

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Arbeit war es, das Verhalten von endokrinen Zellen und Mastzellen in der Magenschleimhaut des Hundes nach chronischer Säurehemmung zu untersuchen. Der H^+ , K^+ -ATPase-Hemmer Pantoprazol wurde in den Dosierungen 0, 5, 15, 30, 60 und 60-0 mg/kg sechs Monate lang täglich oral appliziert. Nach halbjähriger Behandlung wurde der basale Serum-Gastrinspiegel bestimmt. Für licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden Gewebeproben aus Fundus und Antrum des Magens entnommen. Mit Hilfe morphometrischer Techniken wurde an histologischen Präparaten die Schleimhauthöhe im Fundusbereich gemessen und die Dichte argyrophiler endokriner Zellen und von Mastzellen im Fundus bestimmt. Außerdem wurde die Dichte der antralen Gastrinzellen ermittelt. Endokrine Zellen und Mastzellen der Fundusschleimhaut wurden elektronenmikroskopisch untersucht. Die Ultrastruktur von Schleimhautmastzellen wurde ausführlich beschrieben und an Fotografien planimetrisch erfaßt.

Die wesentlichen Ergebnisse waren:

1. Chronische Säurehemmung führt zu einer Erhöhung des basalen Serum-Gastrinspiegels um das 4 bis 15-fache des Normalwertes. Vier Wochen nach Ende der Behandlung liegt der Gastrinspiegel wieder im Normalbereich.

2. Die Erhöhung des Gastrinspiegels wird bei der Gruppe 60mg/kg und den Erholungstieren von einer Vermehrung der Gastrinzellen begleitet. Die anderen Dosisgruppen zeigen keine Abweichung der Dichte von Gastrinzellen gegenüber den Kontrollen.

3. Die behandelten Tiere weisen eine Verdickung und vermehrte Faltung der Magenschleimhaut im Fundus auf. Dies ist der allgemein trophischen Wirkung des Gastrins zuzuschreiben.

4. Durch die verringerte Produktion von Magensaft kommt es zu einer Anschoppung von Sekret und Epithelzellen in den basalen

Drüsenabschnitten, zu Drüsendifatationen und einer Epithelatro-
phie.

Die Parietalzellen der behandelten Tiere weisen, im Unterschied
zu den Kontrolltieren, vorwiegend Aktivitätsmorphologie auf.

5. Die Dichte und absolute Anzahl argyrophiler endokriner Zel-
len nimmt bei den behandelten Tieren geringgradig zu. Die elek-
tronenmikroskopische Untersuchung endokriner Zellen hat ge-
zeigt, daß etwa 30% der mit der Grimelius-Versilberung histolo-
gisch darstellbaren Zellen ECL-Zellen sind.

Die Befunde belegen, daß der Hund eine dem Menschen vergleich-
bare ECL-Zelldichte hat, die deutlich geringer als bei der
Ratte ist, und daß unter dem trophischen Einfluß des erhöhten
Serumgastrins nur eine geringe Vermehrung der ECL-Zellen statt-
findet.

6. Die lichtmikroskopisch bestimmte Dichte und absolute Anzahl
der Schleimhautmastzellen verändert sich nicht bei chronischer
Säurehemmung.

7. Die elektronenmikroskopische Untersuchung von Mastzellorga-
nellen belegt, daß keine Aktivierung des Stoffwechsels vor-
liegt. Die morphologisch unterschiedlichen Histamin-speichern-
den Granula zeigen unter Behandlung nur geringe Schwankungen
ihrer Größe und Verteilung, die keinen direkten Bezug zu Hy-
pochlorhydrie und Hypergastrinämie erkennen lassen. Degranula-
tionen von Mastzellen finden nicht statt.

8. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Beobachtung,
daß die endokrinen ECL-Zellen des Hundes unter dem trophischen
Einfluß von Gastrin proliferieren, aber nicht in dem Maß, wie
bei der Ratte.

Die Schleimhautmastzellen im Fundus werden durch den erhöhten
Gastrinspiegel nicht stimuliert. Das widerspricht der Hypothe-
se, die Mastzellen des Hundes hätten eine den ECL-Zellen der
Ratte vergleichbare Funktion.

6. SUMMARY

Bastian Tiemann

Morphological investigations of endocrine cells and mast cells in dog gastric mucosa after chronic acid inhibition with the H^+,K^+ -ATPase inhibitor pantoprazole.

The objective of the investigation was to study the nature of endocrine and mast cells in the gastric mucosa of the dog after chronic acid inhibition. The H^+,K^+ ATPase inhibitor pantoprazole was administered orally daily for six months in the doses of 0, 5, 15, 30, 60 and 60-0 mg/kg. After the 6 month treatment period, the basal serum gastrin level was measured. Tissue sections from the fundus and antrum of the stomach were taken for light and electron microscopic evaluation. With the aid of morphometric techniques, the height of the mucosa in the fundic region was measured using histologic tissue preparations, and the densities of argyrophilic endocrine cells and mast cells in the fundus were also measured. In addition, the density of the antral gastrin cells was determined. Endocrine cells and mast cells of the fundic mucosa were evaluated with the electron microscope. The ultrastructure of the mucosal cells was described in detail and evaluated planimetrically using photographs. The most important results were:

1. Chronic acid inhibition leads to a 4 to 15 -fold increase in the basal serum gastrin level. Four weeks after the end of treatment, the gastrin level returns to the normal range.
2. The rise in the gastrin level in the 60 mg/kg and recovery groups is accompanied by an increase in gastrin cells. The other dose groups show no difference from the controls in the density of gastrin cells.

3. The treated animals show a thickening and increased folding of the gastric mucosa in the fundus. This is attributable to the general trophic effect of gastrin.
4. Due to the decreased production of gastric juice, it was found that secretions and epithelial cells accumulate in the basal gland sections and that glandular dilation and epithelial atrophy take place. The parietal cells of the treated animals show, in contrast to the controls, mainly an activated morphology.
5. The density and absolute number of argyrophilic endocrine cells increases slightly in the treated animals. The electron microscopic evaluation of endocrine cells showed that approximately 30% of the cells that could be histologically identified with the Grimelius silver technique were ECL-cells. The results show that dogs have an ECL-cell density similar to that found in man and markedly lower than that of the rat, and that only a slight increase in ECL-cells is found under the trophic influence of an increased serum gastrin level.
6. The density determined by light microscopy and the absolute number of mucosal mast cells does not change after chronic acid inhibition.
7. The electron microscopic evaluation of mast cell organelles shows that no activation of metabolism takes place. The morphologically distinct histamine storing granula show only slight variations in size and distribution, which do not seem to have any relationship to hypochlorhydria and hypergastrinemia. A degranulation of mast cells does not occur.

8. The results obtained support the observation that the endocrine ECL-cells of the dog proliferate under the trophic influence of gastrin, but not to the same magnitude as in the rat. The mucosal mast cells of the fundus are not stimulated by the increased gastrin levels. This is in contrast to the hypothesis that the mast cells of the dog have the same function as the ECL-cells of the rat.