

## 5. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Untersuchung der ultrastrukturellen Veränderungen der endokrinen Zellen in der Fundusdrüsenzzone der Ratte unter der Behandlung mit dem  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase-Hemmer B831-78 in Abhängigkeit von der Zeit.

Weibliche Ratten wurden über 2, 14, 29 und 180 Tage mit 50 mg B831-78 pro kg Körpergewicht pro Tag per Magensonde behandelt (Gruppe H 2, H 14, H 29, H 180). Über jeden Behandlungszeitraum wurden Kontrollen mitgeführt.

Die Tiere wurden jeweils 24 Stunden nach der letzten Applikation getötet. Unmittelbar vor der Tötung wurden Blutproben für die Bestimmung der Serum-Gastrin-Konzentration genommen.

Drei Tiere jeder Gruppe dienten der lichtmikroskopischen Auswertung. Gemessen wurden die Schleimhauthöhe sowie die Dichte der argyrophilen, endokrinen Zellen in der Fundusdrüsenzzone mit Hilfe der Versilberungsmethode nach GRIMELIUS (1968). Die Grimelius-positiven Zellen (GPC) umfassen in der Fundusdrüsenzzone enterochromaffin-like-(ECL) und A-like-Zellen (CAPELLA et al. 1971; HAKANSON et al. 1971).

Die übrigen zwei Tiere jeder Gruppe dienten der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Fundusdrüsenzzone. Es wurden die Dichte der endokrinen Zellen und die ultrastrukturellen Veränderungen bestimmt sowie Besonderheiten der exokrinen Zellpopulation.

Es wurden folgende Ergebnisse gefunden:

1. Die Serum-Gastrin-Konzentration war zu jedem Untersuchungszeitpunkt unter der Behandlung signifikant erhöht.
2. Die Mukosahöhe nahm mit der Behandlungsdauer zu, als Ausdruck der allgemeinen trophischen Wirkung von Gastrin.  
Nach 180 Behandlungstagen wurden zystische Drüsenerweiterungen mit Sekretansammlung und Epithelatrophie beobachtet. Es traten zahlreiche eosinophile/modifizierte Hauptzellen auf.

Die Parietalzellen wiesen bei H 2, H 14 und H 29 Aktivitätsmorphologie auf, während sie bei H 180 Ruhemorphologie zeigten.

3. Die lichtmikroskopisch bestimmte GPC-Dichte lag bei H 2 deutlich unter dem Kontrollwert, während sie bei den übrigen Behandlungsgruppen erhöht war und einen zeitabhängigen Anstieg zeigte.

Die elektronenmikroskopisch bestimmte ECL-Zell-Dichte war unter der Behandlung zu jedem Untersuchungszeitpunkt erhöht und zeigte einen kontinuierlichen Anstieg.

Die scheinbare Abnahme der GPC bei H 2 erklärt sich aus der massiven Degranulierung der ECL-Zellen und dem hohen Anteil leerer Granula. Da die Granulamatrix die Silbersalze bindet, färben sich ECL-Zellen mit wenigen, leeren Granula nicht genügend an, um sich lichtmikroskopisch darzustellen.

4. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Ansicht, daß die ECL-Zell-Hyperplasie unter Säuresekretionshemmung durch Gastrin induziert wird.

5. Die ECL-Zellen zeigten ultrastrukturell unter der Behandlung eine Aktivierung in Form einer Zunahme des rER und Ausdehnung des Golgi-Apparates und bei H 2, H 14 und H 29 eine Entspeicherung, die sich in Granula-Verarmung und erhöhter Exozytoserate zeigte. Die Entspeicherung ist als morphologischer Ausdruck gastrinstimulierter Histamin-Freisetzung zu deuten. Die Formen der Exozytosefiguren und der erhöhte Anteil von Lysosomen bei H 2, H 14 und H 29 sprechen dafür, daß die Exozytose-Vesikulations-Sequenz (DOUGLAS et al. 1971; NAGASAWA 1977) offenbar auch für die endokrinen Zellen der Fundusdrüsenzzone gilt.

Nach 180 Behandlungstagen enthielten die ECL-Zellen vermehrt unreife Granula, als Zeichen einer geringen Ausreifung der proliferierten ECL-Zellen.

6. Die A-like-Zellen und D-Zellen proliferierten nicht unter der Behandlung.

Die A-like-Zellen wiesen Anzeichen einer Entspeicherung bei H 14 und H 29 auf, zeigten aber keine Zeichen einer Aktivierung. Die D-Zellen waren in ihrer Morphologie weitgehend unverändert.

Ultrastructural investigations of the endocrine cells in rat fundic mucosa after treatment with a  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase inhibitor in dependence on time

## 6. Summary

The objective of the study was to describe the ultrastructural changes of the endocrine cells in rat fundic mucosa with time after treatment with the  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase inhibitor B831-78.

Female rats were treated with 50 mg B831-78 per kg body weight daily by gavage for 2, 14, 29 and 180 days (group H 2, H 14, H 29, H 180). Each dose group was matched by a control group.

The animals were killed 24 hours after the last medication. Immediately before necropsy blood samples were taken from each group for determination of the serum gastrin concentration.

Three animals of each group were used for light microscopic investigations. Fundic mucosal height was measured and determination of the argyrophilic endocrine cell density was carried out in Grimelius-stained (GRIMELIUS 1968) fundic specimens. The Grimelius-positive cells (GPC) of the fundic mucosa comprise enterochromaffin-like (ECL) cells and A-like-cells (CAPELLA et al. 1971; HAKANSON et al. 1971).

The remaining two animals of each group were used for electron microscopic investigations of the density and ultrastructure of the endocrine fundic cells as well as morphological changes of the exocrine fundic cells.

The following results were obtained:

1. The serum gastrin concentration was significantly increased after each treatment period.
2. Fundic mucosal height increased with time of treatment as

a consequence of the general trophic effect of gastrin.

After 180 administrations the fundic mucosa showed cystic dilatations with congestion of the secretory product. Several eosinophilic/modified chief cells were seen.

The parietal cells of H 2, H 14 and H 29 showed an active morphology, those of H 180 showed a resting morphology.

3. The GPC density of H 2 was distinctly lowered with respect to the control value while the other dose groups showed a time-dependent enhancement of the GPC density compared to controls. ECL-cell hyperplasia occurred after treatment with B831-78 and showed a continuous increase with time.

The reason for the apparent decrease of GPC after 2 administrations was the deprivation of secretory granules and the increased proportion of empty granules resulting in insufficient staining of ECL-cells and therefore making them invisible in the light microscope.

4. Our observations support the view that ECL-cell hyperplasia after acid inhibition is mediated by gastrin.

5. Ultrastructurally the ECL-cells showed an activation in all dose groups as an enlargement of rough endoplasmic reticulum and Golgi area. After 2, 14 and 29 days of treatment depletion of the ECL-cells was seen as granule deprivation and an increased rate of exocytosis. The depletion featured gastrin-stimulated histamine release.

The appearance of the exocytotic figures and the enhanced proportion of lysosomes after 2, 14 and 29 administrations showed that the exocytosis-vesiculation-sequence (DOUGLAS et al. 1971; NAGASAWA 1977) applies to the endocrine fundic cells.

After 180 days of treatment an increased proportion of ECL-cells contained immature granules as a sign of a low degree of differentiation of proliferated ECL-cells.

6. The A-like-cells and D-cells didn't proliferate after treatment with B831-78.

The A-like-cells were partly depleted after 14 and 29 administrations but there were no signs of activation.

The D-cell morphology was largely unchanged.