

Morphometrisch-statistische Analyse der Pankreasarterien bei chronischer Pankreatitis

G. Kaiser* und G. Hommel

Pathologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Prof. Dr. V. Becker)

und Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Prof. Dr. L. Horbach)

Eingegangen am 17. Juli 1974

Morphometric-Statistical Analysis of Pancreatic Arteries in Chronic Pancreatitis

Summary. This study deals with changes in pancreatic vessels in cases of chronic pancreatitis. In particular the hypothesis that the diameter of the arterial vessels is reduced is examined statistically.

Histological preparations from two groups, stained by the Elastica van Gieson method, were used for the investigation: Group I consisted of 50 section cases with healthy pancreatic tissue, group II consisted of 50 operative cases of chronic pancreatitis.

At a 320-fold magnification, media thickness, vessel diameter, and intima thickness of four arterial vessels in each case were determined by a measuring scale in the ocular of a light microscope. The test results were transferred to perforated cards and analyzed statistically by computer.

In the region of the endothel, the arterial vessels show cell nuclei projecting into the lumen. Especially remarkable is the thickening of the subendothelial intima tissue in the form of intima fibrosis and intima elastosis. Atrophy of the media is noted in later stages, and it finally dissolves. The lumen of the arterial vessels seems to be considerably constricted as compared to that of the venous vessels.

In attempting to prove vessel constriction, it was assumed that a certain media thickness corresponds to a certain vessel radius. Thus, we determined the relations between media thickness and vessel radius in both groups. Using regression lines as a model, we found vessel constriction to be statistically significant. However, although regression lines for the correlation between assumed vessel radius (sum of vessel radius and intima thickness) and media thickness are quite close, they are still significantly different. This remaining difference could have been caused by alteration in the media or also by additional influential characteristics that differ in the two test groups. Therefore, the effect on the relationship between vessel radius and media thickness was examined with regard to the following variables: distribution of age, sex, and phases of parenchym reduction. Results show that the differences between the two groups were hardly influenced by age. The different distribution of sex seems to weaken the result more than to intensify it. Finally, the phase of parenchym reduction corresponds to the extent of vessel alteration.

These vessel alterations probably represent an adaption of the reduced parenchym to the lowered demand for blood. On the other hand, it is rather unlikely that such alteration is an important pathogenetic factor of chronic pancreatitis or a consequence of exterior pressure caused by perifocal inflammation and incisive cicatricial tissue.

Zusammenfassung. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von Pankreasgefäßveränderungen bei chronischer Pankreatitis. Dabei wird insbesondere die Sachhypothese statistisch geprüft, die Lichtung der arteriellen Gefäße sei eingeengt.

Als Untersuchungsmaterial dienten histologische Präparate in Elastica-van-Gieson-Färbung von zwei Gruppen: Gruppe I bestand aus 50 Sektionsfällen mit gut erhaltenem Pankreasgewebe, Gruppe II aus 50 Operationsfällen mit chronischer Pankreatitis.

Mit Hilfe einer Meßskala im Okular eines Lichtmikroskops wurden bei 320facher Vergrößerung Mediadicke, Lichtungsdurchmesser und Intimadicke von vier arteriellen Gefäßen pro Fall bestimmt. Die Meßwerte wurden auf Lochkarten übertragen und mittels Computerrechnung statistisch ausgewertet.

Die arteriellen Gefäße zeigen im Bereich des Endothels ins Lumen hineinragende Zellkerne. Besonders auffällig ist die Verdickung des subendothelialen Intimagewebes in Form einer Intimafibrose und Intimaelastose. Die Media atrophiert in späteren Stadien, bis sie schließlich aufgelöst wird. Das Lumen der arteriellen Gefäße scheint im Gegensatz zu dem der venösen Gefäße stark eingeengt.

Zum Nachweis dieser Lichtungseinengung wurde davon ausgegangen, daß einer bestimmten Mediadicke eigentlich ein bestimmter Lichtungsradius entsprechen müsse. Verglichen wird daher der Zusammenhang von Mediadicke und Lichtungsradius bei beiden Gruppen. Dabei wurde die Lichtungseinengung durch die als Modell gewählten Regressionsgeraden statistisch signifikant bestätigt. Demgegenüber sind die Regressionsgeraden für die Korrelation gedachter Lichtungsradius (Summe Lichtungsradius und Intimadicke) und Mediadicke schon erheblich einander angenähert, allerdings noch immer signifikant verschieden. Dieser verbleibende Unterschied könnte durch Mediaveränderungen, aber auch durch zusätzlich wirksame Merkmale, in denen die beiden Vergleichsgruppen nicht übereinstimmen, bedingt sein. Daher wird der Einfluß der verschiedenen Altersverteilung, Geschlechtsverteilung und des verschiedenen Stadiums der Parenchymreduktion auf den Zusammenhang von Lichtungsradius und Mediadicke untersucht. Dabei ergibt sich, daß die Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen durch das Alter wohl kaum beeinflußt werden. Die unterschiedliche Geschlechtsverteilung scheint das Ergebnis eher abzuschwächen als zu verstärken. Das Stadium der Parenchymreduktion schließlich läuft mit der Schwere der Gefäßveränderungen parallel.

Zur Deutung dieser Gefäßveränderungen kommt in erster Linie eine Anpassungserscheinung an den verminderten Blutbedarf des reduzierten Parenchyms in Frage. Weniger anzunehmen ist dagegen, daß die Gefäßveränderungen einen wichtigen pathogenetischen Faktor der chronischen Pankreatitis darstellen, oder daß sie Folge einer Druckeinwirkung von außen sind, bedingt durch perifokale Entzündung und einschnürendes Narbengewebe.

Das histologische Bild der chronischen Pankreatitis ist in erster Linie durch drei Erscheinungen geprägt: 1. durch Parenchymreduktion unterschiedlichen Ausmaßes; 2. durch zeitweise vorhandene tryptische Nekrosen; 3. durch Narbengewebe, das im metatryptischen Stadium nur noch Inseln, Nerven und kleine Speicheldrüsen enthält, aber kein acinäres Parenchym mehr; die Drüse ist ausgebrannt („burned out“) (V. Becker, 1973).

Das Verhalten der Pankreasgefäße bei chronischer Pankreatitis hat bisher nur wenig Aufmerksamkeit erregt. Darauf wurde schon von L. Leger (1963) hingewiesen.

Die Untersuchung dieser Gefäßveränderungen, insbesondere in bezug auf die Weite des Lumens, ist Gegenstand der folgenden Ausführungen. Dabei wird die Sachhypothese statistisch geprüft, ob das Lumen der arteriellen Pankreasgefäße bei chronischer Pankreatitis eingeengt ist im Vergleich zu den gut erhaltenen Gefäßen bei gesundem Pankreasgewebe.

Material

Das Untersuchungsmaterial gliedert sich in zwei Gruppen: Gruppe I bestand aus histologischen Präparaten von 50 Sektionsfällen mit gut erhaltenem Pankreasgewebe, Gruppe II aus Präparaten von 50 Operationsfällen, aus deren Resektionsmaterial histologisch eine chro-

Tabelle 1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) und Gruppe II (chronische Pankreatitis)

Altersklassen (Jahre)	Gruppe I Anzahl der Fälle			Gruppe II Anzahl der Fälle		
	insgesamt	♂	♀	insgesamt	♂	♀
0—9	17	9	8	—	—	—
10—19	3	3	—	—	—	—
20—29	2	1	1	5	5	—
30—39	1	—	1	29	27	2
40—49	7	4	3	10	9	1
50—59	7	4	3	4	3	1
60—69	9	5	4	1	1	—
70—79	3	1	2	1	1	—
80—89	1	—	1	—	—	—
	50	27	23	50	46	4

nische Pankreatitis diagnostiziert worden war. In der Verteilung nach Alter und Geschlecht (vgl. Tabelle 1) bestehen offensichtliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, die bei der Auswertung berücksichtigt werden müssen.

Methode

Um das Ausmaß der Veränderungen quantitativ zu erfassen, wurde folgendes Meßverfahren angewendet: In das Okular (8fach) eines Zeiss-Winkel-Mikroskops wurde eine Meßskala eingesetzt, die insgesamt 100 Teilstriche aufwies, ausgedrückt in Einheiten von 0—10 mit einer Stelle hinter dem Komma. Gemessen wurde mit einem 40fach vergrößernden Objektiv, also mit einer 320fachen Vergrößerung. Die Eichung der Meßskala bei dieser Vergrößerung ergab für eine Einheit (= 10 Teilstriche) 0,04 mm. Die Färbung der Präparate erfolgte in Elastica-van-Gieson.

Pro Fall wurden vier arterielle Gefäße ausgemessen. In Richtung des längsten und des kürzesten Gefäßdurchmessers wurden Lichtung, Intima, Media und Gesamtdurchmesser (nur bis einschließlich Media) ermittelt. Auf diese Weise ergaben sich zwei Werte für den Lichtungsdurchmesser und je vier Werte für die Media- und die Intimadicke. Daraus wurden durch Mittelung die Werte der einzelnen Variablen Lichtungsradius, Media- und Intimadicke errechnet.

Statistische Auswertung

Die Auswertung der Messungen erfolgte überwiegend unter Verwendung der Computerprogramme der Statsys-Programmbibliothek (N. Victor u.a., 1973) im Erlanger Rechenzentrum. Zunächst wurden die arithmetischen Mittelwerte, Standardabweichungen und 1%-Konfidenzbereiche für die einzelnen Variablen der beiden Gruppen berechnet (Tabelle 2), und die Mittelwerte und Verteilungen verglichen. Eine auffallende Übereinstimmung ergab sich hier für den Mittelwert und sogar für die Verteilung des Lichtungsradius. Zwischen den beiden Gruppen war die gemessene Gefäßgröße verschieden, daher genügte eine Betrachtung der Mittelwerte allein nicht. Vielmehr mußte zum Vergleich die starke Abhängigkeit von Gefäßgröße und Lichtung herangezogen werden. Deshalb wurden Re-

Tabelle 2. Arithmetische Mittelwerte der einzelnen Variablen Lichtungsradius, Mediadicke, Intimadicke und gedachter Lichtungsradius (Summe Lichtungsradius und Intimadicke) bei Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) und Gruppe II (chronische Pankreatitis). (Angaben in Meßeinheiten, eine Einheit entspricht 0,04 mm)

Variable	Gruppe	Mittelwert	Standard- abweichungen	Konfidenz- bereiche für 1 %
Lichtungsradius	I	1,418	1,008	1,233—1,603
	II	1,462	1,035	1,271—1,652
Mediadicke	I	0,439	0,317	0,381—0,497
	II	0,852	0,513	0,758—0,946
Intimadicke	I	0,024	0,177	—0,009—0,056
	II	0,875	0,939	0,702—1,048
Gedachter Lichtungsradius	I	1,442	1,063	1,246—1,637
	II	2,337	1,436	2,073—2,601

gressionsrechnungen durchgeführt, wobei als Regressionskurven Geraden für ausreichend erachtet wurden. Da die Adventitia nicht exakt meßbar war, wurde statt der Gefäßgröße die Mediadicke einheitlich als Abszisse gewählt. Bei den Tests wurden die Steigungen der Regressionsgeraden sowie die Geraden selbst für die beiden Gruppen miteinander verglichen.

Für einen statistischen Vergleich müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein (vgl. L. Horbach und H. J. Jesdinsky, 1973); insbesondere müssen Beobachtungsgleichheit und Strukturgleichheit in den zu vergleichenden Reihen gegeben sein.

a) Für weitgehende *Beobachtungsgleichheit* sprechen folgende Punkte:

1. Die histologische Befundung wurde immer vom gleichen Untersucher (V. Becker) vorgenommen, so auch die Schätzung des Stadiums der Parenchymreduktion.

2. Meßskala und Mikroskop wurden bei gleicher Vergrößerung unverändert für alle Messungen benützt.

3. Die Messungen wurden ebenfalls immer vom gleichen Untersucher vorgenommen (G. Kaiser).

4. Zur Prüfung der Sachhypothese dienten nur diejenigen Angaben, die für alle untersuchten Fälle vorlagen.

Trotzdem ergab sich eine spezielle Problematik in der Auswahl vergleichbarer Gefäße.

b) Auf Grund der Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung (vgl. Tabelle 1) könnten Zweifel an der *Strukturgleichheit* aufkommen. Da die meisten Fälle chronischer Pankreatitiden (Gruppe II) über 30 Jahre liegen, wurde die Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) in zwei Altersgruppen (unter bzw. über 30 Jahre) unterteilt, die miteinander verglichen wurden. In der Gruppe II sind außerdem fast nur Fälle männlichen Geschlechts enthalten, deshalb wurden in der Gruppe I weiterhin die Fälle männlichen und weiblichen Geschlechts verglichen.

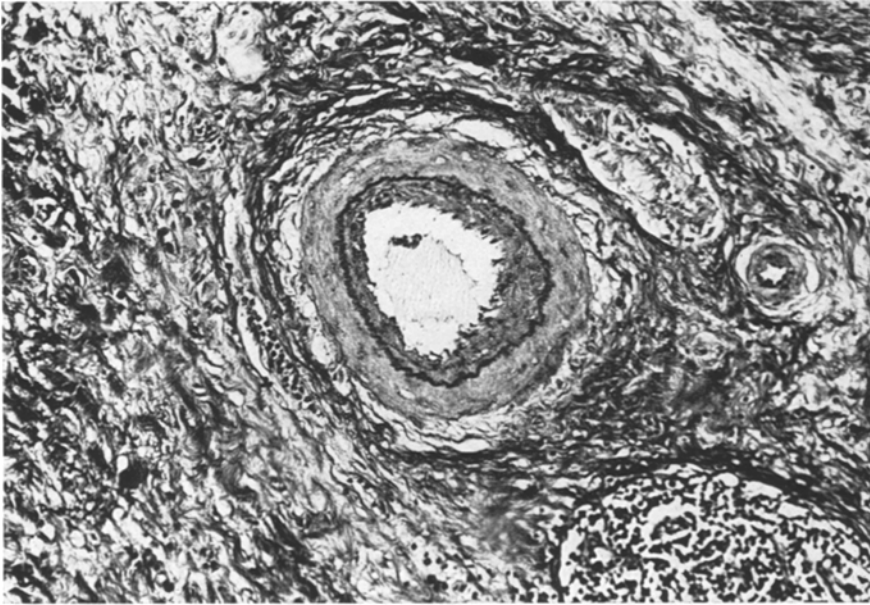


Abb. 1. (Vergr. 1:120, starke Reduktion des Parenchyms): Gut erhaltene Media und Elastica interna; mittelgradige Verdickung der Intima; ins Lumen hineinragende Zellkerne

Ergebnisse

I. Qualitative Morphologie

Das Hauptaugenmerk war auf die arteriellen Gefäße gerichtet. Sie zeigten bei chronischer Pankreatitis Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes.

Das Endothel der Arterien ist bei der Gruppe I (Sektionsfälle mit gut erhaltenem Pankreasgewebe) bei 320facher Vergrößerung kaum auszumachen, die Zellkerne sind flach und zirkulär angeordnet. Bei der Gruppe II (Operationsfälle mit chronischer Pankreatitis) dagegen sind im endothelialen Bereich häufig Zellkerne zu sehen, die ins Lumen hineinragen. Sie sind teils rund, teils länglich in radiärer Richtung geformt (Abb. 1). In fortgeschrittenen Stadien der Gefäßveränderung geht die Abgrenzung zum Lumen hin verloren, das Endothel macht dann einen zusammengeschobenen Eindruck.

Die Verdickung des subendothelialen Intimagewebes springt von allen Gefäßveränderungen am meisten ins Auge. Sie weist meist eine konzentrische Schichtung von Fasern auf; diese sind in Richtung Media zunehmend dichter gelagert und kräftiger, zum Lumen hin dagegen werden sie mehr von zelligen Elementen durchsetzt (Abb. 2). Diese Veränderungen wurden schon von L. Leger (1963) als „épaississement fibro-élastique, scléro-hyalinose, prolifération élastique de l'intima“, „endartérite proliférante“ usw. beschrieben. Manchmal liegt das Vollbild einer Intimafibrose vor, also mehr die Ausbildung eines faserigen Bindegewebes, dann wieder sind nur konzentrisch gelagerte Faserschichten zu erkennen, die eher dem Bild einer Intimaclastose entsprechen (Zollinger, 1966).

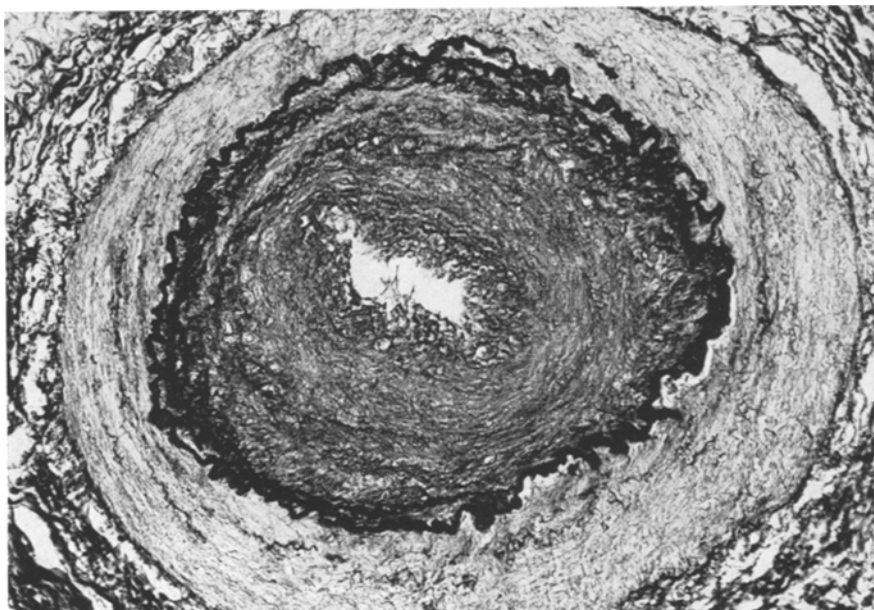


Abb. 2. (Vergr. 1:120, metatryptisches Stadium): Intimaverdickung in voller Ausprägung, in Richtung Media mehr aus konzentrischen Faserschichten, lumenwärts mehr aus faserigem Bindegewebe; Verdickung der *Elastica interna*

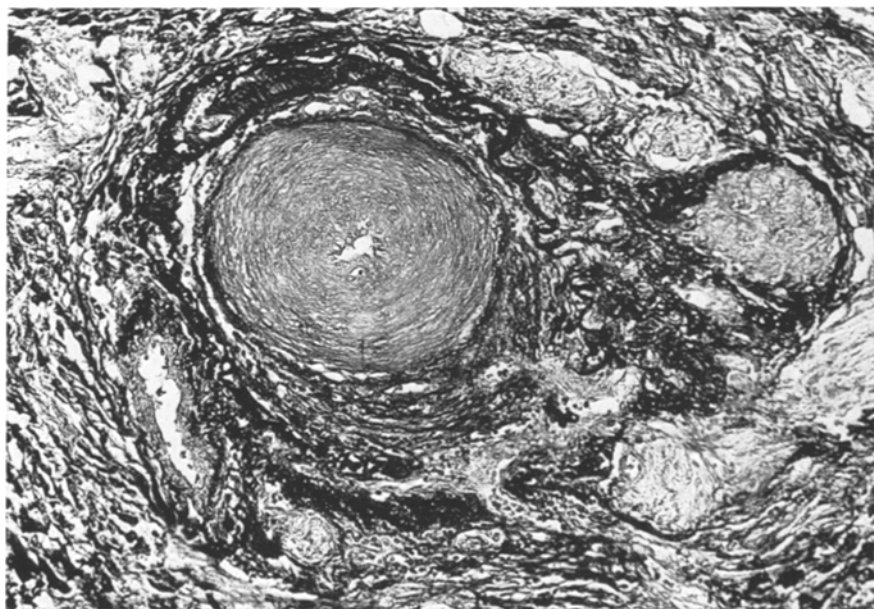


Abb. 3. (Vergr. 1:120, metatryptisches Stadium): Hochgradige Intimaverdickung durch konzentrische Faserschichten; starke Reduktion der Media

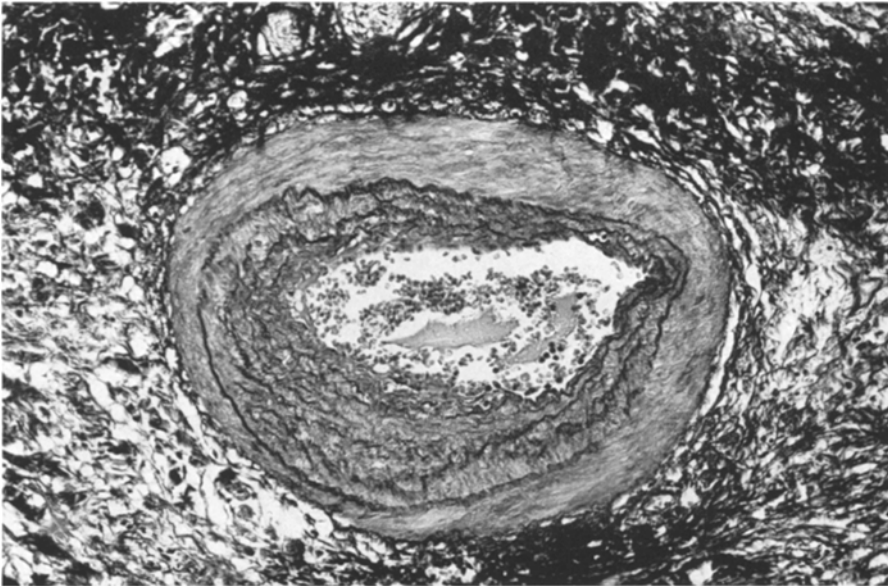


Abb. 4. (Vergr. 1:120, mittelgradige Parenchymreduktion): Intimaverdickung vor allem durch zirkuläre Faserschichten; am Ort der stärksten Verdickung ist die Media am dünnsten

Die *Elastica interna* erscheint häufig verdickt. Manchmal ist lumenwärts Mediagewebe innerhalb von Lamellen der *Elastica interna* eingelagert. In seltenen Fällen lassen lediglich die Überreste der *Elastica interna* das frühere Vorhandensein eines Gefäßes an dieser Stelle ersehen.

Die Media zeigt kaum eine sichtbare qualitative Veränderung. Gut gekennzeichnet ist die Atrophie bei besonders stark verdickter Intima, da sie in eine völlige Auflösung der Media übergeht (Abb. 3). Oft ist die Media gerade an den Stellen am dünnsten, an denen die Intimaverdickung am stärksten ausgeprägt ist (Abb. 4).

Die Adventitia ist für eine Beurteilung sehr wenig geeignet. Je stärker die chronische Pankreatitis, desto mehr ist die Adventitia in das umgebende Bindegewebe mit einbezogen und daher nur undeutlich von diesem abzugrenzen.

Das Lumen der arteriellen Gefäße ist bei Berücksichtigung der Wanddicke sehr stark eingeengt.

Die venösen Gefäße zeigen demgegenüber keine Veränderungen. Ihr Lumen wirkt neben dem der arteriellen Gefäße sogar eher erweitert. Diese Beobachtung wurde ebenfalls bereits von L. Leger (1963) erwähnt.

II. Quantitative Morphologie

Als gültige Signifikanzschranke wurde für alle Tests $\alpha=1\%$ gewählt. Zusätzlich wurde es aber für notwendig erachtet, für die ermittelten Testgrößen unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade die Überschreitungswahrscheinlichkeit P anzugeben, um einzelne Testergebnisse miteinander vergleichen zu können. Die

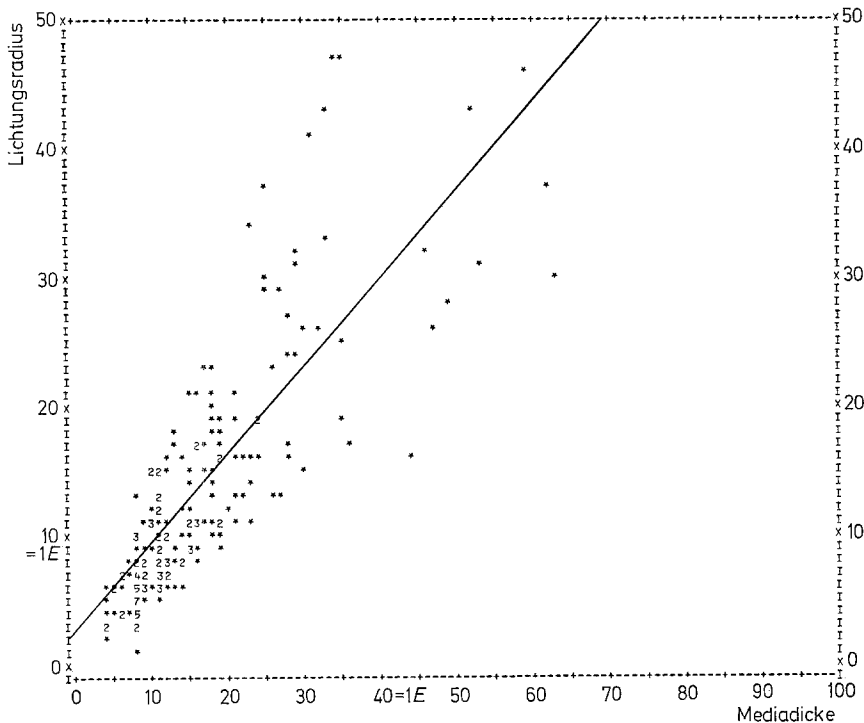


Abb. 5. Korrelationsdiagramm über den Zusammenhang von Mediadicke und Lichtungsradius (arithmetische Mittelwerte) für die Gruppe I (Sektionsfälle mit gut erhaltenem Pankreasgewebe). (Von den 200 gemessenen Gefäßen dieser Gruppe liegt eines außerhalb der gewählten Klassengrenzen.) Eingezeichnet wurde die dazugehörige Regressionsgerade: $Y = 0,215 + 2,738 X$, $Y = \text{Lichtungsradius}$, $X = \text{Mediadicke}$. Der hohe Korrelationskoeffizient von 0,861 spricht für eine starke Abhängigkeit der beiden Variablen: einer bestimmten Mediadicke entspricht ein bestimmter Lichtungsradius

entsprechenden Werte wurden dem „Handbook of Mathematical Functions“ (M. Abramowitz) entnommen.

A. Zusammenhang von Mediadicke und Lichtungsradius

1. Zuerst wurde der Zusammenhang von Lichtungsradius und Mediadicke der Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) untersucht. Dabei zeigte sich eine starke Abhängigkeit der beiden Variablen: einer bestimmten Mediadicke entspricht ein bestimmter Lichtungsradius. (Abb. 5; Regressionsgerade $Y = 0,215 + 2,738 X$, Korrelationskoeffizient = 0,861). Der Korrelationskoeffizient ist signifikant von 0 verschieden (t -Test für die Hypothese, der Korrelationskoeffizient sei = 0: $P < 0,1\%$).

2. Für die Gruppe II (chronische Pankreatitis) wurden die gleichen Rechnungen durchgeführt. Wie Abbildung 6 zeigt, ist hier die Abhängigkeit viel geringer. (Regressionsgerade $Y = 0,852 + 0,716 X$, Korrelationskoeffizient = 0,354). Der Korrelationskoeffizient ist signifikant von 0 verschieden (t -Test für die Hypothese, der Korrelationskoeffizient sei = 0: $P < 0,1\%$).

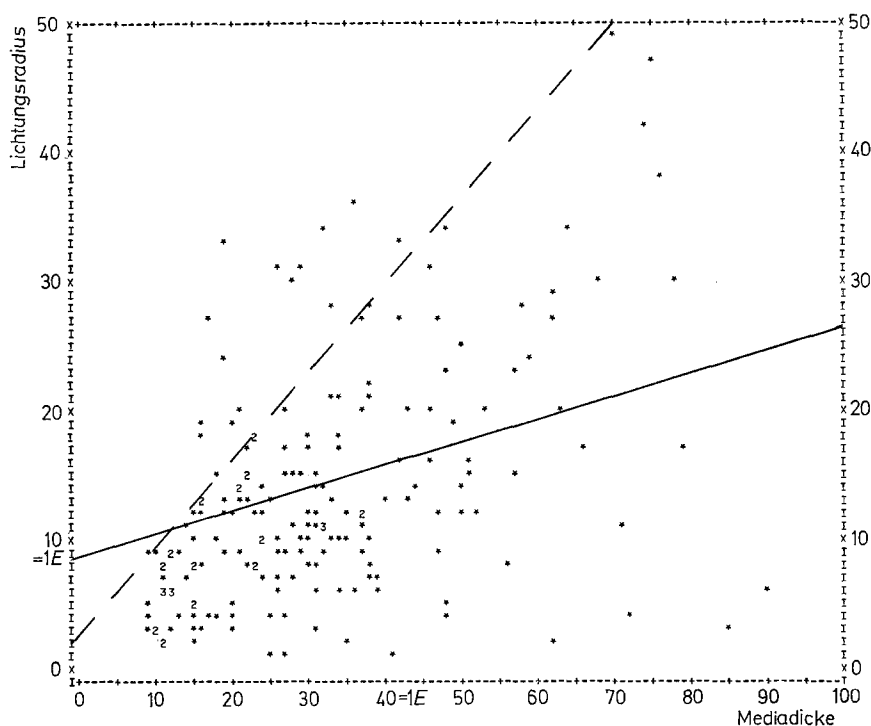


Abb. 6. Korrelationsdiagramm über den Zusammenhang von Mediadicke und Lichtungsradius (arithmetische Mittelwerte) für die Gruppe II (Operationsfälle mit chronischer Pankreatitis). (Von den 200 gemessenen Gefäßen dieser Gruppe liegen 7 außerhalb der gewählten Klassengrenzen.) Eingezeichnet wurde die dazugehörige Regressionsgerade (durchgezogene Linie): $Y = 0,852 + 0,716 X$, $Y = \text{Lichtungsradius}$, $X = \text{Mediadicke}$, Korrelationskoeffizient 0,354. Die durchbrochene Linie stellt zum Vergleich die entsprechende Regressionsgerade der Gruppe I (Sektionsfälle mit gut erhaltenem Pankreasgewebe) dar (vgl. Abb. 5): $Y = 0,215 + 2,738 X$, $Y = \text{Lichtungsradius}$, $X = \text{Mediadicke}$, Korrelationskoeffizient = 0,861. Die beiden Regressionsgeraden sind hochsignifikant verschieden. Der niedrigere Korrelationskoeffizient der Gruppe II entspricht der stärkeren Streuung dieser Fälle um die Regressionsgerade. Die Punkte der Gruppe II liegen zum größten Teil unterhalb der Regressionsgerade von Gruppe I: Der gleichen Mediadicke entspricht bei Gruppe II ein kleinerer Lichtungsradius als bei Gruppe I.

3. Der Vergleich der Regressionsgeraden von Gruppe I und Gruppe II ergibt, daß sie hochsignifikant voneinander verschieden sind (F-Test für die Hypothese, die beiden Geraden bzw. ihre Steigungen seien gleich: $P < 0,1\%$). Dies veranschaulicht ebenfalls Abbildung 6. Zur gleichen Mediadicke bei der Gruppe II gehört ein im Mittel erheblich kleinerer Lichtungsradius als bei der Gruppe I, d.h., die Lichtung ist eingengt. Die Differenz wächst mit Zunahme der betrachteten Mediadicke.

B. Zusammenhang von Mediadicke und gedachtem Lichtungsradius (Summe Lichtungsradius und Intimadicke)

Es wurde geprüft, wie sich die beiden Gruppen zueinander verhalten, wenn man die Lichtungseinengung durch die Intimaverdickung bei der Gruppe II rechnerisch

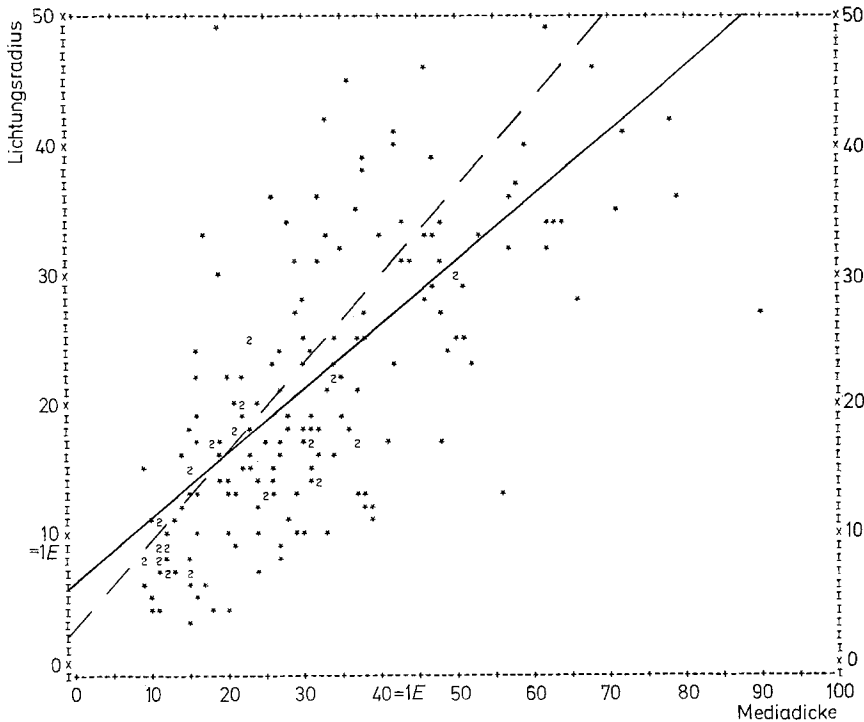


Abb. 7. Korrelationsdiagramm über den Zusammenhang von Mediadicke und gedachtem Lichtungsradius (Summe Lichtungsradius und Intimadicke). Die Punkte entsprechen den Werten der Gruppe II (chronische Pankreatitis). (Von den 200 gemessenen Gefäßen dieser Gruppe liegen 12 außerhalb der gewählten Klassengrenzen.) Die Punkte der Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) entsprechen in ihrer Verteilung weitgehend denjenigen der Abbildung 5, da hier die Intimadicke meist vernachlässigbar war. Eingezeichnet wurden die dazugehörigen Regressionsgeraden beider Gruppen (Y = gedachter Lichtungsradius, X = Mediadicke): Regressionsgerade der Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe; durchbrochene Linie): $Y = 0,199 + 2,831 X$, Korrelationskoeffizient = 0,844. Regressionsgerade der Gruppe II (chronische Pankreatitis; durchgezogene Linie): $Y = 0,569 + 2,075 X$, Korrelationskoeffizient = 0,741. Der Vergleich dieser beiden Regressionsgeraden ergab einen statistisch signifikanten Unterschied, aber bereits erheblich weniger als für die Korrelation von Mediadicke und echtem Lichtungsradius (vgl. Abb. 6). Die Streuung um die Regressionsgerade ist hier viel geringer und gegenüber der von Abb. 6 erheblich der Gruppe I angenähert

ausschaltet. Dazu wurde der Zusammenhang von Mediadicke und gedachtem Lichtungsradius (Summe Lichtungsradius und Intimadicke) untersucht. Hierbei ergab sich, daß die zugehörigen Regressionsgeraden noch immer signifikant verschieden sind, aber bei weitem nicht in dem Maße, wie bei der Korrelation von Mediadicke und echtem Lichtungsradius (F-Test für die Hypothese, beide Geraden seien gleich: $0,5\% > P > 0,1\%$). Außerdem ist die Abhängigkeit der beiden Variablen gedachter Lichtungsradius und Mediadicke bei der Gruppe II (chronische Pankreatitis) bereits deutlich größer (Abb. 7; Korrelationskoeffizient = 0,741) als die von echtem Lichtungsradius und Mediadicke. Der Korrelationskoeffizient ist signifikant von 0 verschieden (t -Test für die Hypothese, der Korrelationskoeffizient sei = 0: $P < 0,1\%$).

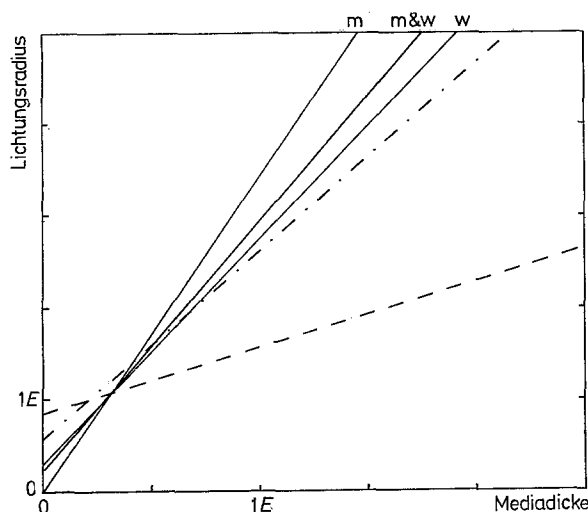


Abb. 8a u. b. In dieses Diagramm wurden zum Vergleich eingezeichnet: (a) die Regressionsgerade für die Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) (m & w) und die entsprechenden Regressionsgeraden für die beiden Untergruppen männliches (m) und weibliches (w) Geschlecht für die Korrelation Lichtungsradius und Mediadicke; die Regressionsgeraden der beiden Untergruppen waren statistisch signifikant verschieden; (b) weiterhin die Regressionsgeraden der Gruppe II (chronische Pankreatitis) für die Korrelationen Lichtungsradius und Mediadicke (im Diagramm — — — —) sowie gedachter Lichtungsradius (Summe Lichtungsradius und Intimadicke) und Mediadicke (im Diagramm — · — · — ·). Der Vergleich aller Regressionsgeraden läßt vermuten, daß die Unterschiede von Gruppe I und II bei Ausschaltung der verschiedenen Geschlechtsverteilung noch deutlicher würden

C. Einfluß des Alters

Zur Untersuchung, ob die unterschiedliche Altersverteilung einen Einfluß auf die dargelegten Ergebnisse hat, wurden aus den Fällen der Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) zwei Altersgruppen gebildet (Untergruppe A: 22 Fälle unter 30 Jahre, Untergruppe B: 28 Fälle über 30 Jahre). Für diese beiden Untergruppen wurden ebenfalls die Regressionsgeraden für den Zusammenhang von Mediadicke und Lichtungsradius ermittelt. Der Vergleich der beiden Regressionsgeraden dieser Untergruppen miteinander ergab keine nachweisbaren signifikanten Unterschiede (F-Test für die Hypothese, die beiden Geraden bzw. ihre Steigungen seien gleich: $100\% > P > 50\%$). Ein erheblicher Einfluß des Alters ist daher nicht anzunehmen.

D. Einfluß des Geschlechts

Der analoge Vergleich wie für das Alter wurde an den Untergruppen nach dem Geschlecht vorgenommen (23 Fälle weiblich, 27 Fälle männlich). Hier ergaben sich statistisch signifikante Abweichungen voneinander. (F-Test für die Hypothese, die beiden Geraden bzw. ihre Steigungen seien gleich: $P < 0,1\%$). Daher wurde geprüft, ob die Unterschiede beim Vergleich von Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) und Gruppe II (chronische Pankreatitis) durch die verschiedene Geschlechtsverteilung bedingt sein könnten (Abb. 8). Dabei ergab sich, daß die

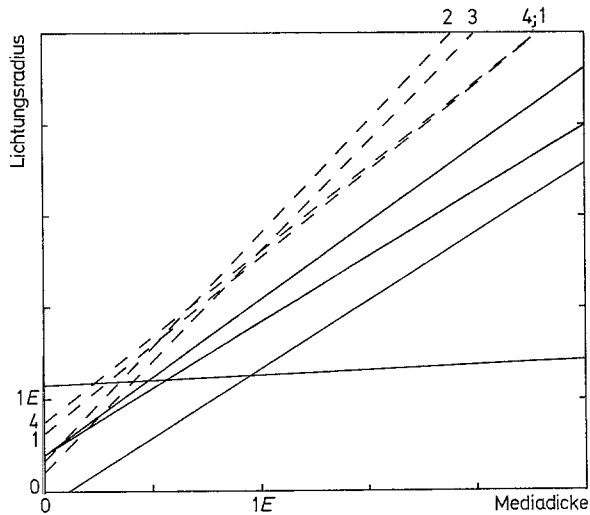


Abb. 9. Dieses Diagramm zeigt die Regressionsgeraden der vier Untergruppen chronischer Pankreatitiden nach dem Stadium der Parenchymreduktion, und zwar sowohl für die Korrelation echter Lichtungsradius und Mediadicke (durchgezogene Linien) als auch für diejenige gedachter Lichtungsradius (Summe Lichtungsradius und Intimadicke) und Mediadicke (durchbrochene Linien). Untergruppe 1: geringe Parenchymreduktion, Untergruppe 2: Parenchymreduktion mittleren Grades, Untergruppe 3: Parenchymreduktion hohen Grades, Untergruppe 4: metatryptisches Stadium. Der Vergleich der vier Untergruppen ergibt, daß die Regressionsgeraden bei gedachtem Lichtungsradius nicht signifikant verschieden sind, während diejenigen für echten Lichtungsradius statistisch signifikante Unterschiede aufweisen. Die einer bestimmten Mediadicke entsprechenden Lichtungsradien werden mit Zunahme der Parenchymreduktion immer kleiner. Für die Gefäße des metatryptischen Stadiums allerdings wird der Korrelationskoeffizient sehr gering, ein Zusammenhang von Mediadicke und Lichtungsradius ist also nicht mehr nachweisbar.

Unterschiede eher noch verstärkt werden, wenn man von den Sektionsfällen nur die männlichen Geschlechts berücksichtigt.

E. Einfluß des Stadiums der Parenchymreduktion

Da in der Gruppe II chronische Pankreatitiden sehr unterschiedlicher Ausprägung enthalten sind, wurde ein Vergleich von vier homogenen Untergruppen entsprechend einer geschätzten Einteilung in vier Stadien der Parenchymreduktion vorgenommen:

- Untergruppe 1: geringe Parenchymreduktion, 14 Fälle
- Untergruppe 2: mittlere Parenchymreduktion, 15 Fälle
- Untergruppe 3: starke Parenchymreduktion, 8 Fälle
- Untergruppe 4: metatryptisches Stadium, 13 Fälle

In bezug auf die Mittelwerte der einzelnen Variablen ergibt sich bei diesen vier Untergruppen, daß die durchschnittliche Intimadicke mit Zunahme der Parenchymreduktion größer wird.

Die Regressionsgeraden dieser vier Untergruppen für die Korrelation Lichtungsradius und Mediadicke sind signifikant verschieden; außerdem zeigen sie mit Zunahme der Parenchymreduktion eine stärkere Lichtungseinengung (Abb. 9). (F-Test für die Hypothese, die vier Geraden bzw. ihre Steigungen seien gleich: $P < 0,1\%$).

Die Regressionsgeraden für die Korrelation gedachter Lichtungsradius (Summe Lichtungsradius und Intimadicke) und Mediadicke dagegen weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Hypothese, die vier Geraden bzw. ihre Steigungen seien gleich, ist nicht widerlegbar: $100\% > P > 50\%$.

F. Untersuchung der Übereinstimmung des Lichtungsradius

Schließlich wurde noch die Übereinstimmung des echten Lichtungsradius im Mittelwert und sogar in der Verteilung für die Gruppe I (gut erhaltenes Pankreasgewebe) und Gruppe II (chronische Pankreatitis) untersucht. Die Varianzanalyse (F-Test auf Gleichheit der Mittelwerte) ergab keine signifikanten Unterschiede ($100\% > P > 50\%$), ebenso wenig der χ^2 -Test für den Vergleich der Verteilungen des Lichtungsradius ($90\% > P > 75\%$). Die Mittelwerte der gedachten Lichtungsradien beider Gruppen sind dagegen signifikant verschieden (F-Test auf Gleichheit der Mittelwerte: $P < 0,1\%$). Schaltet man jedoch die Unterschiede der Mediadicke in den beiden Gruppen mit Hilfe der Kovarianzanalyse aus, so zeigt sich bei den Mittelwerten der echten Lichtungsradien signifikante Abweichung (F-Test: $P < 0,1\%$), während bei den gedachten Lichtungsradien kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte nachweisbar ist (F-Test: $100\% > P > 50\%$). Allerdings ist die Anwendung der Kovarianzanalyse in diesem Fall problematisch, da eine wichtige Voraussetzung, nämlich die Parallelität der Regressionsgeraden, nicht oder nur schlecht erfüllt ist.

Erörterung

Auf die Probleme der mikrometrischen Untersuchung postmortal retrahierter Gefäße weist insbesondere W. W. Meyer (1958) hin. Bei dem hier durchgeführten Vergleich ist jedoch nicht unbedingt zu fordern, daß das betrachtete Lumen die tatsächliche intravitale Weite hat, außerdem stimmen die Ergebnisse mit den Beobachtungen der intravitalen Pankreasarteriographie überein. Darüber hinaus ergaben sich besonders bei Gruppe I signifikante Zusammenhänge von Lichtungsradius und Mediadicke. Es ist schlecht möglich, den Spannungszustand der Gefäßmuskulatur postmortal unter vitale Bedingungen zu setzen (J. Lang, 1965). Eine intravitale Druckfixierung aber kommt beim Menschen kaum in Frage.

Die gemessenen Werte wurden zur Weiterverwendung arithmetisch gemittelt. Es wurden aber parallel dazu auch die gleichen Berechnungen durchgeführt, indem die Meßwerte als Teile von Halbachsen von Ellipsen aufgefaßt wurden. Dabei ergaben sich keine wesentlichen Abweichungen.

Während der vaskuläre Faktor bei der Pathogenese der akuten Pankreatitis oft diskutiert wird, hat er bisher bei der chronischen Pankreatitis wenig Beachtung gefunden. Darauf wies bereits L. Leger (1963) hin, der bei mindestens 27

von 52 Pankreatektomien wegen chronischer Pankreatitis arterielle Gefäßveränderungen der Bauchspeicheldrüse ähnlicher Art fand, wie sie in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden. Diese Gefäßveränderungen möchte er als *pathogenetischen* Faktor verstanden wissen.

In der klinischen Diagnostik bei Verdacht auf chronische Pankreatitis hat die Arteriographie ihren festen Platz. Sie gibt wertvolle Auskünfte zur Beurteilung des Stadiums und der Abgrenzung von Pankreastumoren. „Typisch für die atrophische Pankreatitis ist das Bild einer gefäßarmen Pankreasarteriographie. Die Versorgungsarterien sind im allgemeinen verjüngt, die intrapankreatischen Arterien sind reduziert mit spärlichen Zweigen. Bei fortgeschrittenen Formen der Atrophie ist die arterielle Pankreasversorgung kaum sichtbar“ (J. Rösch, 1973). Nach W. Wenz (1972) „herrscht bei allen Autoren Einigkeit über das regelmäßige Vorkommen perlschnurartiger Kaliberunregelmäßigkeiten der größeren und über konische Einengungen der kleinen Pankreasarterien“. Das Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit, — die statistisch signifikante Lichtungseinengung der arteriellen Pankreasgefäße von 50 Operationsfällen mit chronischer Pankreatitis im Vergleich zu 50 Sektionsfällen mit gut erhaltenem Pankreasgewebe —, erhält so gewissermaßen „klinische Schützenhilfe“. Gleichzeitig unterstreicht die diagnostische Bedeutung der Pankreasarteriographie die Notwendigkeit, dem Wesen dieser Gefäßveränderungen nachzugehen.

Für die *Deutung dieser Gefäßveränderungen* kommen drei wichtige Gesichtspunkte in Betracht:

1. Stellen sie einen Faktor der Pathogenese der chronischen Pankreatitis dar ?
2. Sind sie eine Anpassungserscheinung an den fortschreitenden Parenchymverlust des Organs ?
3. Schließlich kommt noch die Möglichkeit in Frage, daß durch die umgebenden Entzündungsprozesse und die Vernarbung eine Druckeinwirkung auf die Gefäße entsteht, die dann zu den beschriebenen Veränderungen führt.

Bei der Vielzahl der Faktoren, die für die Entstehung der chronischen Pankreatitis anerkannt sind, spricht schon die Regelmäßigkeit des Auftretens von Gefäßveränderungen gegen eine entscheidende pathogenetische Stellung. Außerdem sind von einer Gefäßeinengung, wie sie z.B. durch die sehr häufige Arteriosklerose des Pankreas auftritt, endokrines und exokrines Pankreasgewebe gleichermaßen betroffen. Sowohl die Arteriosklerose als auch die seltenere Arteriosklerose führen zu umschriebenen Parenchymuntergängen, denen meist eine Lipomatose folgt, niemals aber eine bindegewebige Vernarbung (V. Becker, 1973). Histologisch gleicht das Bild der Gefäßveränderungen bei chronischer Pankreatitis nicht der mehr herdförmigen Arteriosklerose mit Cholesterineinlagerungen oder der Arteriosklerose mit herdförmig verteilter, hochgradiger homogener Verdickung der Arterienwand, wie sie von Zollinger (1966) bei der Niere beschrieben wurde. Die Gefäßveränderungen bei chronischer Pankreatitis entsprechen im histologischen Bild der Intimafibrose bei pyelonephritischen Schrumpfnieren, die Zollinger (1966) als eine Anpassungserscheinung der Arterien bei hochgradiger Reduktion des peripheren Gefäßbettes deutet. Auch die von der Arteriosklerose abzugrenzende Intimaelastose kennzeichnet die pankreatitischen gleichermaßen wie die pyelonephritischen Gefäßveränderungen. Die Reduktion des peripheren

Gefäßbettes würde die Tatsache erklären, daß bei den Fällen mit chronischer Pankreatitis zentraler gelegene Gefäße gemessen wurden als bei gut erhaltenem Pankreasgewebe.

Für die Deutung als Adaptationsvorgang und gegen eine ursächliche Rolle der Gefäßveränderungen spricht, daß gerade in den Bezirken, in denen die Entzündung noch schwelt, in denen noch Parenchym vorhanden ist, die Beteiligung der Gefäßwand im allgemeinen fehlt. Im arteriographischen Bild sind für diese Bezirke nicht Stenosen, sondern vielmehr Erweiterungen der Arterien typisch (W. Wenz, 1972).

Für die Gefäßwandverdickung könnte eine intraarterielle Druckerhöhung durch das Narbengewebe — vergleichbar dem pulmonalen Hochdruck oder der portalen Hypertension — als Ursache in Frage kommen. Die Gefäßwandverdickung ist aber in unseren Fällen immer konzentrisch, niemals plaquesförmig, niemals sind Cholesterineinlagerungen vorhanden. Ferner fehlt die Gefäßweiterung.

Daß die umgebenden Entzündungsprozesse und die Vernaarbung durch Druckeinwirkung von außen die ausschlaggebende Ursache darstellen, erscheint außerdem aus folgenden Gründen unwahrscheinlich:

Es wäre dann wohl zu erwarten, daß die venösen Gefäße in mindestens gleichem Ausmaß verändert und vor allem eingengt werden, da ja ihr Widerstand gegenüber der Einschnürung auf Grund der niedrigeren Wandstärke bedeutend geringer ist. Die venösen Gefäße bleiben aber statt dessen meist unverändert und weitlumiger als die dazugehörigen Arterien.

Die konzentrische Intimaverdickung zeigt eine sehr regelmäßige Struktur, die außerdem parallel zu der Reduktion des Parenchyms zunimmt. Dagegen besteht die Antwort arterieller Gefäße auf Druck wohl eher in einer Arterio- bzw. Arteriolsklerose.

Insgesamt *bietet sich als Deutung daher an*, daß die arteriellen Gefäße durch konzentrische Lichtungseinengung dem verminderten Blutstrombedarf des Organs auf Grund der fortschreitenden Parenchymreduktion Rechnung tragen.

Literatur

- Abramowitz, M., Stegun, I. A.: Handbook of Mathematical Functions. New York: Dover Publications 1965
- Becker, V.: Bauchspeicheldrüse. Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 6. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Horbach, L., Jesdinsky, H. J.: Empfehlung für die Darstellung statistischer Auswertungen in klinischen Veröffentlichungen auf Grund von Diskussionen in der Arbeitsgruppe „Statistische Methoden“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation und Statistik (GMDs), 1973
- Lang, J.: Mikroskopische Anatomie der Arterien, Teil I/Angiologica 2, S. 225—284. Basel: Karger 1965
- Leger, L., Chiche, P., Fouré, J., Lemaigre, G.: Pancréatites chroniques et artérites. Presse méd. 71, 1017—1020 (1963)
- Meyer, W. W.: Die Lebenswandlungen der Struktur von Arterien und Venen. Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 24, 15—40 (Darmstadt) (1958)

- Rösch, J.: Röntgendiagnostik des Pankreas und der Milz. Handbuch der medizinischen Radiologie, Bd. XII, Teil 2. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Victor, N., Hörmann, A., Eder, L.: Statsys, Beschreibung und Anleitung zur Benutzung der Programme unter dem Betriebssystem BSV der Siemens 4004/46, GSF-Bericht MD 24. München: Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH 1973
- Wenz, W.: Abdominale Angiographie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1972
- Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege. Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 3. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966

Dr. G. Kaiser
Dr. G. Hommel
Pathologisches Institut der
Universität Erlangen-Nürnberg
D-8520 Erlangen
Krankenhausstr. 8—10
Bundesrepublik Deutschland