

Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der Universität, Pécs
(Vorstand: Prof. J. SZENTÁGOTHAJ)

MORPHOLOGISCHER NACHWEIS DER SEKRETORISCHEN AKTIVITÄT VERSCHIEDENER ZELLARTEN DER MAGENSCHLEIMHAUT

A. SALAMON

(Eingegangen am 21. Februar 1955)

Einleitung

Bei Drüsen die aus verschiedenen Zellarten aufgebaut sind, ist es oft schwer die Teilnahme der einzelnen Arten an der Sekretion mittels physiologischer Methoden zu verfolgen. Diese Schwierigkeiten lösen sich allerdings, wenn bekannt ist, welche Bestandteile des Sekretes von den verschiedenen Zellarten abgesondert werden. In den meisten Fällen ist dies aber nicht eindeutig entschieden. Selbst in der Magenschleimhaut, wo es allgemein als selbstverständlich betrachtet wird, dass die Salzsäure durch die Belegzellen und Pepsin durch die Hauptzellen der Corpusdrüsen sezerniert wird, stehen keine ganz überzeugende Beweise für diese Auffassung zur Verfügung. Zur Überbrückung dieser Schwierigkeiten wurden von jeher histologische Methoden herangezogen, die sich naturgemäss in erster Linie auf Veränderungen jener Zellbestandteile richteten, die mit der sekretorischen Aktivität unmittelbar verknüpft sind (wie z. B. der Golgiapparat, oder histologisch nachweisbare Sekretionsprodukte). Ein anderer histologischer Weg bietet sich in der variationsstatistischen Auswertung der Kernvolumina. Es ist schon seit langem bekannt, dass die Kerne in Sekretionsaktivität begriffener Drüsenzellen (bei exokrinen Drüsen) schrumpfen und sich infolgedessen dunkler färben.

In einer vorhergehenden Arbeit (9) versuchte ich zu zeigen, dass mittels Vagusreizung oder Denervation hervorgerufene Sekretionserscheinungen der Magenschleimhaut auf diesem Wege sehr eindrucksvoll demonstriert werden können. In der vorliegenden Arbeit unternehme ich den Versuch den Einfluss von zwei Pharmaka gut bekannter, teils sekretioserregender, teils sekretionshemmender Wirkung auf die Kerngrösse der Beleg- und Hauptzellen der Magenschleimhaut darzulegen und mit ihrem bekannten Einfluss auf die Sekretion in Zusammenhang zu bringen. Diese Versuchsserie soll zugleich auch als Modell für die Prüfung der Brauchbarkeit der Methode und ihres Anwendungsbereiches dienen.

Untersuchungsmaterial und Methoden

Die diesen Beobachtungen zugrundeliegenden Versuche wurden teils an Albinoratten, teils an Hunden ausgeführt. Durchschnittlich 200 gr wiegende Albinoratten wurden in 5 Gruppen zu je sechs acht Tieren eingeteilt. Sämtliche Tiere wurden unter streng gleichen Umweltsbedingungen 16 Stunden ohne Nahrung in gesonderten Käfigen gehalten. Eine Gruppe wurde ohne Behandlung, drei Gruppen 1 Stunde nach subkutaner Einspritzung einer für jede Gruppe verschiedenen Menge Histamin, und eine 1 Stunde nach Verabreichung von Atropin getötet. Der Magen wurde tunlichst rasch in Heidenhains Gemisch „Susa“ fixiert, die Corpusteile in Zelloidin-Paraffin eingebettet und Schnitte mit Hämatoxylin-Congo gefärbt. — 3. erwachsenen Hunden wurden nach 12 Stunden Hungern 0,1 mg/kg Histamin verabreicht. 1 Stunde nach der Histamingabe wurden die Tiere getötet, und der Magen ebenso wie bei den Albinoratten aufgearbeitet; 3 abgesehen von der Histamingabe gleich gehaltene Hunde dienten als Kontrollen.

Die Kerne der Haupt- und Belegzellen der Corpusschleimhaut wurden in 1000facher Vergrößerung projiziert und ihre Konturen nachgezeichnet. Die Kerne wurden als Rotationsellipsoide (Rotationsachse längerer Durchmesser) aufgefasst und ihre Volumina nach HINTZSCHE in logarithmischem Anstieg an den Abszissen dargestellt. In einem jeden Fall wurden 200 Zellkerne bestimmt. Bei Hunden wurde, da sich in unseren Versuchsserien keine rhythmische Kernverdoppelungserscheinung zeigte, die ältere lineare Darstellungsweise nach JACOBJ verwendet.

Befunde

Die Kernverhältnisse in der Corpusschleimhaut normaler, seit 16 Stunden hungernder Albinoratten zeichnen sich durch eine bemerkenswerte Konstanz aus, wie wir es schon in einer früheren Arbeit (9) erwähnten, sodass wir hier nur

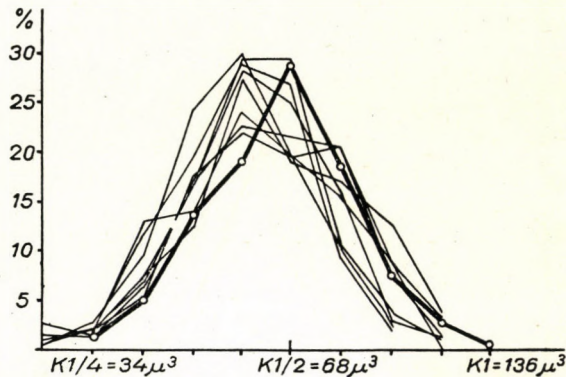


Abb. 1. Logarithmische Darstellung der Kerngrößenverhältnisse der Belegzellen bei 8 Albinoratten denen 1 mg/kg Histamin 1 St. vor dem Tod injiziert wurde. Die dick gezogene Kurve entspricht der Durchschnittskurve von 6 Kontrolltieren. Kontrolltiere: $M = 68 \mu^3$, $\delta = 19,0$, $m = 0,6$; Histamintiere: $M = 62,2 \mu^3$, $\delta = 16,5$, $m = 0,41$, $K = 8,0$.

die Durchschnittskurven unserer Kontrollfälle als die mit der dicken Linie ausgezogene Kurve in den Abbildungen 1—6 verwenden. Die Regelklasse der Belegzellen liegt für Ratten bei $68 \mu^3$, der Hauptzellen bei $47 \mu^3$.

Bei der ersten *Histamin-Versuchsgruppe* wurden jedem Tier 0,25 mg/kg Histamin verabreicht; nach einer Stunde zeigten die Kernverhältnisse eine kleine aber konsequente Abweichung von Normalen, indem die Variationskurven

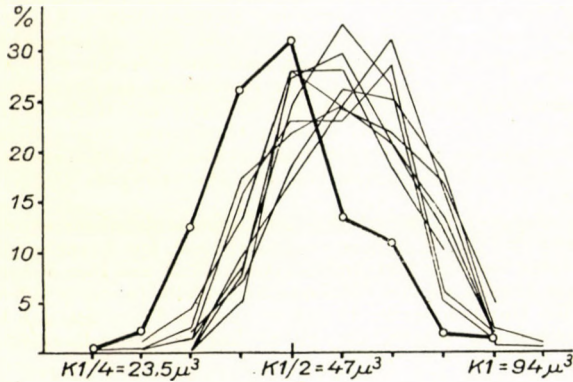


Abb. 2. Das gleiche wie Abb. 1. für die Kerngrösse der Hauptzellen der Corpusdrüsen. Kontrolltiere: $M = 47 \mu^3$, $\delta = 14,2$, $m = 0,43$ Histamintiere: $M = 57,0 \mu^3$, $\delta = 12,1$, $m = 0,30$
 $K = 19,6$.

der Belegzellen nach links, und jene der Hauptzellen nach rechts verschoben waren, d.h. die Kerne der Belegzellen waren geschrumpft, die der Hauptzellen vergrössert.

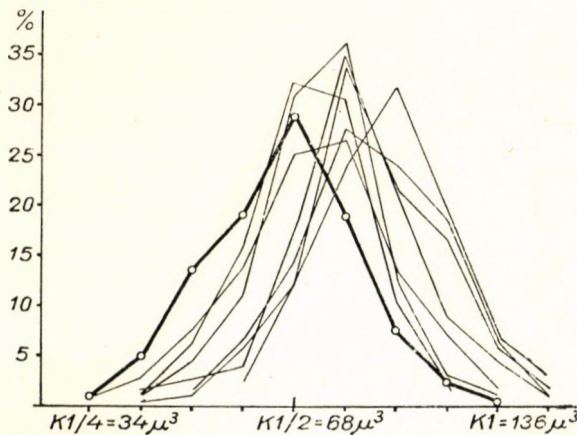


Abb. 3. Logarithmische Darstellung der Kerngrössenverhältnisse der Belegzellen von 7 Albinoratten, denen 1 St. vor Tötung 1,25 mg/kg Atropin verabreicht wurden. Im übrigen wie Abb. 1.
 $M = 84,3 \mu^3$, $\delta = 21,8$, $m = 0,58$, $K = 23,6$!

Bei der zweiten *Histamin-Versuchsgruppe* wurde je Tier 1 mg/kg Histamin verabreicht. Nach einer Stunde zeigten sich die schon bei der vorhergehenden Gruppe bemerkbaren Abweichungen mit grosser Deutlichkeit und Konstanz.

Wie es aus Abb. 1. hervorgeht sind die Belegzellenkerne verkleinert (Linksverschiebung der Variationskurven) und wie aus Abb. 2. ersichtlich die Hauptzellenkerne noch weit ausgesprochener vergrössert (Rechtsverschiebung).

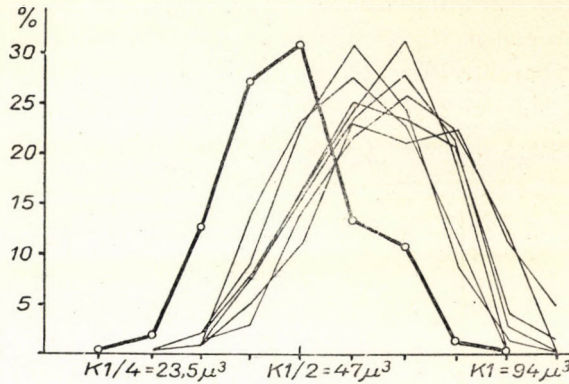


Abb. 4. Dasselbe wie Abb. 3. für die Hauptzellen der Corpusdrüsen. $M = 60,5 \mu^3$, $\delta = 14,8$
 $m = 0,40$, $K = 21,0$

Bei der dritten *Histamin-Versuchsgruppe* wurden jedem Tier 2,5 mg/kg Histamin verabreicht. Der oben beschriebene Effekt war in jedem Falle ausgelöst, die Veränderung der Kerngrösse zeigte aber das gleiche Ausmass wie bei der vorhergehenden Gruppe, es kann also der Effekt durch eine Erhöhung der Dosis nicht weiter verstärkt werden.

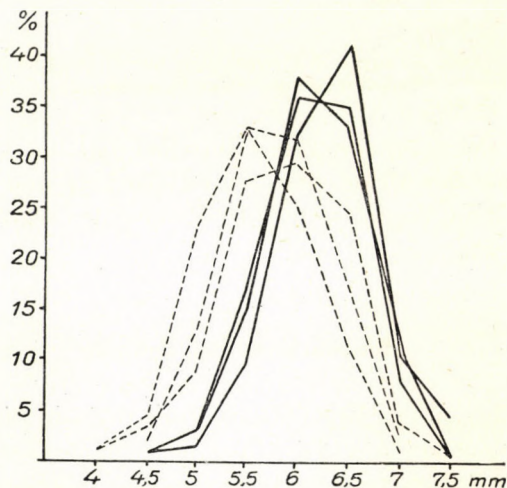


Abb. 5. Kerngrössenverhältnisse (lineare Darstellung der Durchmesser in μ) der Belegzellen von 3 10 kg schweren Hunden, die eine St. vor Tötung 1 mg Histamin erhielten. (Unterbrochene Kurven.) Die gezogenen Linien entsprechen den Verhältnissen bei 3 Kontrolltieren

Bei der *Atropin-Versuchsgruppe* wurden jedem Tier 1,25 mg/kg Atropin sulf. injiziert. Nach 1 Stunde waren sowohl die Kerne der Belegzellen (Abb. 3) als auch die der Hauptzellen (Abb. 4) deutlich vergrößert, was aus der Rechtsverschiebung aller Variationskurven hervorgeht.

Da nach Angaben des Schrifttums die Magendrüsen von Ratten auf Histamin wenig charakteristisch, und nur auf sehr grosse Dosen reagieren, wurden die Versuche an Hunden ergänzt, denen je Tier 1/mg Histamin injiziert wurde. Nach einer Stunde war bei den drei Versuchstieren gegenüber drei abgesehen

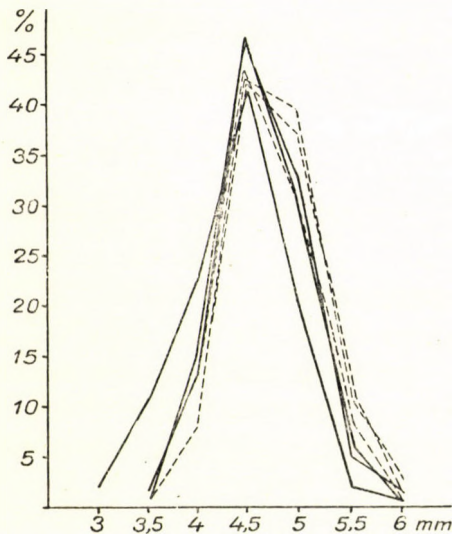


Abb. 6. Dasselbe wie Abb. 5. für die Hauptzellen der Corpusdrüsen; leicht angedeutete Kernschwellung nach Histamingabe

von der Injektion gleich behandelten Kontrollen dieselbe Veränderung zu beobachten: die Kerne der Belegzellen waren deutlich und in allen Fällen geschrumpft, (Abb. 5) die Vergrößerung der Hauptzellen war dagegen nur schwach angedeutet (Abb. 6).

Besprechung der Befunde

Bei der Diskussion der Ergebnisse müssen wir von den Befunden an Hunden ausgehen, bei denen das Verhalten der Magensekretion am genauesten studiert wurde (1. 2. 3. 4. 6.). In einer früheren Arbeit konnten wir bereits darlegen, dass eine durch Vagusreizung herforgerufene Sekretionstätigkeit der Magenschleimhaut im Ausbreitungsgebiet des gereizten Nerven eine Volumenabnahme beider Zellarten hervorruft. Das gleiche ist nach Durchtrennung des

Nerven infolge der sogenannten paralytischen Sekretion zu beobachten. Histamin ruft beim Hund bekanntlich eine starke Salzsäuresekretion hervor, die ihren Höhepunkt etwa nach 1 Stunde erreicht, was mit unseren Befunden vollkommen übereinstimmt. Über das Verhalten der Pepsinsekretion sind die Angaben nicht eindeutig, doch nehmen die meisten Autoren eine geringe Hemmung der Sekretion an, was mit der von uns beobachteten geringen Kernschwellung der Hauptzellen in gutem Einklange wäre. — Jedenfalls bieten unsere Befunde für die allgemeine Annahme der Sekretion der Salzsäure durch die Belegzellen und des Pepsins durch die Hauptzellen einen so unmittelbaren Beweis, wie er bisher im Schrifttum unseres Wissens noch nicht vorliegt. (7).

Die viel deutlicher demonstrierbaren morphologischen Veränderungen in der Magenschleimhaut von Albinoratten besitzen kein so eindeutiges physiologisches Gegenstück. Die Erhöhung der Säuresekretion nach Histamin ist nur schwer zu demonstrieren, (5., 8.) allerdings ist auch die Schrumpfung der Belegzellenkerne nicht allzu ausgesprochen. Leider finden wir keine Angaben über das Verhalten der Pepsinsekretion die die überaus eindrucksvolle Schwellung der Hauptzellenkerne erklären könnten; laut diese wäre eine starke Hemmung anzunehmen.

Die Atropinversuche zeigen für beide Zellarten eine ausgesprochene Kernschwellung, also offenbar eine Hemmung der Sekretion, die allerdings bei etwas kleineren Dosen physiologisch nicht sehr deutlich ist, (5) sodass verallgemeinernde Schlüsse über die Wirkung der Sekretionshemmung auf das Kernvolumen noch nicht gezogen werden dürfen.

Wir glauben aus unseren Befunden entnehmen zu können, dass kernvariationsstatistische Erhebungen an exokrinen Drüsenzellen wichtige Schlüsse für den Funktionszustand erlauben.

Zusammenfassung

Verabreichung von Histamin führt sowohl bei Ratten, als auch bei Hunden zu einer Verkleinerung des Zellkernvolumens der Belegzellen der Magencorpusdrüsen und bei Ratten zu einer hochgradigen, bei Hunden einer angedeuteten Vergrößerung des Kernvolumens der Hauptzellen.

Verabreichung von Atropin führt bei Ratten zu einer Vergrößerung der Kerne beider Zellarten der Magenschleimhaut.

Die Befunde bieten einen unmittelbaren Beweis für die Annahme, das Salzsäure durch die Belegzellen und Pepsin durch die Hauptzellen sezerniert wird. — Kernvariationsstatistische Untersuchungen können mit Erfolg zur Beurteilung des Funktionszustandes exokriner Drüsen herangezogen werden.

LITERATUR

1. ALLEY, A.: (1935.) The inhibitory effect of histamine on gastric secretion. Amer. J. Digest. Dis. Nutr. 1. 787. — 2. BABKIN, B. P.: (1928.) Die äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen 2-nd ed. Berlin. Springer. — 3. BEST, C. H.—MCHENRY, E. W.: (1931.) Histamine. Physiol. Rev. 11. 371. — 4. FELDBERG, W., SCHILF, E.: (1930.) Histamin. Springer. Berlin. 131. — 5. FRIEDMAN, M. H. P.: (1943.) Histamine ineffective in the rat as a gastric secretory stimu-

lant. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 54. 42. — 6. GILMAN, A.—COWGILL, G. R.: (1931.) The effect of histamine upon the secretion of gastric pepsin. Amer. J. Physiol. 97. 124. — 7. HOLLTER, H.—LINDENSTROM—LANG, K.: (1934.) Beiträge zur enzymatischen Histochemie; die Verteilung des Pepsins in der Schleimhaut des Schweinemagens. Z. physiol. Chem. 226. 149. — 8. КОМАРОВ, С. А.—ШАЙ, Н.—РАЙПОРТ, М.—ФЕЛС, С.: (1944.) Some observations on gastric secretion in normal rats. Gastroenterology. 3. 406. — 9. САЛАМОН, А.: (1955.) Untersuchung der Sekretionsaktivität der Magenschleimhaut mittels Kernvariationsstatistik. Acta Morph. Ac. Sci. Hung. 5. 1.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА

А. ШАЛАМОН

Автор исследовал статистическим способом вариации ядер на белых крысах и на собаках изменения в железах желудка после введения животным гистамина и атропина. После введения крысам сравнительно большой дозы гистамина у этих животных сморщивание ядер обкладочных клеток указывает — в противоположность данным литературы — на секреторную активность большого размера. С другой стороны, в этих же случаях повысилось объем ядер главных клеток. Это изменение, которое подтверждается подобными результатами, полученными при экспериментах, проведенных атропином, следует рассматривать как тормозящее действие.

При экспериментах над собаками значительное сморщивание обкладочных клеток находится в согласии с известным повышением выделения соляной кислоты, в то время как минимальное увеличение ядер главных клеток указывает на незначительное задержание секреции пепсина, что также соответствует некоторым данным литературы. При введении атропина белым крысам увеличиваются ядра, как обкладочных, так и главных клеток равным образом. На основании вышесказанного автор считает, что при применении статистического способа вариации ядер можно успешно изучать в каждый данный момент секреторные условия построенных из различных клеток желез.

Опыты автора служат непосредственным доказательством для выделения соляной кислоты обкладочными, и пепсина главными клетками.

MORPHOLOGICAL PROOF OF THE SECRETORY ACTIVITY OF THE DIFFERENT KINDS OF CELLS IN THE GASTRIC MUCOUS MEMBRANE

A. SALAMON

Changes in the gastric glands of albino rats and dogs caused by histamine and atropine were examined with the statistical method of nuclear variation. In contrast with the data in the literature, it has been found, that in rats after a comparatively big dose of histamine contraction of the nuclei of the parietal cells occurs, indicating reduced secretory activity, while in the same animals the nuclear volume of the central cells increases. This change, observed also after atropine, is assumed to be due to an inhibitory action.

The marked nuclear contraction of the parietal cells observed in dog experiments is in agreement with the well-known intensification of hydro-chloric-acid secretion, while the slight nuclear increase of the central cells indicates a moderate inhibition of pepsin secretion. This is also in harmony with the data in the literature. In albino rats atropine causes the nuclei of both parietal and central cells to increase in size. It appears that the statistical method of nuclear variation allows an insight into the secretory conditions occurring at a given moment in the glands built up from different kinds of cells.

The experiments furnish direct proof of hydrochloric acid being secreted by the parietal, and pepsin by the central cells.

Antal SALAMON, Pécs, Dischka Gy. u. 5. Ungarn.