhalten des Granulationsgewebes beim Herzinfarkt liegen nicht vor. WACHSTEIN u. MEISEL geben an, daß im Granulationsgewebe des ausheilenden Infarktes keine SDH nachweisbar ist. Das läßt sich bei der Verwendung von NBT als Wasserstoffacceptor insofern bestätigen, als die Aktivität nur sehr gering ist. Mit Tetrazolpurpur (= Neotetrazolium) erzielten wir ebenfalls nur ein negatives Ergebnis. JESTÄDT u. SANDRITTER geben bei der Verwendung von Triphenyltetrazoliumchlorid ganz allgemein eine dehydrierende Aktivität des Granulationsgewebes an, ohne daß von ihnen ein spezifischer Enzymnachweis geführt wird. Auch CAIN u. ASSMANN führen an, daß im Granulationsgewebe des Herzinfarktes keine SDH nachweisbar ist. Das ist wohl allerdings auch auf die ungünstigen Redox-Eigenschaften des von ihnen verwendeten Tetrazoliumsals zurückzuführen. LUSHNIKOV gibt bei der Darstellung mit NBT eine schwache Reaktion des Bindegewebes im Stadium des vernarbenden Infarktes beim Nachweis von Dehydrogenasen an. GORNAK u. LUSHNIKOV weisen auf die abnehmende Dehydrogenaseaktivität des alternden Granulationsgewebes beim Herzinfarkt hin. Sie deuten diesen Befund wie GEDIGK mit einem

veränderten Funktionszustand. Angaben über das unterschiedliche Verhalten des Granulationsgewebes im Verlaufe seiner Entwicklung und seiner einzelnen cellulären Bestandteile werden von diesen Autoren nicht gemacht.

Unsere Befunde unterstreichen die von GEDIGK und seinen Mitarbeitern gemachten Feststellungen, daß die fermentative Aktivität des Granulationsgewebes nicht von der auslösenden Ursache bestimmt wird, sondern von seinem Funktionszustand. Das betonen auch MANCINI u. Mitarb. in Untersuchungen über Beziehungen zwischen der Bildung von Mucopolysacchariden und der Fermentausstattung an Fibroblastenkulturen und der Haut junger Ratten. Auch beim Granulationsgewebe, wie wir es am Herzen finden, liegt prinzipiell die gleiche enzymatische Ausstattung vor wie beim Fremdkörpergranulationsgewebe. Die Aktivität wird bestimmt von der Zelleistung. Die größere Aktivität besteht im Stadium der Zellproliferation und der Faser- und Grundsubstanzbildung, während im Stadium der zellarmen Narbe die Aktivität nur gering ist. Sie ist schließlich beim Nachweis der Dehydrogenasen mit histochemischen Methoden gleich Null. Die Zellelemente mit großer Leistung wie die Phagocyten zeigen auch die stärkste enzymatische Aktivität. Dann folgen die Fibroblasten und übrigen histiocytären Elemente sowie schließlich die Fibrocyten, die keine histochemisch faßbare Aktivität aufweisen. Dabei besteht ein bemerkenswerter Unterschied zwischen diesen Zellen nur beim Nachweis der oxydativen Enzyme, nicht bei der Darstellung der Phosphatasen und Esterasen.

Neben den quantitativen Unterschieden in der enzymatischen Aktivität ergeben sich auch abweichende Befunde in der Enzymausstattung zwischen den phagocytierenden Elementen und den übrigen Zellen des Granulationsgewebes. Es ist natürlich gewagt, aufgrund fermenthistochemischer Befunde hieraus Schlußfolgerungen bezüglich des Stoffwechsels der verschiedenen Zelltypen und auch der einzelnen Phasen der Granulationsgewebsentwicklung zu ziehen. Die Fermenthistochemie ist einmal in Hinsicht quantitativer Aussagen eine relativ grobe Methode, und auch die Spezifität ihrer Befunde wird durch zahlreiche Fehlermöglichkeiten eingeschränkt. Trotz dieser Bedenken erscheint uns eine Stellungnahme auch zu diesen Fragen gerechtfertigt. Gerade im Falle eines morphologisch so inhomogenen Gewebes ist eine biochemische Beurteilung des Stoffwechsels mit mindestens der gleichen Zurückhaltung zu beurteilen.

Unter Berücksichtigung der biochemisch erarbeiteten Vorstellungen über die Funktion der verschiedenen Enzyme im Stoffwechsel scheint die oxydative Zellleistung der Phagocyten höher zu sein als die der übrigen Zellelemente. Dafür spricht ihr vergleichsweise stärkerer Gehalt an SDH, einem Enzym des Citronensäurecyclus. Weiter hat man den Eindruck, daß die Energiegewinnung im übrigen Granulationsgewebe sich immer mehr zugunsten einer anaeroben Glykolyse verschiebt, wofür der relativ große Gehalt an LDH, G-6-PDH und FDPase sprechen würden. Auch die rückläufige Tendenz des SDH-Gehaltes könnte so gedeutet werden. Der stärkere Gehalt an G-6-PDH in den Anfangsstadien der Granulationsgewebsentwicklung ist wohl aus der Bedeutung des Pentosephosphat-Shunts für die Nucleinsäuresynthese abzuleiten. Auch der anfänglich stärkere Gehalt an MAO und GsDH sprechen für einen gesteigerten Eiweißstoffwechsel in dieser Phase der Zellproliferation. Im Gegensatz zu GEDIGK konnten wir in keiner Phase der Granulationsgewebsbildung Cytochromoxydase nachweisen. Das be-

deutet wahrscheinlich nicht ein Fehlen des Enzyms, sondern spricht nur dafür, daß die Aktivität derart gering ist, daß sie sich mit unseren Methoden nicht erfassen läßt. Dieser Befund und auch der unterschiedliche SDH-Gehalt im Vergleich zum Fremdkörpergranulationsgewebe könnten darauf hindeuten, daß zwischen den verschiedenen Formen des Granulationsgewebes zwar keine qualitativen, aber doch quantitative Unterschiede bestehen. Allerdings ist es aufgrund methodischer Besonderheiten fast unmöglich, die Ergebnisse verschiedener Autoren in quantitativer Hinsicht miteinander zu vergleichen.

Die histochemisch völlig fehlende Aktivität des Narbengewebes ist sicher nicht der Ausdruck eines grundsätzlich fehlenden Stoffwechsels; denn wie DELBRÜCK z. B. mit biochemischen Methoden zeigen konnte, haben Bindegewebe sogar eine relativ hohe Stoffwechselaktivität. Jedoch reichen die verhältnismäßig groben Methoden der Fermenthistochemie nicht aus, um diese doch geringen Aktivitäten zu erfassen. Aufgrund der oben gemachten Vorbehalte sind die von uns entwickelten Vorstellungen über den Stoffwechsel des Granulationsgewebes beim Herzinfarkt noch hypothetischer Natur und bedürfen ihrer Bestätigung durch weitere, vor allem biochemische Untersuchungen.

Zusammenfassung

Die Fermentaktivität des Granulationsgewebes wird von der Zelleistung und nicht dem auslösenden Reiz bestimmt. Verschiedene Formen des Granulationsgewebes zeigen grundsätzlich das gleiche enzymatische Verhalten. Phagocyten weisen die stärkste enzymatische Aktivität auf, dann folgen die „aktiven Zellen“ und Histiocyten sowie schließlich die Fibrocyten. Die Aktivität von G-6-PDH, MAO und GsDH ist in bestimmten Stadien der Granulationsgewebsentwicklung erhöht. Eine stärkere Aktivität weist das Granulationsgewebe im Stadium der Proliferation und der Faser- sowie Grundsubstanzbildung auf, das Narbenstadium ist fast völlig inaktiv.

The Results of Histochemical Enzyme Studies of Granulation Tissue of the Experimental Cardiac Infarct

Summary

The enzyme activity of the granulation tissue is determined by the cell function and not by the inciding irritant. Different forms of granulation tissue show basically the same enzymatic behaviour. Phagocytes disclose the most intense enzymatic activity, followed by the "active cells" and histiocytes, and finally by the fibrocytes. The activity of G-6-PDH, MAO and GSDH is increased in certain stages of the development of the granulation tissue. In the stage of proliferation with fiber and ground substance formation the granulation tissue shows a more intense activity. The stage of scar formation is almost completely inactive.

Literatur

- ARGYRIS, T. S.: Succinic dehydrogenase and esterase activity of mouse skin during regeneration and fetal development. *Anat. Rec.* **126**, 1—13 (1956).
BENNETT, H. S.: The demonstration of thiol groups in certain tissues by means of a new colored sulphhydryl reagent. *Anat. Rec.* **110**, 231—247 (1951).
BÖNIGKE, R., u. H. THEMANN: Submikroskopische und enzymhistochemische Beiträge zur formalen Genese des Epitheloidzellgranuloms. *Klin. Wschr.* **41**, 753—768 (1963).

- BURSTONE, M. S.: New histochemical techniques for the demonstration of tissue oxidase (cytochrome oxidase). *J. Histochem. Cytochem.* **7**, 112—122 (1959).
- CAIN, H., u. W. ASSMANN: Fermentgeschehen bei koronariellen Durchblutungsstörungen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **43**, 196—198 (1959).
- CARRANZA, F. A., and R. L. CABRINI: Histo enzymatic behaviour of healing wounds. *J. invest. Derm.* **40**, 27—36 (1963).
- DAVID, H., u. A. HECHT: Elektronenmikroskopische Befunde an den Herzmuskelzellen der Ratte in späteren Stadien des experimentellen Herzinfarktes. *Z. ges. inn. Med.* **18**, 351—357 (1963).
- DELBRÜCK, A.: Untersuchungen über Enzyme des Energiestoffwechsels im Bindegewebe. *Klin. Wschr.* **40**, 677—684 (1962).
- GEDIGK, P.: Zur Histochemie der Fremdkörperreaktionen. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **39**, 206—209 (1956).
- , u. E. BONTKE: Über die Enzymaktivität im Fremdkörpergranulationsgewebe. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 538—568 (1957).
- , u. R. FISCHER: Über die Anpassung der Enzymaktivität von Histiocyten an funktionelle Leistungen. *Klin. Wschr.* **38**, 806—809 (1960).
- GLENNER, G. G., H. J. BURTNER, and G. W. BROWN: The histochemical demonstration of monoamine oxidase activity by tetrazolium salts. *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 591—600 (1957).
- GÖSSNER, W.: Histo enzymatische Untersuchungen zur Tuberkulose. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **39**, 152—155 (1956).
- GORNAK, K. A., u. E. F. LUSHNIKOV: Histochemische Untersuchung des experimentellen Herzinfarktes bei Hunden. *Arkh. Pat.* **25**, 14—24 (1963).
- GROGG, E., and A. G. E. PEARSE: The enzymic and lipid histochemistry of experimental tuberculosis. *Brit. J. exp. Path.* **33**, 567—576 (1952).
- JESTÄDT, R., u. W. SANDRITTER: Erfahrungen mit der TTC- (Triphenyltetrazoliumchlorid-) Reaktion bei der pathologisch-anatomischen Diagnose des frischen Herzinfarktes. *Z. Kreisl.-Forsch.* **48**, 802—809 (1959).
- HANKE, W.: Die Beeinflussung der Wundheilung bei Säugetieren durch histostatische und morphogenetische Substanzen. *Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org.* **153**, 669—702 (1962).
- HECHT, A.: Fermenthistochemische Frühveränderungen beim experimentellen Herzinfarkt. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 414—424 (1964).
- , u. G. KORB: Fluoreszenzmikroskopische Befunde an Spätstadien des experimentellen Herzinfarktes der Ratte. *Acta biol. med. germ.* **10**, 154—163 (1963).
- HEIMBURGER, R. F.: Injection into pericardial sac and ligation of coronary artery of the rat. *Arch. Surg.* **52**, 677—689 (1946).
- HESS, R., G. SCARPELLI, and A. G. E. PEARSE: The cytochemical localization of oxidative enzymes. II. Pyridine nucleotide linked dehydrogenases. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 753—760 (1958).
- JOHNS, T. N. P., and B. J. OLSON: Experimental myocardial infarction. I. A method of coronary occlusion in small animals. *Ann. Surg.* **140**, 675—682 (1954).
- LUSHNIKOV, E. F.: Experimentelle histochemische Untersuchung des Myokardinfarktes. *Arkh. Pat.* **24**, 55—62 (1962).
- MACINI, R. E., O. VILAR, E. STEIN, and H. FLORINI: A histochemical and radioautographic study of the participation of fibroblasts in the production of mucopolysaccharides in connective tissue. *J. Histochem. Cytochem.* **9**, 278—291 (1961).
- MONIS, B.: Variations of aminopeptidase activity in granulation tissue and in serum of rats during wound healing. *Amer. J. Path.* **42**, 301—313 (1963).
- NACHLAS, M. M., K. C. TSOU, E. DE SOUZA, C. S. CHENG, and A. M. SELIGMAN: Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-Nitrophenyl substituted ditetrazole. *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 420—436 (1957).
- PADYKULA, H. A., and E. HERMAN: The specificity of the histochemical method for adenosine triphosphatase. *J. Histochem. Cytochem.* **3**, 170—195 (1955).
- PEARSE, A. G. E., and J. L. REIS: The histochemical demonstration of a specific phosphatase (5-Nucleotidase). *Biochem. J.* **50**, 534—536 (1952).

- PEPLER, W. J.: The histochemistry of giant-cell tumours (osteoclastoma and giant-cell epulis). *J. Path. Bact.* **76**, 505—510 (1958).
- RAEKALLIO, J.: Histochemical studies on vital and postmortem skin wounds. *Ann. Med. exp. Fenn.*, Suppl. 6 (1961).
- RUBINSTEIN, L. J., and B. SMITH: Triphosphopyridine nucleotide (TPN) diaphorase and TPN-dependent dehydrogenase activity of reactive macrophages in tissue necrosis. *Nature (Lond.)* **193**, 895 (1962).
- SCARPELLI, G., R. HESS, and A. G. E. PEARSE: The cytochemical localization of oxidative enzymes. I. Diphosphopyridine nucleotide diaphorase and triphosphopyridine nucleotide diaphorase. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 747—752 (1958).
- SMITH, B., and L. J. RUBINSTEIN: Histochemical observations on oxidative enzyme activity in reactive microglia and somatic macrophages. *J. Path. Bact.* **83**, 572—575 (1962).
- STEIGLEDER, G. K., u. K. SCHULTIS: Die Bedeutung des Nachweises unspezifischer Esterasen in Bindegewebszellen der Haut. *Arch. klin. exp. Derm.* **204**, 448—456 (1957).
- WACHSTEIN, M., and E. MEISEL: Succinic dehydrogenase activity in myocardial infarction and in induced myocardial necrosis. *Amer. J. Path.* **31**, 353—365 (1955).
- WELLS, G. C.: Hydrolysing enzymes in macrophages. *J. invest. Derm.* **31**, 83—87 (1958).

Dozent Dr. A. HECHT,

Pathologisches Institut der Humboldt-Universität, Berlin N 4, Schumannstr. 20/21