

Frühveränderungen bei der experimentellen partiellen permanenten Ischämie des Katzen-Pankreas

PAUL SCHMITZ-MOORMANN

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

Eingegangen am 18. August 1969

Early Changes in the Exocrine Pancreas of the Cat During Permanent Experimental Ischemia

Summary. In the center of the infarct coagulative and autodigestive necrosis of the acinar cells occur adjacent to one another, starting one hour after ligation. They are not completed before 12 hours. Furthermore the pancreatic ducts, ductules, and interstitial tissue undergo necrosis. In the peripheral zone of the infarct acinar cells show hydropic swelling and necrosis, whereas the pancreatic ducts and the connective tissue remain unaffected. In the non-infarcted tissue degeneration of acinar cells is found, visible 6 hours after ligation and marked by vacuolization and degranulation of the cytoplasma and by clotting of the ergastoplasm.

Zusammenfassung. In einer Verlaufsuntersuchung wurde an 21 Katzen geprüft, welche Frühveränderungen am exkretorischen Pankreas bei einer partiellen permanenten Ischämie auftreten. — Im Infarktzentrum entwickeln sich nebeneinander eine Coagulations- und eine autodigestive Nekrose der Acinuszellen, die sich bereits 1 Std nach der Ligatur andeutet, jedoch erst nach 12 Std alle Zellen erfaßt. Zudem tritt eine Nekrose des Interstitiums und der Ausführungsgänge auf. In der Infarktperipherie entsteht eine Zone der relativen Ischämie, deren Grenze quer durch die Lobuli und Acini verläuft. Hier tritt eine vacuoläre Degeneration und hydropische Nekrose der Acinuszellen auf, während die Epithelien der Ausführungsgänge und das Interstitium erhalten bleiben. Im erhaltenen Parenchym kommt es zu einer Degraniierung und vacuolären Degeneration des Cytoplasmas sowie einer Verklumpung des Ergastoplasmas, die bereits 6 Std nach der Ligatur nachweisbar ist.

Einleitung

Über Pankreasinfarkte wurde seit der Erstbeschreibung durch Chiari (1900) mehrfach berichtet (Lit. bei Kay, Baggenstoss und Wollaeger, 1958; Nagel und Steiner, 1965). Kay u. Mitarb. sahen sie im Sektionsgut in 0,19%, am häufigsten bei der malignen Hypertonie und der Periarteriitis nodosa. Experimentelle Untersuchungen über ischämische Pankreasveränderungen liegen nur vereinzelt vor. Bunge (1903), Smyth (1940), Pfeffer, Lazzarini, Robertson, Safadi, Mixter Jr., Secoy und Hinton (1962) erzeugten Pankreasinfarkte durch Injektion corpusculärer Elemente in eine Pankreasarterie, deuteten sie jedoch im Sinne einer akuten hämorrhagischen Pankreatitis. Erst Block, Khalil, Wakim und Baggenstoss (1954) konnten eindeutig zeigen, daß beim experimentellen Pankreasinfarkt — im Unterschied zur experimentellen hämorrhagischen Pankreatitis durch Gangunterbindung — eine Ausweitung der Ausführungsgänge fehlt und das Ausmaß des Infarktes allein von der Devaskularisierung des Pankreas abhängt. Nähere Angaben über den zeitlichen Ablauf der Pankreasinfarzierung konnten wir in dem uns zur Verfügung stehenden Schrifttum nicht finden.

Wir stellten uns daher die Aufgabe, in einer ersten Versuchsreihe an Katzen die Frühveränderungen einer experimentellen partiellen permanenten Ischämie des Pankreas zu prüfen und dabei festzustellen, wieweit die Folgen der absoluten Ischämie am Pankreas derjenigen an anderen Organen entspricht.

Methodik

Die Untersuchungen wurden an nichtausgesuchten männlichen und weiblichen Katzen (1000—3500 g) durchgeführt.

Bei Katzen ist das Pankreas zweiteilig angelegt. Die Pars duodenalis verläuft längs des aboral der Papille gelegenen Duodenalschnittes und wird über die A. pancreaticoduodenalis cranialis mit Blut versorgt. Die Pars lienalis liegt, ähnlich wie das menschliche Pankreas, zwischen Duodenum und Milz. Die Blutversorgung dieses Pankreasabschnittes erfolgt über die A. lienalis, zudem über Anastomosen zu den Magengefäßen. Außerdem bestehen hin und wieder Anastomosen zwischen der A. lienalis und der A. pancreaticoduodenalis cranialis. Dementsprechend gelang es uns in Vorversuchen nicht, durch eine alleinige Unterbindung der Vasa lienales eine Nekrose des Pankreas zu erzeugen. Für die eigentlichen Versuche wurde daher in Nembutalnarkose das Pankreas lienale völlig skelettiert, so daß eine Blutversorgung nur noch über die Vasa lienales erfolgte. Außerdem wurde die Milz abgetragen. Sodann unterbanden wir die Gefäße proximal des bereits abgetragenen Abgangs der Vasa gastrica dextra und kontrollierten, ob der Pankreasstiel pulslos und blau cyanotisch wurde. Danach wurden das Pankreas in die Bauchhöhle reponiert, die Bauchhöhle mit Schichtnähten geschlossen und in die Bauchhöhle sowie in die Naht Penicillin (3000 E/kg) injiziert. — Je drei Tiere wurden nach 1, 3, 6, 12 und 24 Std in Nembutalnarkose getötet. Etwa 5 min vor dem Tode wurden den Katzen zur Darstellung der Durchblutung des Pankreas 5 ml einer 2%igen Acridinorange-Lösung intravenös injiziert, die mit Phosphatpuffer nach Sörensen auf pH 7,2 eingestellt war (Korb, Krug und Bechtelsheimer 1965). Das entnommene Pankreas wurde längs gespalten. Die eine Hälfte verwendeten wir zur Herstellung von Kryostat-schnitten, an denen die Wasserstoffionenkonzentration nach Krug (1965), die Fluoreszenz im Gefolge der Acridinorangeinjektion sowie die Sekundärfluoreszenz nach Färbung mit Acridinorange bei pH 5,5 (Schümmelfelder, 1956) geprüft wurde. Die zweite Hälfte wurde in 4% Formalin mit einem Zusatz von 1% Cetylpyridiniumchlorid fixiert und zur Herstellung von Paraffinschnitten verwendet.

Als Kontrollen dienten Tiere, bei denen lediglich eine Skeletierung des Pankreas durchgeführt worden war, ohne daß eine Ligatur der Vasa lienales erfolgte. Schließlich untersuchten wir noch ein Tier, das ohne vorherige Operation direkt in Nembutalnarkose getötet wurde.

Ergebnisse

Makroskopisch war der nicht durchblutete Anteil des Pankreas lienale bereits nach 1 Std blaulivide gefärbt. Nach 3 Std hatte sich etwas distal der Ligatur an der Grenze zum makroskopisch unveränderten Gewebe eine blasses Zone entwickelt. Zudem traten in dem infarzierten Abschnitt eine zunehmende ödematöse Schwellung sowie wechselnd starke Hämorrhagien auf. Ein ähnliches Bild bestand nach 6, 12 und 24 Std. Bei der Prüfung der Pankreasdurchblutung mit Hilfe der *intravitalen Fluorochromierung mit Acridinorange* zeigte eine fehlende Anfärbung bei allen Versuchstieren, daß im Bereich des infarzierten Pankreasabschnittes die Durchblutung völlig unterbrochen war. Zudem ließ sich bei den Tieren, die 1 Std nach Anlegung der Ligatur getötet wurden, am Übergang zum normal durchbluteten Gewebe eine breite minder durchblutete Zone nachweisen. Nach 3 Std stellte sich überdies an der Grenze zum normal durchbluteten Gewebe eine stärker angefärbte Zone dar, die bis zur 12. Std zunehmend breiter wurde, dabei jedoch an Intensität abnahm und sich in ihrer Anfärbung dem normal durchbluteten Gewebe anglich. Gleichzeitig verschmälerte sich die Zone der Minder-durchblutung.

Bei der *histotopischen Bestimmung des pH-Wertes* wiesen sowohl der total ischämische Bereich, die Zone der relativen Ischämie als auch das erhaltene Gewebe zu allen Zeiten den gleichen pH-Wert von ca. 7,2 auf. Allerdings nahm

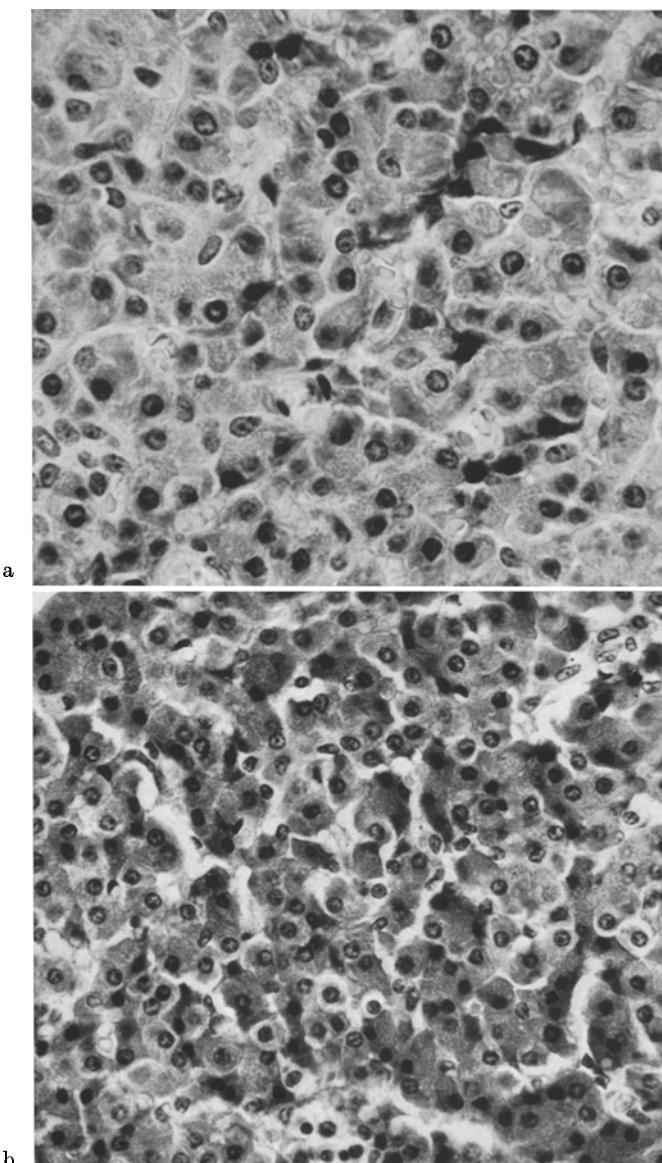


Abb. 1a u. b. Pankreas 1 (a) bzw. 3 (b) Std nach Ligatur der Vasa lienalis. a Beginnende Coagulationsnekrosen mit pyknotischen Kernen und verdichtetem Cytoplasma sowie beginnende autodigestive Nekrosen mit aufgelockertem Cytoplasma und hellen Kernen. HE. 400fach. b Infarziertes Pankreasgewebe. Koagulations- (dunkle Kerne) und autodigestive Nekrosen (helle Kerne, helles Cytoplasma). Ausgeprägtes interstitielles Ödem. HE. 250fach

die Intensität der Anfärbung des Indicator-Papiers in dem infarzierten Gewebe mit zunehmenden Alter des Infarktes ab, während sie im Bereich der Hyperämie etwas verstärkt war.

Histologisch fanden sich bei den Tieren, die 1 Std nach Anlegung der Ligatur getötet wurden, im Schwanz des Pankreas lienale, d.h. im zentralen Ischämiegebiet, zahlreiche Acinuszellen, deren Cytoplasma eine verstärkte Eosinophilie aufwies, während die Kerne eine beginnende Pyknose erkennen ließen. An anderen Zellen dagegen war ein weitgehender Schwund der Zymogengranula sowie eine wolkige Auflockerung des Ergastoplasma zu erkennen; diese Zellen enthielten geschwollene Kerne mit einer deutlichen Margination des Chromatins (Abb. 1a). Lediglich die subserös gelegenen Acinuszellen wiesen gegenüber den Kontrolltieren keine Veränderungen auf. In der Zone der relativen Ischämie, die sich in diesem Zeitpunkt vom erhaltenen Gewebe nicht eindeutig abgrenzen ließ, sah man ein Zellödem, ein Verlust an Zymogengranula sowie eine geringe wolkige Aufhellung des Ergastoplasma.

Nach 3 Std hatten die Veränderungen im Innern der Lobuli weiter zugenommen, während die Läppchenperipherie vielfach noch gut erhalten war (Abb. 1b). Etwa ein Drittel der Acinuszellen wiesen eine Homogenisierung sowie eine verstärkte Eosinophilie des Cytoplasmas auf und enthielten pyknotische Kerne; zudem hatten sich im Interstitium ein Ödem und gelegentlich Hämorrhagien entwickelt. Die übrigen Acinuszellen ließen eine Verminderung der Zymogengranula sowie eine wolkige Auflockerung des Ergastoplasmas erkennen, während die Zellkerne geschwollen waren und eine deutliche Margination des Chromatins aufwiesen. Diese Zellen waren also in einer Art verändert, wie sie bei der Pankreasautolyse beobachtet werden kann; wir möchten sie daher als beginnende autodigestive Nekrose bezeichnen. In der Zone der relativen Ischämie schließlich beherrschten Zellen das Bild, die geschwollene Kerne und eine Kernwandhyperchromasie, eine Vacuolisierung des Cytoplasma mit einem Verlust der Zymogengranula und eine Verklumpung des Ergastoplasma aufwiesen. Zudem ließen sich in diesem Bereich ein interstitielles Ödem sowie vereinzelt eine beginnende Leukodiapedese nachweisen. Im erhaltenen Gewebe waren die Acinuszellen zu einem Drittel unterschiedlich stark degranuliert, enthielten aber keine Vacuolen und besaßen regelrechte Kerne. Nur ganz vereinzelt stellten sich Zellen mit einer beginnenden Coagulationsnekrose dar.

Nach 6 Std wiesen ein Drittel der Acinuszellen eine Coagulationsnekrose und zwei Drittel eine fortschreitende autodigestive Nekrose auf (Abb. 2a). Nur subserös und in der Umgebung größerer Gefäße stellte sich gelegentlich ein Saum erhaltener Acinuszellen dar. Auch an den Ausführungsgängen und am Interstitium ließen sich jetzt Epitheluntergänge feststellen. Zudem bestanden ein interstitielles Ödem und gelegentlich Hämorrhagien. In der Infarktperipherie hatte die Zahl der vacuolärnekrotischen Zellen zugenommen. Die Grenze zum erhaltenen Gewebe bildeten Gruppen von Acinuszellen, deren Gehalt an Zymogengranula vermehrt war und die somit eine verstärkte Eosinophilie aufwiesen. Es folgte eine breite Zone mit herabgesetzter Eosinophilie, in der alle Acinuszellen eine unterschiedlich starke Degranulierung des Cytoplasma sowie eine Verklumpung und Verdichtung des Ergastoplasma erkennen ließen, während die Kerne regelrecht ausgebildet waren (Abb. 2b). Diese Veränderungen nahmen mit zunehmendem Abstand von der Infarktgrenze ab, ließen sich jedoch auch noch im Pankreas duodenale nachweisen. Im Interstitium stellten sich an der Infarkt

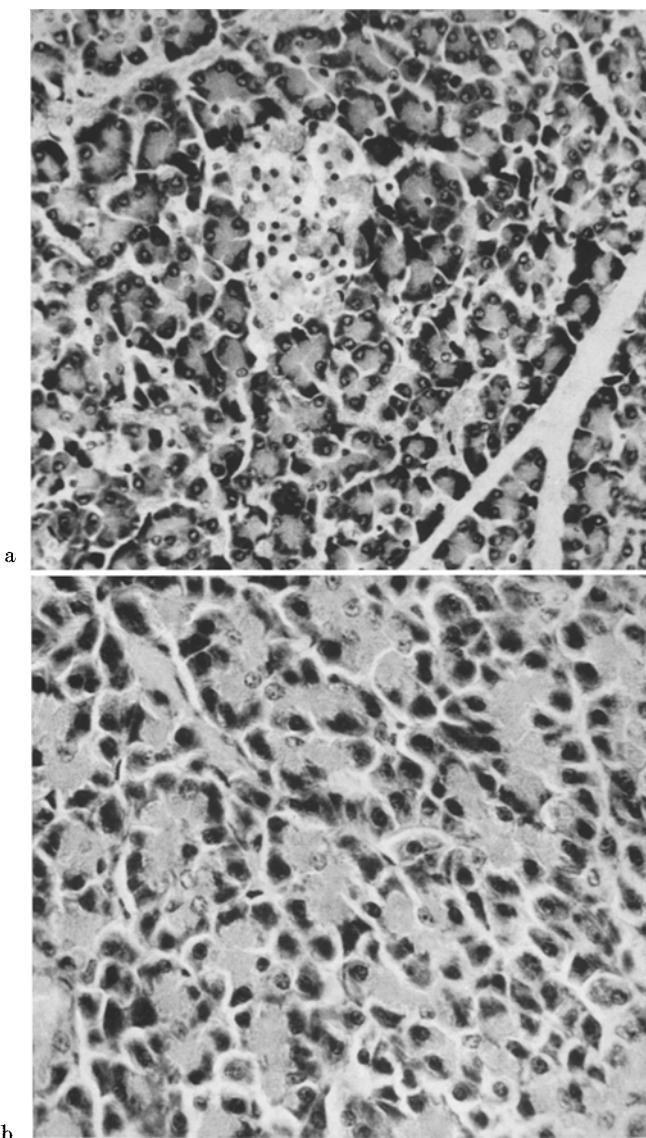


Abb. 2a u. b. Pankreas 6 Std nach Ligatur der Vasa lienales. a Infarziertes Pankreasgewebe: Coagulations- und autodigestive Nekrosen der Acini. Nekrose der Inselzellen mit Kernpyknose. Interstitielles Ödem und Hämorrhagien. HE. 160fach. b Erhaltenes Gewebe: Acinuszellen unterschiedlich stark degranuliert, apicale Cytoplasma teilweise abgestoßen. Ergastoplasm verklumpt. HE. 400fach

grenze eine deutliche Leukodiapedese und ein ausgeprägtes Ödem dar, das weit in das infarzierte Gewebe, jedoch ebenfalls in das erhaltene Gewebe, hineinreichte.

Nach 12 Std waren im Inneren des Infarktes das Parenchym, vielfach auch das Interstitium, nekrotisch. An der Oberfläche und in der Umgebung größerer Gefäße stellten sich dagegen abschnittsweise erhaltene Zellen dar, die aber vielfach

eine vacuoläre Degeneration und eine beginnende Nekrose aufwiesen. In der Zone der relativen Ischämie, deren Grenze quer durch die Lobuli und Acini verlief, bestand eine unterschiedlich breite Parenchymnekrose mit einer starken Vacuolisierung des Cytoplasma, an der jedoch das Epithel der Ausführungsgänge nicht teilnahm. In den angrenzenden Acini enthielten die Zellen reichlich Zymogengranula und ließen eine verstärkte Eosinophilie erkennen, während die Kerne teils eine beginnende Pyknose zeigten und teils regelrecht gestaltet waren. In dem anschließenden erhaltenen Parenchym wiesen die Acinuszellen eine ausgeprägte Degranulierung sowie eine wolkige basale Aufhellung auf; zudem stellten sich hin und wieder pyknotische Zellen dar. Mit wachsendem Abstand von der Infarktgrenze nahm in den Acinuszellen der Gehalt an Zymogengranula rasch zu, während die Vacuolisierung des Ergastoplasmata nur allmählich abnahm und auch noch im Pankreas duodenale nachweisbar war. Das Interstitium an der Infarktgrenze, aber auch im Infarktbereich, ließ ein erhebliches Ödem sowie eine geringe leukocytäre Infiltration erkennen und enthielt gelegentlich ausgedehnte Hämorrhagien.

Nach 1 Tag wies der infarzierte Abschnitt eine dichte leukocytäre Infiltration auf, die von außen nach innen abnahm. An der Oberfläche und gelegentlich um größere Gefäße stellte sich immer noch ein schmaler Saum erhaltener Zellen dar, die jedoch stark vacuolisiert und vielfach nekrotisch verändert waren. An dem Infarkt ließen sich zu diesem Zeitpunkt folgende Zonen abgrenzen: Komplette Nekrose, leukocytärer Randsaum, Parenchymnekrose und erhaltenes Gewebe. In den Parenchymnekrosen waren die Acinuszellen infolge einer hochgradigen Vacuolisierung und hydropischen Schwellung sowie einer zunehmenden Auslaugung und Auflösung kaum noch zu erkennen. Die angrenzenden erhaltenen Zellen wiesen eine leichte Vacuolisierung und verstärkte Eosinophilie des Cytoplasma auf und enthielten reichlich Zymogengranula, während das Ergastoplasmata verklumpt war. Zudem ließen sich in diesen Zellen mitunter leicht pyknotisch veränderte Kerne erkennen (Abb. 3). In der folgenden Zone waren die Acinuszellen dissoziiert, hatten fast zur Hälfte ihre Zymogengranula völlig verloren, waren verkleinert und wiesen eine ausgeprägte wolkige, mitunter lamelläre Basophilie sowie gelegentliche Kernpyknosen auf. In den übrigen Acinuszellen waren die Zymogengranula ebenfalls vermindert, während das Ergastoplasmata wolkig aufgelockert war. Diese Veränderungen nahmen mit zunehmendem Abstand von der Infarktgrenze langsam ab, ließen sich jedoch auch noch im Pankreas duodenale nachweisen. Das Interstitium wies, insbesondere an der Infarktgrenze, ein ausgeprägtes Ödem auf, das weit in das infarzierte und das erhaltene Parenchym hineinreichte; es lag vorwiegend interlobulär, reichte jedoch gelegentlich auch in die Läppchen hinein.

Fluoreszenzmikroskopisch fand sich nach 1 Std im total ischämischen Anteil des Pankreas liegend an den Acinuszellen eine verstärkte Rotfluoreszenz des Cytoplasma, die stellenweise mit einer wabigen Auflockerung einherging, sowie eine gelbe Fluoreszenz der Kerne. Die Zellkerne des Interstitiums stellten sich grün dar. In der Zone der relativen Ischämie, die sich auch fluoreszenzmikroskopisch nur unscharf ausmachen ließ, schlug die Fluoreszenz der Acinuszellkerne allmählich nach grün um.

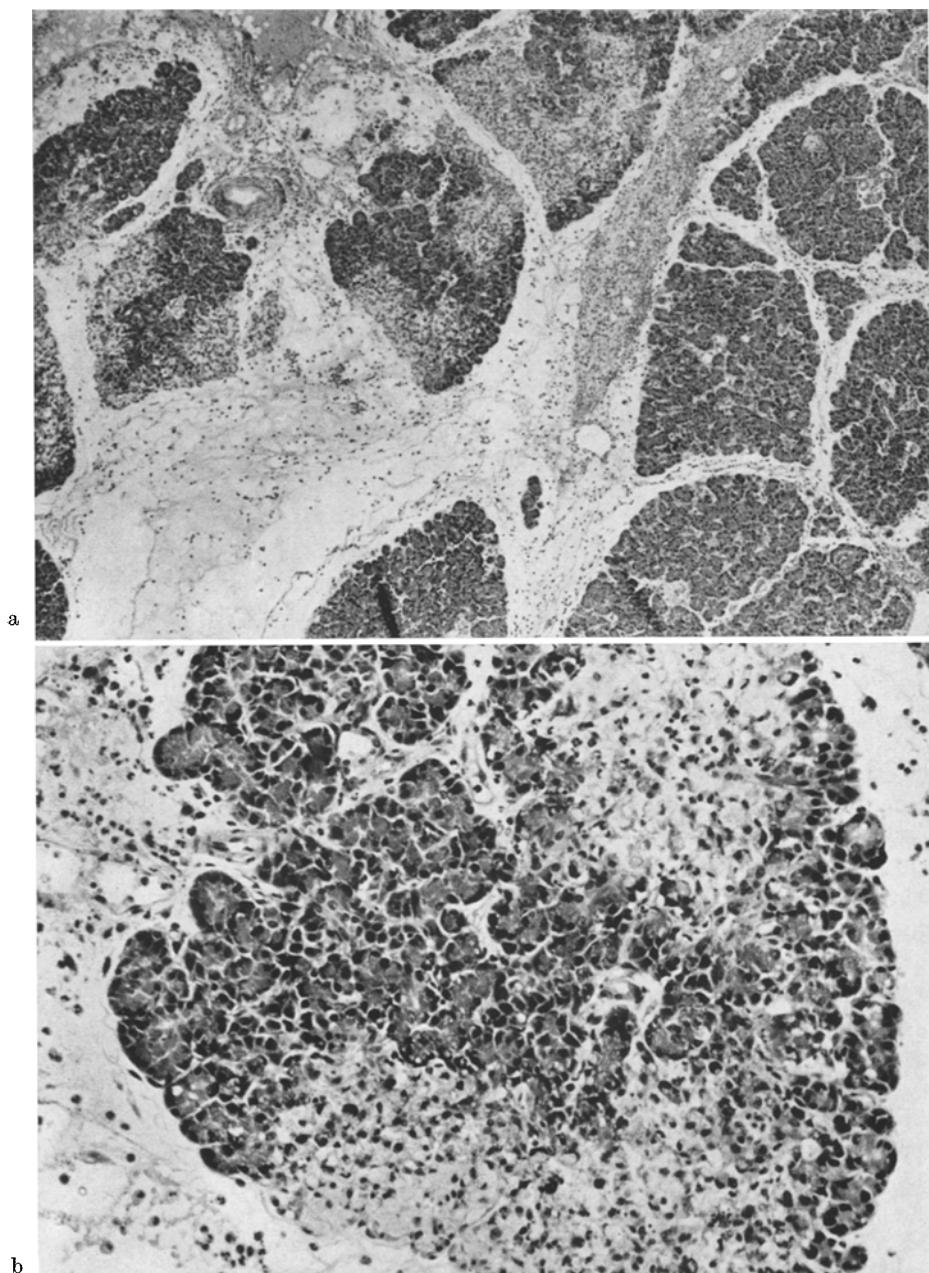


Abb. 3 a u. b. Pankreas 24 Std nach Ligatur der Vasa lienalis. Infarktgrenze mit weitgehend abgebauten Parenchymnekrosen, starkem interstitiellen Ödem und erheblicher leukocytärer Infiltration. Erhaltene Zellen mit verstärkter Eosinophilie, Vacuolisierung des Cytoplasma und Verklumpung des Ergastoplasma. a HE. 28fach. b HE. 160fach

Nach 3 Std wiesen die Acinuszellen des total ischämischen Gewebes eine verstärkte Rotfluorescenz, stellenweise auch eine Homogenisierung oder eine wolkige Auflockerung des Cytoplasma auf. In der Zone der relativen Ischämie zeigten die Zellen einen starken Verlust an Zymogengranula mit einer entsprechenden Herabsetzung der Rotfluorescenz. An der Grenze zum normal durchbluteten Gewebe dagegen war die Rotfluorescenz der Acinuszellen verstärkt.

Nach 6 Std sah man im Zentrum des Infarktes an den Acinuszellen eine ziegelrote Fluorescenz des Cytoplasma, während die Kernfärbbarkeit weitgehend verloren war. Oberflächennahe und gelegentlich in der Umgebung größerer Gefäße stellte sich jedoch ein schmaler Zellsaum dar, der eine regelrechte Kern- und Cytoplasmafluorescenz aufwies. In der Infarktperipherie zeigten die Acinuszellen eine wolkige Auflockerung des Cytoplasmas und eine stark herabgesetzte Rot- sowie eine schwache Grünfluorescenz, während die Kerne sich nicht darstellten. Unmittelbar daneben, mitunter in demselben Acinus, erkannte man Zellen, die eine verstärkte ziegelrote Fluorescenz des Cytoplasma erkennen ließen und gelbgrün fluoreszierende Kerne enthielten. Im angrenzenden Gewebe war die Rotfluorescenz im apicalen Bereich der Acinuszellen herabgesetzt mit einer wolkigen Auflockerung des Cytoplasma. Diese Veränderung nahm in Richtung zum Pankreaskopf hin ab, ließ sich jedoch auch im Pankreas duodenale nachweisen.

Nach 12 Std war im erhaltenen Gewebe die Rotfluorescenz des Cytoplasma weitgehend geschwunden und vielfach in eine Grünfluorescenz umgeschlagen.

Nach 1 Tag zeigte das erhaltene Pankreasparenchym an der Infarktgrenze eine hochgradige wolkige Grünfluorescenz, die mit fortschreitendem Abstand von dieser Grenze abnahm, jedoch auch noch im Pankreas duodenale nachgewiesen werden konnte.

Bei den *Kontrolltieren* ließen sich nach 1 Std keine Veränderungen gegenüber dem nicht operierten Tier feststellen. In den folgenden Stunden wiesen die Acinuszellen im Spitzenschnitt mitunter eine fein- bis mittelvacuoläre Umwandlung des Cytoplasma auf. Schließlich stellten sich Zellen dar, die einen völligen Schwund der Zymogengranula und eine wolkige Verklumpung des Ergastoplasma aufwiesen.

Besprechung der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen zeigen, daß sich bei der partiellen permanenten Ischämie des Pankreas bereits nach 1 Std in dem blutleeren Gebiet eine beginnende Coagulations- und autodigestive Nekrose der Acinuszellen feststellen läßt, die sich in folgenden Stunden stärker ausprägt und nach ca. 12 Std vollständig ausgebildet ist. Zu diesem Zeitpunkt hat sich zudem eine Nekrose des Interstitiums entwickelt. An der Oberfläche des Pankreas und gelegentlich in der Umgebung größerer Gefäße bleibt zunächst ein Zellsaum erhalten, der jedoch nach 24 Std bereits eine Vacuolisierung und eine beginnende hydropische Nekrose aufweist. In der Infarktperipherie besteht eine Zone der relativen Ischämie. Hier kommt es ebenfalls zu einer Vacuolisierung der Acinuszellen, die sich bereits nach 3 Std andeutet und nach 24 Std in einer hydropischen Schwellung und Nekrose dieser Zellen mündet, während die Epithelien der Ausführungsgänge und das Interstitium in diesem Bereich erhalten bleiben. An die Parenchymnekrosen schließt sich eine schmale Zone an, in der die Acinuszellen eine verstärkte Rot-

fluoreszenz nach Acridinorangefärbung aufweisen und bei der lichtmikroskopischen Untersuchung reichlich Zymogengranula enthalten, während das Ergastoplasm a eine wolkige Verklumpung aufweist. Diese Zone erkennt man erstmals nach 6 Std. Nach 24 Std ist sie deutlich sichtbar. Im übrigen Pankreas treten Veränderungen auf, die durch eine Dissoziation der Acinuszellen einen Schwund der Zymogengranula sowie eine wolkige, vielfach lamelläre Auflockerung des Ergastoplasm a gekennzeichnet sind. Diese Veränderungen sind an der Infarktgrenze am stärksten ausgeprägt und gehen hier mit gelegentlichen Einzelzellnekrosen einher. Mit wachsendem Abstand von dem infarzierten Gewebe nehmen sie ab, lassen sich jedoch noch im Pankreas duodenale feststellen. Sie lassen sich erstmals eindeutig nach 6stündiger Ischämie nachweisen und nehmen in den folgenden Stunden ständig zu.

Vergleicht man das Bild und den Ablauf des Pankreasinfarktes mit den Veränderungen, die andere parenchymatöse Organe (Herz, Nieren, Gehirn) bei der permanenten absoluten Ischämie zeigen, so ergeben sich teils deutliche Übereinstimmungen, teils jedoch auch erhebliche Unterschiede. Beim Herzinfarkt läßt sich eine beginnende Nekrose erstmals nach 3 Std (Lit. bei Korb, 1964), eine vollständige Nekrose nach 5—6 Std erfassen. Am Gehirn weisen die Ganglienzellen frühestens nach 6 Std eine acidophile Nekrose auf, wenn auch schon 20 min nach der Ischämie ein staubförmiger Zerfall der Nissl-Substanz und wenig später eine leichte Zell- und Kernschrumpfung festzustellen ist (Colmant, 1965). Beim experimentellen Niereninfarkt lassen sich in der Infarktperipherie erstmals nach 3—4 Std eindeutige Nekrosen nachweisen (Totović, 1966). Demgegenüber sahen wir am Pankreas bereits nach 1 Std beginnende und nach 3 Std eindeutige Nekrosen. Beim Nieren- und Herzinfarkt kommt es zur Coagulationsnekrose der Parenchymzellen und auch die hypoxisch geschädigten Ganglienzellen des Gehirns weisen eine solche Gerinnungsnekrose auf. Gleichartige Nekrosen treten zwar auch beim experimentellen Pankreasinfarkt auf. Daneben entwickeln sich jedoch reichlich autodigestive Nekrosen. Das Bild der ischämischen Pankreasnekrose wird also durch die in den Acinuszellen gebildeten exkretorischen Pankreasfermente gegenüber den Infarkten anderer parenchymatöser Organe erheblich abgeändert. Schließlich kommt es im Pankreas, ähnlich wie beim Herz- und Niereninfarkt, an der Infarktgrenze zu einer hydropischen Umwandlung der Parenchymzellen. Während beim Herzinfarkt diese Zellen aber erhalten bleiben (Linzbach, 1947; Büchner, 1957), gehen sie beim Niereninfarkt teilweise (Müller, 1938) und beim Pankreasinfarkt vollständig zugrunde. Zudem läßt sich im Pankreas im erhaltenen Gewebe eine erhebliche, wenn auch reversible Parenchymschädigung feststellen, die weit in das nicht infarzierte Gewebe hineinreicht. Dieses von anderen Infarkten abweichende Verhalten des ischämisch geschädigten Pankreasgewebes möchten wir in erster Linie auf die Wirkung der Pankreasfermente zurückführen. Zudem muß jedoch auch an den Einfluß vasoaktiver Substanzen, wie des Kallikrein, gedacht werden.

Auffallend ist, daß sich beim Pankreasinfarkt im Unterschied zum Herz- und Niereninfarkt mit Hilfe der Sekundärfluoreszenz nach Acridinorangefärbung niemals als Ausdruck der Zellschädigung eine Grünfluoreszenz des Cytoplasma der Acinuszellen feststellen ließ. Offenbar ist der Gehalt der Acinuszellen an sauren Valenzen (RNS des Ergastoplasm a) so groß, daß stets ein Überschuß an sauren Acridinorange bindenden Valenzen besteht. Ebensowenig ließ sich beim

Pankreasinfarkt, wiederum im Unterschied zum Herz- und Niereninfarkt, eine Ansäuerung des Gewebes feststellen, vielmehr wiesen sowohl das infarzierte als auch das erhaltene Gewebe stets denselben pH-Wert von ca. 7,2 auf. Man muß daher annehmen, daß das Pankreasgewebe so reich an basischen Valenzen ist, daß die im Infarktbereich möglicherweise entstehende Milchsäure sofort neutralisiert wird.

Die Ursache für die Vermehrung der Zymogengranula in den Acinuszellen in der unmittelbaren Nachbarschaft des Infarktes ist aus unserer Untersuchung nicht ersichtlich. Gleichartige Zellveränderungen stellen sich jedoch bei der Äthioninpankreatitis dar und werden dort mit einer Blockierung der Enzymausschleusung erklärt (Henning und Heinkel, 1953). Möglicherweise führt die geringe Hypoxie in der Randzone des Infarktes zu einer gleichartigen Störung des Zellstoffwechsels.

Interessant ist ein Vergleich der von uns beim Pankreasinfarkt gefundenen Veränderungen mit denen, die Wanke (1968) bei der akuten Taurocholat-Pankreatitis feststellte. Bei dieser Erkrankung steht am Beginn eine Dyszirkulation an den Vasa nutritia der großen und mittelkalibrigen Speichelgänge sowie eine Nekrose der Speichelgangepithelien. Sodann entwickelt sich ein interstitielles Ödem, das zunächst die großen Speichelgänge umgibt, dann aber rasch auf die zuleitenden Gefäßstämme übergreift und sich fingerförmig in die Acini ausbreitet. In der Umgebung dieses Ödems kommt es — offenbar infolge der Vergrößerung des Abstandes zwischen Epithel und versorgender Capillare — zu einer hypoxischen vacuolären Entartung und Nekrose der Acinusepithelien. Daneben treten als unmittelbare Folge der zellmembranschädigenden Gallewirkung Coagulationsnekrosen einzelner Acinusgruppen auf. Schließlich entwickeln sich Gefäßbarrosionen und -thrombosen mit hämorrhagischen Infarzierungen des Pankreasgewebes.

Auch bei unseren Untersuchungen ließ sich ein interstitielles Ödem feststellen, das sich vorwiegend interlobulär ausbreitete, jedoch auch in einzelne Läppchen hineinreichte. Dieses Ödem war aber nicht an den Infarkt gebunden, sondern war gerade an der Infarktgrenze besonders stark ausgeprägt und reichte weit in das erhaltene Gewebe hinein. Zudem konnten wir niemals als Folge dieses Ödems eine Nekrose der angrenzenden Acinuszellen feststellen. Vielmehr entwickelten sich die Nekrosen vorwiegend in den zentrolobulären Abschnitten, während — zumindest in den ersten Stunden — die Lobulusperipherie relativ gering verändert war. Ebensowenig traten bei unseren Untersuchungen die ersten Acinuszellnekrosen perivaskulär auf; im Gegenteil, dieses Gewebe blieb ebenso wie die subserös gelegenen Acini nicht selten lange erhalten. Schließlich ließen sich Hämorrhagien, wie sie bei der Taurocholat-Pankreatitis das Bild beherrschen, nur gelegentlich nachweisen.

Eine hypoxische Gewebsschädigung durch das interstitielle Ödem tritt beim Pankreasinfarkt im Gegensatz zur Taurocholat-Pankreatitis also nicht auf. Allerdings darf nicht übersehen werden, daß sich beim Pankreasinfarkt das interstitielle Ödem innerhalb von Stunden, also wesentlich langsamer als während der Taurocholat-Pankreatitis entwickelt, bei der es bereits nach 30 min voll ausgebildet ist. Zudem ist es bei der Taurocholat-Pankreatitis wesentlich stärker als beim Pankreasinfarkt. Es scheint demnach vom Entwicklungstempo und der Intensität des interstitiellen Ödems abzuhängen, ob es zu einer hypoxischen Schädigung des angrenzenden Parenchyms kommt.

Für dieses unterschiedliche Verhalten des Pankreas bei der Ischämie und der Taurocholatinstillation bieten sich zwei Erklärungen an. Einmal besteht die Möglichkeit, daß das Taurocholat zu einer wesentlich stärkeren Gefäßschädigung führt als eine Ischämie und so auch ein so hochgradiges Ödem auslösen kann, daß es zu einer hypoxischen Schädigung des angrenzenden Gewebes kommt. Zum anderen muß daran gedacht werden, daß bei der Dauerischämie die Durchblutung des Gewebes unterbrochen ist, so daß sich trotz eines ischämischen Capillarschadens kein hochgradiges Ödem entwickeln kann. Möglicherweise spielen beide Faktoren eine Rolle. Wir hoffen, nach Abschluß unserer jetzt laufenden Untersuchungen zur temporären Ischämie des Pankreas zu dieser Frage weitere Aussagen machen zu können.

Literatur

- Block, M. A., Wakim, K. G., Baggenstoss, A. H.: Experimental studies concerning factors in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Surg. Gynec. Obstet.* **99**, 83—90 (1954).
- Büchner, F.: Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydation. In: Büchner, F., E. Letterer und F. Roulet, *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. IV/2, S. 569—668. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- Bunge, D.: Zur Pathogenese und Therapie der akuten Pankreas hämorrhagie und abdominellen Fettgewebsnekrosen. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **71**, 726—735 (1903).
- Chiari, H.: Beiträge zur Lehre von der intravitalen Autodigestion. *Prag. med. Wschr.* **25**, 157—159 (1900).
- Colmant, J.: Zerebrale Hypoxie. Stuttgart: Thieme 1965.
- Henning, N., Heinkel, K.: Z. ges. exp. Med. **120**, 221—235 (1953).
- Korb, G.: Morphologische Untersuchungen an experimentellen Herzmuskelnekrosen. *Habil.-Schr. Marburg*, 1964.
- Krug, A., Bechtelsheimer, H.: Fluorochromierungsstudien zur Darstellung der normalen und gestörten Herzmuskeldurchblutung in Schnittpräparaten. *Beitr. path. Anat.* **131**, 281—289 (1965).
- Krug, A.: Der Frühnachweis des Herzinfarktes durch Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Herzmuskel mit Indikatorpapier. *Virchows Arch. path. Anat.* **338**, 339—341 (1965).
- Linzbach, A. J.: Das ökonomische Prinzip in der Sauerstoffversorgung der Nieren, des Herzens und des Stützgewebes. *Z. ges. inn. Med.* **2**, 144—151 (1947).
- McKay, J. W., Baggenstoss, A. H., Wollaeger, E. E.: Infarcts of the pancreas. *Gastroenterology* **35**, 256—264 (1958).
- Müller, R.: Über feinere gewebliche Veränderungen bei der Gerinnungsnekrose und Autolyse, untersucht am Niereninfarkt. *Frankfurt. Z. Path.* **52**, 433—437 (1938).
- Pfeffer, R. B., Lazzarini-Robertson, A., Safadi, D., Mixter, G., Jr., Secoy, C. F., Hinton, J. W.: Gradations of pancreatitis, edematous, through hemorrhagic, experimentally produced by controlled injections of microspheres into blood vessels in dogs. *Surgery* **51**, 764—769 (1962).
- Schümmelfeder, N.: Die Fluorochromierung des lebenden, überlebenden und toten Protoplasmas mit dem basischen Farbstoff Acridinorange und ihre Beziehung zur Stoffwechselaktivität der Zelle. *Virchows Arch. path. Anat.* **318**, 113—154 (1950).
- Smyth, C. J.: Etiology of acute hemorrhagic pancreatitis with special reference to the vascular factors. *Arch. Path.* **30**, 651—669 (1940).
- Totović, V.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Verhalten der Hauptstückepithelien beim experimentellen Niereninfarkt der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **340**, 251—269 (1966).
- Wanke, M.: Experimentelle Pankreatitis. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie, H. 19. Stuttgart: Thieme 1968.