

**KORROSIONSANATOMIE, ZYTOLOGIE UND
FUNKTIONSDIAGNOSTIK IM VERGLEICH ZU
PATHOHISTOLOGISCHEN BEFUNDEN DES
GESUNDEN UND ERKRANKTEN EXOKRINEN
PANKREAS VON HUNDEN**

MARTINA DICK

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2008

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2008

© 2008 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG

édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890

email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus der
Klinik für Kleintiere, Innere Medizin, der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Thomas Spillmann
und dem
Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. Rudolf Leiser
und dem
Department of Equine and Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine,
Universität Helsinki
Betreuer: Prof. Dr. Thomas Spillmann

Korrosionsanatomie, Zytologie und Funktionsdiagnostik
im Vergleich zu pathohistologischen Befunden des gesunden
und erkrankten exokrinen Pankreas von Hunden

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

MARTINA DICK

Tierärztin aus Bergneustadt

Gießen 2008

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Spillmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Rudolf Leiser

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2008

Meiner Familie,
den Lehrern
und Freunden

Die Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden durch die
H. Wilhelm Schaumann-Stiftung gefördert.

Verzeichnis der Abkürzungen

1. Ordg.	erster Ordnung
2. Ordg.	zweiter Ordnung
AOR	Akademischer Oberrat
APES	Aminopropyltriethoxysilane
cE1	canine pankreatische Elastase
chron.	chronisch
CT	Computertomographie
cTLI	canine Trypsin-like immunoreactivity
D.	Ductus
DD.	Differentialdiagnose
Dipl. ECVCP	Diplomate of the European College of Veterinary Clinical Pathology
DPC	Diagnostic Products Corporation
DSH	Deutscher Schäferhund
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie
ERP	Endoskopisch retrograde Pankreatikographie
H.E.	Hämatoxylin-Eosin
KOH	Kalilauge
mk	männlich kastriert
mKGW	metabolisches Körpergewicht
MP	Messpunkt
o.g.	oben genannte
obB	ohne besonderen Befund
P., Pp.	Papilla, Papillae
P. access.	Papilla accessoria
PMP	Postmortales Pankreatogramm
R. dext.	Ramus dexter
R. sin.	Ramus sinister
RIA	Radioimmunoassay
Rpmin	Umdrehungen pro Minute
SEPI	Subklinische exokrine Pankreasinsuffizienz
TLI	Trypsin-like immunoreactivity
wk	weiblich kastriert

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1. Aufgabenstellung	2
2. LITERATURÜBERSICHT	3
2.1. Korrosionsanatomische Methoden	3
2.2. Exokrines Pankreas des Hundes	4
2.2.1. Anatomie	4
2.2.2. Anatomie des Ausführungsgangsystems	5
2.2.3. Funktion	7
2.2.4. Erkrankungen	7
2.2.4.1. Akute Pankreatitis	8
2.2.4.2. Chronische Pankreatitis	10
2.2.4.3. Pankreasatrophie	10
2.2.4.4. Neoplasien	11
2.3. Diagnostische Methoden	12
2.3.1. Ausgewählte labordiagnostische Untersuchungen	13
2.3.1.1. Trypsin-like immunoreactivity	13
2.3.1.2. Canine pankreatische Elastase	13
2.3.1.3. Zytologie	14
2.3.2. Bildgebende Verfahren	18
2.3.2.1. Röntgen	18
2.3.2.2. Sonographie	19
2.3.2.3. Laparoskopie	20
2.3.2.4. Computertomographie	21
2.3.2.5. Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie	22
3. MATERIAL UND METHODEN	28
3.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials	28
3.1.1. Vorstudie	28
3.1.2. Hauptstudie	28
3.2. Korrosionsanatomische Untersuchungen	32
3.2.1. Vorstudie	32
3.2.2. Hauptstudie	31

3.2.2.1. Herstellung der Ausgusspräparate	32
3.2.2.1.1. Instillation des Ausguss-Mediums	32
3.2.2.1.2. Korrosion des Gewebes	33
3.2.2.2. Digitale Bildanalyse	33
3.3. Histologische Untersuchungen	34
3.3.1. Fixation und Einbettung des Gewebes	34
3.3.2. Schneiden und Färbung der Schnitte	34
3.4. Zytologische Untersuchungen	35
3.4.1. Zytozentrifugation	35
3.4.2. Färbung der Präparate	35
3.5. Labordiagnostische Methoden	35
3.5.1. Canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum	35
3.5.2. Canine pankreatische Elastase (cE1) im Kot	35
3.6. Statistische Methoden	36
4. ERGEBNISSE	38
4.1. Ergebnisse der Vorstudie	38
4.1.1. Ausgussmaterialien	38
4.1.1.1. Fließeigenschaften	38
4.1.1.2. Korrosionsbeständigkeit	38
4.2. Ergebnisse der Hauptstudie	39
4.2.1. Todesursachen bzw. Gründe für die Euthanasie der Patienten	39
4.2.2. Ergebnisse der histologischen Untersuchung	40
4.2.3. Ergebnisse der Messung der Länge und der morphologischen Beurteilung des frisch entnommenen Pankreas	42
4.2.4. Ergebnisse der Beurteilung der Papillen	45
4.2.5. Ergebnisse der Vermessung der Ausgusspräparate	50
4.2.5.1. Ergebnisse der Ganglängenmessung	52
4.2.5.2. Ergebnisse der Messungen an den Messpunkten MP1-3	54
4.2.5.3. Ergebnisse der Zählung der Abzweigungen 1. Ordnung	58
4.2.5.4. Ergebnisse der Zählung der Abzweigungen 2. Ordnung	60
4.2.5.5. Statistik zu den Einflussgrößen Alter und metabolisches Körpergewicht	63
4.2.6. Ergebnisse der Untersuchung auf das Vorliegen eines Ductus pancreaticus	63

4.2.7. Ergebnisse der Untersuchung auf das Vorliegen von Extravasaten	65
4.2.8. Ergebnisse der zytologischen Untersuchung	66
4.2.9. Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchung	69
4.2.9.1. Canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum	69
4.2.9.2. Canine pankreatische Elastase (cE1) im Kot	72
5. DISKUSSION	75
5.1. Patientenauswahl und Verifizierung der Diagnose	75
5.2. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen	76
5.3. Ergebnisse der makroskopischen Beurteilung von Pankreas und Papillen	77
5.4. Ergebnisse der korrosionsanatomischen Untersuchungen	79
5.4.1. Technik	79
5.4.2. Übertragbarkeit auf Untersuchungen am lebenden Hund	80
5.5. Ergebnisse der zytologischen Untersuchung	82
5.5.1. Methodik	82
5.5.2. Zytologische Ergebnisse	83
5.5.3. Klinische Anwendbarkeit der Methode beim Hund	84
5.6. Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchungen	84
5.6.1. Diagnostische Wertigkeit von cTLI im Blutserum als Parameter zur Pankreasfunktionsdiagnostik	85
5.6.2. Diagnostische Wertigkeit von cE1 im Kot als Parameter zur Pankreasfunktionsdiagnostik	87
5.7. Schlussbetrachtung	88
6. ZUSAMMENFASSUNG	90
7. LITERATUR	94
8. ANHANG	112
9. DANKSAGUNG	142

1. EINLEITUNG

Über das Ausführungsgangsystem des Hundepankreas liegen nur wenige anatomische Studien vor. Sie beschäftigen sich mit Verlauf und Mündung der beiden Äste des Hauptganges, Ramus dexter und Ramus sinister des Ductus pancreaticus accessorius (TIEDEMANN, 1818; HESS, 1907; NIELSEN und BISHOP, 1954; ACKERKNECHT, 1974; SCHUMMER und VOLLMERHAUS, 1987a; 1987b). Angaben über Lage, Anzahl und Verästelungsgrad der nachgeordneten Abzweigungen fehlen.

Die endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) ermöglicht durch die Kombination zweier bildgebender Techniken, Endoskopie und röntgenologische Durchleuchtung, die Darstellung des Pankreasgangsystems zu diagnostischen Zwecken. Sie ist mittlerweile die „Goldstandarduntersuchung“ bei Pankreaserkrankungen des Menschen (MCCUNE et al., 1968; SIVAK, 1998). Das Verfahren wurde sowohl aus Forschungszwecken (FALKENSTEIN et al., 1974; BIRON und BROWN, 1978; SATAKE et al., 1980; KANO et al., 1984; KAMANO et al., 1988; SATO, 1991; KAMANO et al., 1991; MARKS et al., 1998; SPILLMANN et al., 2005a; PFAU et al., 2006) als auch zur Diagnostik (SPILLMANN et al., 2005b) bereits bei Hunden angewendet. Um es bei dieser Tierart als Standarduntersuchung bei Veränderungen der Bauchspeicheldrüse zu etablieren, sind unter anderem umfangreiche Daten zur Anatomie des Ausführungsganges des gesunden und des erkrankten kaninen Pankreas zu erarbeiten, was Teil der vorliegenden Arbeit ist.

Eine sinnvolle Ergänzung der ERCP stellt die beim Menschen im Rahmen der Untersuchung häufig entnommene zytologische Probe aus dem Pankreasgangsystem dar. Die Kombination dieser Verfahren bringt vor allem Vorteile für die Diagnostik maligner Erkrankungen (HATFIELD et al., 1976; LOGRONO et al., 2000).

Angaben zur Zytologie des Ausführungsgangsystems des Hundepankreas beziehen sich auf perkutan entnommene Proben, die Gangepithel aus unterschiedlichen Abschnitten enthalten (ANDREASEN, 2001). Über die transpapilläre Entnahme liegt nur eine experimentelle Studie vor, die ein Entnahmeverfahren für den Menschen am Hund testet. Eine Auswertung der gewonnenen Zellproben hinsichtlich eventuell bestehender Pankreasveränderungen wird in dieser Arbeit nicht vorgestellt (WEIDENHILLER et al., 1975).

Um die ERCP-Untersuchung bei Hunden gegebenenfalls um die zytologische Diagnostik erweitern zu können, ist die Frage zu klären, ob die endoskopisch assistierte Entnahme zytologischer Proben aus dem Gangsystem des Hundepankreas möglich ist und ob diese Untersuchung eine diagnostische Relevanz hat.

Die Laborparameter canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum und canine pankreatische Elastase (cE1) im Kot sind in der Pankreasdiagnostik des Hundes bereits etabliert (SPILLMANN, 2002). Ihr Verhalten bei unterschiedlichen, teilweise subklinischen, Erkrankungen ist für die Niereninsuffizienz und Pankreaserkrankungen geklärt, für viele andere Erkrankungen bisher nicht (SIMPSON et al., 1992; WILLIAMS, 1987; KELLER, 1990; SPILLMANN, 1995; SPILLMANN et al., 1999; WIBERG et al., 1999a; VENTRUCCI et al., 2000; SPILLMANN et al., 2000b; WIBERG et al., 2000b). Es fehlen Studien, deren Ergebnisse die Interpretation von cTLI- und cE1-Werten bei Hunden mit anderen Erkrankungen erlauben.

1.1. Aufgabenstellung

Das Dissertationsvorhaben soll zunächst die Frage klären, ob die Erstellung von Castpräparaten des Ausführungsgangsystems des Hundepankreas möglich ist.

Sofern dies gelingt, sollen diese mittels digitaler Bildanalyse vermessen werden. Auf diese Weise können Daten zur Schaffung einer anatomischen Grundlage bezüglich der Durchführung der endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) beim Hund gewonnen werden.

Die vorliegende Untersuchung soll zudem klären, ob die transpapilläre Entnahme zytologischer Proben aus den Ductus choledochus, pancreaticus und accessorii möglich ist und ob die Untersuchung dieser Proben beim Hund eine diagnostische Relevanz hat.

Der dritte Aspekt des Dissertationsvorhabens ist die Bestimmung der Laborparameter canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum und canine pankreatische Elastase (cE1) im Kot. Es soll überprüft werden, wie sich beide Parameter bei unterschiedlichen, histologisch verifizierten Erkrankungen des exokrinen Pankreas verhalten.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1. Korrosionsanatomische Methoden

In der Anatomie kommt zur Darstellung von Hohlraumsystemen in Organen eine Vielzahl von Materialien zum Einsatz. Im einfachsten Fall kann Tinte oder verdünnte Tusche z.B. in ein Gefäß injiziert werden. Je nach Aufgabenstellung kommen jedoch über die einfache Färbung hinausgehende, unterschiedliche Methoden zur Anwendung.

Als Korrosionspräparat (Cast) wird ein Objekt bezeichnet, dessen Hohlraumsystem mit einer korrosionsbeständigen Masse (meist polymerisierende Kunststoffe) ausgefüllt und das organische Material anschließend mit einer Lauge, Säure oder speziellen Mazerationslösung entfernt wird. Als Ergebnis der Mazeration liegt dann das Ausgusspräparat vor (ROMEIS, 1989).

Erste Berichte über anatomische Forschung an Korrosionspräparaten stammen aus dem neunzehnten Jahrhundert des letzten Jahrtausends. Genannt sei hier der Wiener Anatom Hyrtl, der auf der Suche nach einer geeigneten Injektionsmasse Mastixfirnis mit „Jungfernwachs“ und einem Farbstoff (Zinnober, Kobalt, Chromgelb oder anderen) vermischte. Die Masse konnte nur in erhitztem Zustand und in erhitzte Organe appliziert werden, da sie beim Erkalten rasch aushärtete (HYRTL, 1873). Diesem und anderen Nachteilen konnte erst SCHUMMER (1935) begegnen, nachdem er in Vertretern der chemischen Industrie Partner zur Entwicklung des geeigneten Stoffes gefunden hatte: 1935 führte er das Plastoid in die Korrosionsanatomie ein. Hierbei handelte es sich um eine polymerisierte Vinylverbindung, die im monomeren Zustand als Flüssigkeit vorlag. Sie war aufgrund ihrer Materialeigenschaften ideal zur Herstellung von Korrosionspräparaten geeignet. Sechzig Jahre später wurde die Herstellung des Plastoids eingestellt (HEGNER, 1996). Heutzutage stehen zahlreiche dünnflüssige Monomere wie Butylbutyrat, Epoxidharze, Mercox, Methylmethacrylat, Microfil, Technovit, Polyesterharze und Polyvinylchlorid zur Verfügung. Mit Technovit sind Studien über Gefäßverläufe z.B. am Rinderherz durchgeführt worden (SCHOLL, 2000). Andere Materialien erlauben zum Teil sogar die rasterelektronenmikroskopische Auswertung der Casts (LAMETSCHWANDTNER et al., 1984). Zahlreiche Arbeiten, die mit dieser Technik durchgeführt wurden, geben Aufschluss über die anatomischen Verhältnisse in Kapillargebieten, wie zum Beispiel im Uterus verschiedenster Tierarten (LEISER und DANTZER, 1994; DANTZER und LEISER, 1994; LEISER et al., 1997a; 1997b; KREBS et al., 1997a; 1997b; ABD-ELNAEIM et al., 1999).

2.2. Exokrines Pankreas des Hundes

Das Pankreas zählt zu den Anhangsdrüsen des Darmes. Es enthält neben einem exokrinen Anteil, der Bildungs-, Speicher- und Sekretionsort von verschiedenen, für die Verdauung wichtigen Substanzen ist, auch einen endokrinen Teil, den Inselapparat. Hier werden Hormone, im Wesentlichen Insulin und Glucagon, direkt ins Blut abgeben. Da das exokrine Pankreas Gegenstand der vorliegenden Studie ist, wird auf Aufbau und Funktion des Inselapparates im Folgenden nicht eingegangen.

2.2.1. Anatomie

Das Pankreas liegt bei allen Tieren in unmittelbarer Nachbarschaft zu Magen, Leber und Duodenum zwischen den beiden Serosalamellen des großen Netzes bzw. des Mesoduodenum eingeschoben. Beim Hund ist das Organ in Form einer U-förmigen Schleife angeordnet. Der Scheitelpunkt, das Corpus pancreatis, liegt der Pars cranialis duodeni eng an. Vom Corpus zieht nach rechts der längere Lobus pancreatis dexter (Duodenalschenkel) mit der Pars descendens duodeni bis zur Flexura duodeni caudalis. Der kürzere Lobus pancreatis sinister (Milz- oder Magenschenkel) begleitet den Pylorusteil des Magens in Richtung der linken Niere. Das relative Gewicht der Bauchspeicheldrüse schwankt zwischen 0,135 % und 0,356 % des Körpergewichtes (SCHUMMER und VOLLMERHAUS, 1987a; 1987b). Der exokrine Teil der Bauchspeicheldrüse ist eine tubuloazinös zusammengesetzte, seröse Drüse. Die Zellen der Endstücke sind in Form von Azini angelegt und mehrere dieser Azini durch Bindegewebe zusammengefasst. Die lockere bindegewebige Septierung gibt dem Organ seine typische Läppchenstruktur (LIEBICH, 1993).

Die Blutversorgung des Pankreas erfolgt für den rechten und linken Lobus jeweils getrennt aus den der Aorta abdominalis entspringenden Stammgefäßen. In den Magenschenkel gelangt Blut über die aus der A. coeliaca abzweigende A. lienalis, in den cranialen Duodenalschenkel über die A. hepatica und in den caudalen Anteil über die A. mesenterialis cranialis. Der venöse Abfluss aus dem Magenschenkel ist über die V. lienalis und aus dem Duodenalschenkel über die V. gastroduodenalis caudalis direkt in die V. portae gegeben. Zusätzlich besteht eine venöse Verbindung als V. pancreaticoduodenalis vom caudalen Duodenalschenkel in die Pfortader.

Aus dem Pankreas treten Lymphgefäße in die Lnn. pancreaticoduodenales, hepatici, lienales und jejunales.

Äste des N. vagus (parasympathisch) fördern die Sekretion, solche des N. sympathicus hemmen sie (SCHUMMER und VOLLMERHAUS, 1987b).

2.2.2. Anatomie des Ausführungsgangsystems

Der Hauptausführungsgang des Hundepankreas ist der Ductus pancreaticus accessorius. Der im Lobus pancreatis dexter verlaufende Teil wird als Ramus dexter, jener im Lobus pancreatis sinister liegende als Ramus sinister bezeichnet. Der Ductus pancreaticus kann fehlen (SCHUMMER und VOLLMERHAUS, 1987a; 1987b). Untersuchungen über die vergleichende Anatomie von Mensch und Säugetieren beschäftigten sich unter anderem auch mit den Verschiedenheiten des Ausführungsganges der Bauchspeicheldrüse. So hielt TIEDEMANN (1818) das Vorliegen eines einzigen Ausführungsganges, der caudal des Gallenganges in das Duodenum mündet, bei Hunden für die Normvariante. Er beobachtete allerdings zuweilen auch zwei Gänge, von denen einer mit dem Gallengang und der andere caudal ins Duodenum eintritt.

„Das Hundepankreas besitzt für gewöhnlich drei Ausführungsgänge, 1. den Hauptgang, der aus zwei starken Ästen entsteht, und das ‚Hauptkanalsystem‘ des Pankreas darstellt, 2. den Nebengang, welcher weiter aufwärts mit dem Ductus choledochus zusammen mündet, und 3. einen ‚mittleren‘, zwischen beiden mündenden ziemlich starken Gang. Gang 2 und 3 kommunizieren sehr häufig mit dem Hauptkanalsystem. – Mitunter entspringt aus der Pars descendens noch ein vierter Gang. – Variationen in Zahl, Weite, Anordnung der Gänge sind häufig.“ So das Fazit von HESS (1907), nachdem er eine nicht genannte Anzahl von „normalen“ Hundepankreata auf ihr Ausführungsgangsystem hin untersucht hatte. Er injizierte eine röntgendichte Substanz (Bromipin) über die Duodenalpapillen und fertigte dann Röntgenbilder des Präparates an.

Mit ähnlicher Technik, der Injektion der röntgendichten Substanz Ethyl-Iodophenylundecylate, untersuchten NIELSEN und BISHOP (1954) 50 Hundepankreata. Sie fanden fünf verschiedene Typen des Ausführungsgangsystems:

Typ 1 (46 %): zwei Hauptgänge, einer aus jedem Schenkel, die in Form eines Y im Pankreaskörper zusammenkommen. Der untere Teil des Y mündet in der Papilla duodeni minor. Ein zusätzlicher Gang entspringt im linken

Pankreasschenkel und mündet im Duodenum in oder in der Nähe der Papilla duodeni maior.

Typ 2 (22 %): grundsätzliche Gegebenheiten wie bei Typ 1. Ausnahme: eine aus dem rechten Schenkel entspringende Anastomose, die den linken Hauptgang kreuzt und in oder in der Nähe der Papilla duodeni maior mündet.

Typ 3 (16 %): ein Hauptgang aus jedem Schenkel, der jeweils in der diesem Schenkel entfernteren Papille mündet: der Hauptgang des linken Schenkels mündet in der Papilla duodeni minor, der Hauptgang des rechten Schenkels in der Papilla duodeni maior. Zusätzlich besteht eine sehr feine Anastomose zwischen beiden Gängen.

Typ 4 (8 %): Y-Formation der beiden Hauptgänge mit Mündung in der Papilla duodeni minor, ohne zusätzlichen Ausführungsgang, teilweise mit intrapankreatischer Anastomose der beiden Hauptgänge.

Typ 5 (8 %): drei Öffnungen ins Duodenum. Kombination aus den Typen 1 und 2 mit Öffnung des aus dem rechten Schenkel entspringenden zusätzlichen Ganges in oder in der Nähe der Papilla duodeni maior, des aus dem linken Schenkel entspringenden zusätzlichen Ganges cranial davon (3/50).

oder: der aus dem rechten Schenkel entspringende zusätzliche Gang mündet caudal, der aus dem linken Schenkel entspringende zusätzliche Gang cranial der Papilla duodeni minor (1/50).

Bei 84 % der untersuchten Hunde lagen demzufolge zwei, bei 8 % einer und bei 8 % drei Ausführungsgänge des Pankreasgangsystems in das Duodenum vor.

Der Abstand zwischen Pylorussphinkter und Papilla duodeni maior betrug durchschnittlich 4,8 cm (3,0-7,0). Die Papilla minor findet sich kaudal der Papilla maior. Sofern eine Papilla accessoria angelegt ist, liegt sie zwischen diesen beiden. ACKERKNECHT (1974) beschreibt einen oder zwei Gänge, von denen einer dicht am, der andere 3-5 cm entfernt vom Gallengang in das Duodenum tritt. Andere Anatomen sprechen von einem oder zwei Ausführungsgängen, ausnahmsweise können drei bis fünf vorkommen (SCHUMMER und VOLLMERHAUS, 1987a; 1987b).

Beim Menschen erfolgten Studien zur Anatomie des Ausführungsgangsystems neben der Zuhilfenahme der Röntgentechnik (SIGFUSSON et al., 1983) unter anderem auch an Castpräparaten nach Injektion von Vinylacetat (BERMAN et al., 1960). Ebenso wurden

Studien an Präparaten ohne Injektionen in die Ausführungsgänge durchgeführt (GLASER, 1984).

2.2.3. Funktion

Die Aufgabe des exokrinen Pankreas liegt in der Synthese, Speicherung und Sekretion von Verdauungsenzymen, Chlorid-Ionen, Bicarbonat, einem Cobalamin-Intrinsic Faktor und bakterioziden Peptiden. Bildungsort der Verdauungsenzyme ist der Golgi-Apparat der Azinuszellen, die Speicherung als inaktive Zymogengranula erfolgt im luminalen Bereich dieser Zellen. Zu den Verdauungsenzymen zählen Proteasen (z.B. Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Carboxypeptidasen), Kohlenhydrat-spaltende Amylase und lipolytische Enzyme (z.B. Lipase, Phospholipasen). Mit Freisetzung ins Darmlumen aktiviert das Schlüsselenzym Trypsin sich selbst und die anderen Pankreasdigestionsenzyme.

Vor Selbstverdauung ist das Pankreas durch verschiedene Sicherungssysteme geschützt:

Der basische pH-Wert und eine sehr geringe Kalziumkonzentration in den Azini verhindern eine Autoaktivierung der Enzyme. Die Verdauungsenzyme werden in Form von inaktiven Proenzymen im Lumen des endoplasmatischen Retikulums und in den Zymogengranula kompartiert und so ein Kontakt zum Zytosol und Lysosomen verhindert. Zudem werden intra- und extrapancreatisch Enzyminhibitoren (Pankreassekret-Trypsininhibitor, Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-2-Makroglobulin und Antichymotrypsin) gebildet und das Proenzym Trypsinogen durch die duodenale Enterokinase unter Abspaltung des Trypsin activation Peptide erst extrapancreatisch aktiviert (RINDERKNECHT, 1986; WILLIAMS, 1991; 1996; 2000; SIMPSON, 1993; MÜLLER und ALBRECHT, 1994; LEIDINGER, 1997a; 1997b; SIMPSON, 1998; WILLIAMS und STEINER, 2000; SPILLMANN, 2002).

2.2.4. Erkrankungen

Am exokrinen Pankreas des Hundes werden folgende Erkrankungen unterschieden: akute Pankreatitis, chronische Pankreatitis, Pankreasatrophie und Neoplasien (FREUDIGER, 1993; KRAFT, 2000). In einer retrospektiven Studie untersuchten HÄNICHEN und MINKUS (1990) die Pathologie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas bei Hund und Katze. Insgesamt gingen die Befunde von 9342 Hunden aus dem Sektionsgut der Tierpathologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, die im Zeitraum von 11 Jahren obduziert worden waren, in die Studie ein. Nosologisch bedeutsame pathologische Veränderungen am

exokrinen Pankreas lagen bei 1,7 % der Hunde vor. Eine akut-nekrotisierende Pankreatitis fand sich bei 7 ‰, eine chronische Pankreatitis, z.T. mit akutem Schub, bei 3 ‰, eine Pankreaszirrhose bei 1 ‰, eine Pankreasatrophie bei 2 ‰ und Pankreaskarzinome bei 4 ‰ der untersuchten Hunde.

Die Dissertation von DRIVER (1997) untersuchte retrospektiv die Abgangsursachen bei Hunden anhand des Sektionsgutes des Institutes für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen aus einem Zeitraum von 14 Jahren. Hier erfolgte eine grundsätzliche Einteilung in tumoröse und nicht-tumoröse Erkrankungen. Von den 11.513 untersuchten Hunden wiesen 0,7 % eine nicht-tumoröse Erkrankung am Pankreas auf, davon waren 55,8 % eine akute Pankreasnekrose, 22,1 % eine chronisch-indurierende Pankreatitis, 15,1 % eine Hypoplasie bzw. Atrophie und 7,0 % eine Pankreaszirrhose. Bei 19,6 % der in der Studie untersuchten Hunde war die Abgangsursache tumorös bedingt. Tumoren des exokrinen oder endokrinen Pankreas hatten 2 % der Tumorträger. In 92,5 % der Fälle handelte es sich hier um ein Adenokarzinom und in je 2,5 % der Fälle um Adenome, osteoplastische Sarkome und nicht klassifizierte Tumoren. Die Tumoren des endokrinen Pankreas, die in 0,3 % der untersuchten Patienten gefunden wurden, waren alle nicht näher klassifizierte Inselzelltumoren. In 31,7 % der Fälle, in denen eine Erkrankung des exokrinen Pankreas die Todesursache war, lag eine Tumorerkrankung vor.

2.2.4.1. Akute Pankreatitis

Die akute Pankreatitis kann Hunde aller Rassen und aller Altersstufen betreffen. Ein gehäuftes Auftreten findet sich allerdings bei Tieren im mittleren bis höheren Alter und es besteht eine Rassedisposition für Dackel, Zwergschnauzer, Zwergpudel und Cocker Spaniel. Bei Zwergschnauzern kann eine hereditäre Fettstoffwechselstörung zugrunde liegen. Zudem scheinen Rüden und kastrierte Hündinnen häufiger betroffen zu sein, als nicht kastrierte Hündinnen. Die Ätiologie der Erkrankung ist beim Hund multifaktoriell und bleibt im Einzelfall häufig unklar. Risikofaktoren sind Adipositas, zu fettreiche Nahrung, Hyperlipidämie, Trauma, Ischämie, schwerwiegende intestinale Infektion, Hyperadrenokortizismus und Diabetes mellitus sowie verschiedene Medikamente (MORIELLO et al., 1987; SIMPSON, 1993; COOK et al., 1993; SIMPSON et al., 1995; DRIVER, 1997; LEIDINGER, 1997b; HESS et al., 1999; STEINER, 2007). Vergiftungen mit Organophosphaten und Giften bestimmter Skorpione, die wie eine supramaximale Ceruleinstimulation wirken, können ebenfalls eine akute Pankreatitis auslösen (MARSH et

al., 1988; LIU et al., 1990; SIMPSON, 1993). Die genannten Noxen führen zur Bildung eines interstitiellen Ödems im Pankreasgewebe mit Schädigung der Azinuszellen. Hier folgt die Aktivierung und der Austritt der Pankreasenzyme in das umgebende Gewebe bzw. über die Lymphgefäße in die Blutbahn, und das Vollbild der akuten Pankreatitis entwickelt sich (RINDERKNECHT, 1986; SIMPSON, 1993; FREUDIGER, 1993).

Die akute Pankreatitis kann nach ihrer multifaktoriellen Induktion zwei unterschiedliche Verlaufsformen nehmen: während die ödematöse oder interstitielle Pankreatitis meist ohne Folgeschäden ausheilt, nimmt die akut-nekrotisierende Form häufig einen fatalen Verlauf.

Beide Formen können zu Fehlheilungen und Folgeschäden führen. Komplikationen sind die Verwachsung des Pankreas mit Nachbarorganen, die Bildung von Pseudozysten, Nekrosen oder Abszessen, sowie der Übergang in eine chronische oder chronisch-rezidivierende Pankreatitis. Die akut-nekrotisierende Form kann lokal begrenzt sein, das ganze Pankreas betreffen, Nachbarorgane mit erfassen und durch systemische Komplikationen wie Niereninsuffizienz, Hypotonie, Schock, akute pulmonale Insuffizienz und disseminierte intravasale Koagulation (DIC) zum Tod führen (MÜLLER und ALBRECHT, 1994; WILLIAMS, 2000; WILLIAMS und STEINER, 2000; COLEMAN und ROBSON, 2005).

Die klinischen Symptome der akuten Pankreatitis sind häufig unspezifisch und deuten allenfalls auf eine Erkrankung im Abdomen bzw. Gastrointestinaltrakt. Die Tiere werden mit allgemeiner Schwäche, Anorexie, Vomitus, abdominellen Schmerzen, Fieber oder Untertemperatur, teilweise hämorrhagischer Diarrhoe oder Hinweisen auf schwerwiegende Komplikationen wie Schock und Dyspnoe vorgestellt. Bei der klinischen Untersuchung fällt insbesondere das akute Abdomen auf. Hier lässt sich gegebenenfalls eine nicht abgrenzbare Weichteilmasse im cranialen Abdomen palpieren. Zudem ergeben sich Hinweise auf Dehydratation und unter Umständen liegen ein Aszites, Ikterus, Arrhythmien oder Schocksymptome vor (LEIDINGER, 1997b; HESS et al., 1998). Labordiagnostisch zeigen sich hämatologisch Leukozytose, Neutrophilie mit Linksverschiebung und Thrombozytopenie. Die häufigsten blutchemischen Veränderungen sind Hypoglykämie, Azotämie, Hyperkaliämie, Hypoalbuminämie, Hypercholesterinämie und erhöhte Leber- und Pankreasenzymaktivitäten (HESS et al., 1998).

2.2.4.2. Chronische Pankreatitis

Bei der chronischen Pankreatitis handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung der Bauchspeicheldrüse zumeist unklarer Genese. Histologisch wird zwischen der chronisch-fibrosierenden Pankreatitis mit intralobulärer Fibrose und chronisch entzündlichen Reaktionen und der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis mit wiederkehrenden Schüben lokal begrenzter, akut-nekrotisierender Entzündungen unterschieden. Bei dieser Form liegen Herde mit akuter eitriger Steatitis und Pankreasnekrose im Organ vor und Teile des Parenchyms werden durch faserreiches Bindegewebe ersetzt. Beschriebene Komplikationen der chronischen Pankreatitis sind Verwachsungen sowie die Bildung von Pseudozysten und Abszessen (HERMANN, 1999; COLEMAN und ROBSON, 2005).

Die milde Verlaufsform kann zu subklinischem Verlust der exokrinen und endokrinen Funktion des Pankreas führen, wogegen die betroffenen Tiere bei schweren Verläufen Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) wie Polyphagie und Massenstühle zeigen, sowie als Folge der endokrinen Insuffizienz einen Diabetes mellitus entwickeln können (WATSON, 2003). Die akuten Schübe der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis sind mitunter mit Symptomen der akuten Pankreatitis verbunden und klinisch nicht von ihr zu unterscheiden (WILLARD, 1998; WILLIAMS und STEINER, 2000).

2.2.4.3. Pankreasatrophie

Die Pankreasatrophie tritt bei Hunden jeden Alters und aller Rassen auf. Deutlich gehäuft erkranken allerdings Deutsche Schäferhunde und Collies im Alter von 2-5 Jahren. Für diese Rassen ist ein autosomal rezessiver Erbgang mit vermutlich polygenen Erbeigenschaften nachgewiesen (WESTERMARCK, 1980; WESTERMARCK et al., 1989; SPILLMANN, 1995; WIBERG, 2004).

WIBERG et al. (1999b) konnten zeigen, dass die Erkrankung das Endstadium einer lymphozytären Pankreatitis ist. Sie entsteht infolge eines Entzündungsprozesses mit deutlicher Infiltration von CD3-positiven T-Lymphozyten im Grenzgebiet zwischen unauffälligem und atrophiertem Drüsenparenchym. Der Nachweis von B-Lymphozyten im Entzündungsprozess und pankreasspezifischen Antikörpern im Blutserum einiger betroffener Hunde weist auf die Mitbeteiligung humoraler Entzündungsprozesse hin. Wegen der Heredität der Erkrankung und der lymphozytären Entzündung besteht die Annahme, dass die Pankreasatrophie des Hundes eine Autoimmunerkrankung darstellt (WIBERG et al., 1999b; WIBERG et al., 2000a).

Je nach Stadium der Erkrankung kann ein teilweiser oder vollständiger Verlust des Pankreasparenchyms vorliegen, wobei das endokrine Pankreas nicht mit betroffen ist. Der Grad des Verlustes bedingt die Ausprägung der klinischen Symptome, die der Exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) entsprechen. Beim Vollbild findet sich die Symptomtrias Polyphagie, grauer oder ockerfarbener bis gelber Massenkot und Gewichtsverlust. Zudem zeigen manche Tiere Koprophagie und Allotriophagie. Neben zumeist ungestörtem Allgemeinbefinden können sich Phasen mit rezidivierenden Abdominalschmerzen, Vomitus, Borborygmus, Flatulenz und Bradykardie einstellen. Folgeerscheinungen der lang anhaltenden Malassimilation sind Haut- und Fellveränderungen, eine leichte Anämie und zunehmende Abmagerung (SPILLMANN, 1995; 2002; LEIDINGER, 1997a; WIBERG und WESTERMARCK, 2002; WIBERG, 2004).

2.2.4.4. Neoplasien

Primäre Tumoren des exokrinen Pankreas sind sehr selten, sie finden sich überwiegend im Pankreaskörper. Neben den meist solitären Adenomen treten duktale (vom Gangepithel ausgehende), azinäre (von den Azinuszellen ausgehende) und intraduktale papilläre (vom Epithel der großen Ausführungsgänge ausgehende) Karzinome auf. Tumoren finden sich eher bei Hunden mittleren und höheren Alters. Für den Boxer besteht eine Rassedisposition, für den Springer-Spaniel wird sie vermutet (HÄNICHEN und MINKUS, 1990; DRIVER, 1997). Während die Adenome meist symptomlos vorliegen und nicht immer von einer nodulären Hyperplasie bzw. Regeneratknoten unterschieden werden (JUBB, 1991), neigen die Karzinome zu infiltrativem Wachstum und Metastasierung. Diese erfolgt portogen in die Leber, lymphogen in die regionären Lymphknoten und als Implantationsmetastasen in die Bauchhöhle. Je nach Ausbreitung des Wachstums und Metastasierungsort zeigen die betroffenen Tiere Vomitus, Diarrhoe, Anorexie, Ikterus, respiratorische Symptome, Aszites und allgemeine Symptome einer Tumorse (FREUDIGER, 1993; HERMANNNS, 1999; NEUMANN und GESSLER, 1999). Bei Mitbeteiligung der enzymproduzierenden Azinuszellen treten Symptome einer akuten Pankreatitis auf. Die Diagnose kann dadurch erschwert sein, sodass das histologische Bild dem der akut-nekrotisierenden Pankreatitis ähnelt (HERMANNNS, 1999).

2.3. Diagnostische Methoden

Da die klinischen Symptome von Erkrankungen des exokrinen Pankreas unspezifisch sind und es keine pathognostischen klinischen Veränderungen gibt, haben die weiterführenden Untersuchungen eine große Bedeutung.

Als bildgebende Verfahren seien hier Röntgen, Sonographie und Endosonographie, Computertomographie und endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie genannt. Auf deren diagnostische Wertigkeit wird im Kapitel 2.3.2. eingegangen.

Eine Vielzahl labordiagnostischer Parameter steht zur Verfügung. Mit ihrer Hilfe sollen folgende Probleme geklärt werden:

- Nachweis entzündlicher Prozesse im Pankreas und Beurteilung ihres Schweregrades
- Früherkennung sich entwickelnder oder bestehender systemischer Komplikationen
- Einschätzung der exokrinen Funktion des Pankreas
- Beurteilung der Prognose
- Festlegung der Intensität therapeutischer Maßnahmen und ihre Erfolgskontrolle

Die Aktivitäten und Konzentrationen zahlreicher pankreasassoziierter Enzyme (Amylase und Lipase, cTLI, cPLI, cE1) und Serumpeptide bzw. -proteine (u.a. kanines-Makroglobulin, α_1 -Proteaseinhibitor-Trypsin-Komplex, trypsinogen activation peptid, C-reaktives Protein) wurden hinsichtlich ihrer diagnostisch-prognostischen Bedeutung bei akuter Pankreatitis untersucht. Zur Diagnostik eignen sich nur einige dieser Parameter.

Im Rahmen der Diagnostik chronischer Pankreaserkrankungen können cTLI und cPLI im Blutserum bestimmt sowie im Kot verschiedene Messungen zur Verdaulichkeit, die Bestimmung der fäkalen Chymotrypsinaktivität, der caninen fäkalen pankreatischen Elastase (cE1) sowie Pankreasfunktionstests durchgeführt werden (SPILLMANN, 2003).

In der Humanmedizin werden die im Rahmen einer ERCP aus dem hepatopankreatischen Gangsystem entnommenen Zellproben zytologisch untersucht. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden cTLI im Blut und cE1 im Kot bestimmt sowie erstmalig in der Veterinärmedizin Zytologien aus Galle- und Pankreasgängen entnommen. Aus diesem Grund werden im Folgenden diese Untersuchungen näher vorgestellt.

2.3.1. Ausgewählte labordiagnostische Untersuchungen

2.3.1.1. Trypsin-like immunoreactivity

Trypsinogen ist ein Enzym, das im Pankreas gebildet, glomerulär filtriert und teilweise tubulär rückresorbiert wird (BORGSTROM, 1981). Da es beim Hund pankreasspezifisch ist, eignet es sich zur labordiagnostischen Untersuchung des Organs.

Zum Nachweis stehen ein Radioimmunoassay (RIA) und ein Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) zur Verfügung. Im Vergleich der beiden Testverfahren zeigt sich, dass unter Verwendung des RIA eine deutlichere Differenzierbarkeit von Hunden mit exokriner Pankreasinsuffizienz (EPI) zu Patienten mit chronischen Enteropathien möglich ist (SPILLMANN et al., 1999).

Von der Diagnose EPI ist auszugehen, wenn der TLI-Wert nach 12 stündiger Nüchternphase $< 2,5 \mu\text{g/l}$ liegt und die typische klinische Symptomatik besteht (WILLIAMS und BATT, 1983; 1988; WILLIAMS, 1987; SPILLMANN, 1995; WIBERG et al., 1999a). Tiere mit klinisch inapparenter, subklinischer EPI können wiederholt TLI-Werte im fraglichen Bereich ($2,5\text{-}5,0 \mu\text{g/l}$) aufweisen (WIBERG et al., 1999a).

Zu einem Anstieg des TLI-Werts im Serum über den oberen Referenzwert von $35 \mu\text{g/l}$ kann es bei Pankreatitis und selbst leicht eingeschränkter Nierenfunktion kommen (SIMPSON et al., 1992; BORGSTROM und OHLSSON, 1980; SIMPSON et al., 1989; 1995; ARCHER et al., 1997). Die von WILLIAMS und BATT (1988) ermittelten Sensitivität und Spezifität von jeweils 100 % für den Nachweis einer EPI ist insofern anzuzweifeln, als dass mitunter bei bestehender EPI falsch normale Werte gemessen werden können. Dies ist der Fall bei Verlegung der Ausführungsgänge des Pankreas, angeborenem Mangel an Enterokinasen, Mangel an Pankreasenzymen außer Trypsinogen und einer EPI infolge einer rezidivierenden Pankreatitis (WILLIAMS, 1987). Zudem kann der TLI-Wert durch eine akute Pankreatitis bei einem an EPI erkrankten Hund in den Referenzbereich steigen (KELLER, 1990; WATSON, 2003). Vorsicht ist auch bei der Interpretation eines normalen TLI Befundes eines Hundes mit klinischem Verdacht auf eine exokrine Pankreasfunktionsstörung und eingeschränkter Nierenfunktion geboten (SIMPSON et al., 1992).

2.3.1.2. Canine pankreatische Elastase

Bei der caninen pankreatischen Elastase 1 (cE1) handelt es sich um eine Endoprotease, die ausschließlich in den Azinuszellen des exokrinen Pankreas gebildet wird. Das Enzym besitzt

eine hohe intestinale Stabilität, es wird von körpereigenen und mikrobiellen Proteasen nicht abgebaut (LIPPS, 1996; SPILLMANN, 2002).

Sein Nachweis im Kot erfolgt mit Hilfe eines speziesspezifischen Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), der keine Kreuzreaktionen mit der humanen, bovinen oder porcinen pankreatischen Elastase aufweist (SPILLMANN et al., 2001).

Der Parameter hat einen negativen prädiktiven Wert von 100 % für die klinische exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI), die somit bei cE1-Werten $> 20 \mu\text{g/g}$ sicher ausgeschlossen werden kann. Werte $< 20 \mu\text{g/g}$ sind verdächtig für das Vorliegen einer EPI, können aber auch bei gesunden Hunden auftreten. Die Untersuchung sollte bei verdächtigen Tieren wiederholt werden. Das Ergebnis wird beeinflusst durch eine ungleichmäßige Verteilung des Enzyms im Kot, weshalb die Probenentnahme aus mehreren Lokalisationen einer Defäkation erfolgen und dann eine Homogenisierung der Probe vorgenommen werden sollte (SPILLMANN et al., 2000b; SPILLMANN, 2002).

In einer Studie zum Nachweis einer subklinischen exokrinen Pankreasinsuffizienz (SEPI) mittels cE1 zeigte sich, dass der diagnostische Wert des Parameters als zufrieden stellend eingeschätzt werden kann, der praktische Wert zur Diagnostik und Screening-Untersuchung allerdings fraglich ist. Gründe hierfür sind deutliche tägliche Schwankungen der Enzymmenge im Kot und sich überlappende Ergebnisse der Hunde mit SEPI und gesunden Hunden (WIBERG et al., 2000b).

Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, dass Patienten mit einer urämischen Pankreatopathie signifikant niedrigere fäkale Elastasewerte aufweisen als gesunde Probanden. Der Befund wird als urämisch bedingte Funktionsstörung des Organs gewertet (VENTRUCCI et al., 2000). Ob dieser Pathomechanismus auf den Hund übertragbar ist, ist unklar.

2.3.1.3. Zytologie

Mensch

Kurz nach Einführung der endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) zur Pankreasdiagnostik in der Humanmedizin wurde begonnen, im Rahmen dieser Untersuchung zytologische Proben aus dem Gallen- und Pankreasgangsystem zu gewinnen. SHIDA et al. (1978) verglichen Daten aus neun Jahren zytologischer Diagnostik aus Proben, die nach ERCP und Gabe von Pancreozymin oder Secretin entnommen wurden, im Hinblick auf die beste von drei verschiedenen Gewinnungsmethoden. Im Vergleich erbrachte die

Spülmethode die besten Ergebnisse. Hier erfolgte die Probengewinnung durch Spülung des jeweiligen Ganges mit 10-20 ml physiologischer Natriumchlorid-Lösung. Auf diese Weise konnten 72,2 % der vorliegenden Pankreaskarzinome und 66,7 % der Karzinome des Gallenganges zytologisch diagnostiziert werden.

In einer anderen Studie war es durch die Kombination von ERCP und zytologischer Untersuchung des nach Stimulation mit Secretin aspirierten Pankreassekretes möglich, bei 24 der 26 (92 %) Patienten mit Pankreaskarzinom eine Diagnose zu stellen. Bei acht untersuchten Patienten mit Pankreatitis deuteten weder die ERCP- noch die zytologischen Befunde auf ein malignes Geschehen hin (HATFIELD et al., 1976).

Über die Probenentnahme mittels Bürstenzytologie aus dem Hauptgang des Pankreas wurde erstmals 1978 berichtet. Zytologien von Bürstenproben und nach Secretin-Stimulation gewonnene Sekretproben bringen bessere Ergebnisse als Spülproben des Hauptganges (KASUGAI et al., 1978). Bürstenzytologien aus dem Bereich der Papille und dem distalen Gallen- und Pankreasgang gewannen zunehmend an Bedeutung. Die erhobenen Daten sind in zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben (HUNT und BLUMGART, 1982; AABAKKEN et al., 1986; FOUTCH et al., 1989; SAWADA et al., 1989; VENU et al., 1990; RUPP et al., 1990; SCUDERA et al., 1990; KURZAWINSKI et al., 1992; FERRARI et al., 1994; STEWART et al., 1997; JHALA und JHALA, 2003; UCHIDA et al., 2007). Mit Einführung der endoskopischen Ultraschall-gestützten Feinnadelaspiration konnte die Aussagekraft von zytologischen Proben aus dem Pankreas noch gesteigert werden (WAKATSUKI et al., 2005; AL-HADDAD et al., 2007).

In einer Studie an 108 Patienten mit Strikturen im hepatopankreatischen Gangsystem wurden Genauigkeit und morphologische Aspekte von Bürstenzytologien aus Pankreas- und Gallengang untersucht. Anhand definierter zytologischer Kriterien erfolgte eine Klassifizierung der Befunde:

1. benignes Zellbild
2. Metaplasie
3. reaktive Veränderungen
4. leichtgradige Dysplasie
5. hochgradige Dysplasie
6. Adenokarzinom

Die diagnostische Sensitivität für ein Karzinom lag in dieser Studie bei 44 %, die Spezifität bei 98 %. Die Sensitivität für ein Cholangiokarzinom war höher als für ein Pankreaskarzinom. Eine Erklärung hierfür könnte in der schlechteren Erreichbarkeit von Veränderungen im Pankreas liegen (LAYFIELD et al., 1995). In einer Studie von VANDERVOORT et al. (1999) lag die Sensitivität der biliären Zytologie bei 50 %, die der Zytologien aus dem Pankreasgang bei 58 %. Die geringe Sensitivität der Methode wird durch technische Schwierigkeiten, Fibrosierung, Ulzeration oder Epithelisierung von malignen Läsionen und gute Tumordifferenzierung erklärt (LAYFIELD et al., 1995). KOCJAN und SMITH (1997) führen als Ursachen geringes Probenvolumen, mangelnde diagnostische Kriterien für die Abgrenzung Dysplasie und Karzinom sowie Schwierigkeiten bei der Erkennung spezieller Tumortypen und ein Unterschätzen der Signifikanz des Ausstrichhintergrunds auf. MCGUIRE et al. (1996) kommen zu dem Schluss, dass die Ausbeute von Bürstenzytologien aus dem Pankreas von der Lokalisation der Strikturen innerhalb des Organs abhängt. Da beim Menschen im Bereich des Durchtritts in das Duodenum eine gemeinsame Ampulle besteht, kann die Ausbeute durch eine zusätzliche Probe aus dem Gallengang verbessert werden. LOGRONO et al. (2000) ermittelten bei 183 Proben aus dem hepatopankreatischen Gangsystem eine Sensitivität von 48 %, eine Spezifität von 98 %, die Genauigkeit mit 79 %, sowie positiven und negativen prädiktiven Wert für Karzinome von 92 % und 76 %. Als häufigste Ursachen für falsch negative Ergebnisse werden Probenfehler (67 %), Fehler bei der Interpretation (17 %) und technische Fehler (17 %) aufgeführt.

Hund

Beim Hund ist das Deckepithel im Pankreasgangsystem an der Papille zylindrisch, in den Ductus zylindrisch und nur ausnahmsweise kubisch und in den Ductuli teils zylindrisch, teils kubisch. Teilweise liegt ein mehrreihiges Deckepithel vor. In 24 der von BRUNNER und WARICH-EITEL (1994) untersuchten 53 Hundepankreaten lag eine PAS-negative apikale Zytoplasmaprotusion unterschiedlicher Höhe vor. Zahlreiche Deckepithelien wiesen auffallend große Kerne auf, die teilweise lockern-artig waren. In der dicken periductalen Bindegewebsmanschette fanden sich mäßig viele periductale Drüsen, zudem ganz vereinzelt „Helle Zellen“ im Deckepithel der Papille sowie im Gangepithel von Ductus und Ductulus (< 0,5 % der Deckzellen). Becherzellen waren in einer mittleren Häufigkeit von 0,6 Becherzellen pro 100 Deckzellen in der Papille nachweisbar. Im Epithel der Ductus und Ductuli lagen keine Becherzellen. Produziert wurden PAS-positive Mucoïdgranula, die bei einer

histologischen Untersuchung von 53 Hundepankreata im Bereich von Papille, Ductus und Ductulus in gering- bis mittelgradiger Intensität nachweisbar waren. Am häufigsten fand sich Schleim an den Papillen, seltener in den Ductuli. Rundzellen lagen in lockerer Verteilung in der Papillenschleimhaut regelmäßig, in den Ductus und Ductuli nur ausnahmsweise vor. Einige Tiere wiesen kleine Lymphfollikel in der Papille auf.

Arbeiten zur Zytologie des Hundpankreas befassen sich mit Zellen, die via perkutaner oder intraoperativer Feinnadelaspiration aus dem Parenchym entnommen wurden. Die in diesen Proben enthaltenen Duct-Epithelien stammen aus unterschiedlichen Abschnitten des Ausführungsgangsystems: aus den zentroazinären Abschnitten, den Ductus intercalares, interlobulares, intralobulares und dem Hauptgang. Die Epithelien größerer Gänge liegen typischerweise im zweidimensionalen Monolayer vor. Die Zellen sind cuboidal bis zylindrisch und enthalten runde und gleichgroße Nuclei mit feinem Chromatin. Vereinzelt finden sich Becherzellen. Bei normalem Pankreas überwiegt die Anzahl der Azinuszellen die der Ductzellen in der mittels Feinnadelaspiration entnommenen Probe deutlich. Die Unterscheidung normaler von reaktiven Zellen, die bei akuter oder chronischer Pankreatitis vorkommen können, ist häufig schwierig bis unmöglich. Atypien im Sinne einer reaktiven Veränderung bei Pankreatitis sind: erhöhte Zell- und Kerngröße, milde Zunahme der Basophilie des Zytoplasmas und vereinzelt prominente Nukleoli. Zu berücksichtigen ist auch die Anzahl der Neutrophilen in den gewonnenen Zellclustern und im Hintergrund.

Gut differenzierte, vom Ductepithel ausgehende Karzinome können mitunter schwer von Hyperplasien und sekundären entzündlichen Atypien zu unterscheiden sein. Die übrigen Karzinome sind anhand der typischen Malignitätsanzeichen ihrer Zellen leicht zu erkennen: viele maligne Zellen liegen in großen Zellverbänden. Es finden sich Anisozytose, Pleomorphismus, vergrößerte Nuklei mit prominenten Nukleoli. Das Kern/Plasmaverhältnis ist in der Regel vergrößert (ANDREASEN et al., 2001; BJORNEBY und KARI, 2002).

Zytologische Untersuchungen des mittels Katheter über die Papille entnommenen Pankreassekretes führten WEIDENHILLER et al. (1975) experimentell am Hund durch. Sie entwickelten eine Methode zum direkten Pankreasabstrich in Kombination mit selektiver Sekretabsaugung von der Papille. Zu diesem Zweck wurde ein Forgarty-Katheter mit aufblasbarem Ballon an seiner Spitze durch die Papille in den Hauptgang geschoben und nach Aufblasen des Ballons das Ductepithel durch Vor- und Zurückschieben des Katheters abgeschilfert. Die so gewonnenen Zellen wurden sowohl zusammen mit dem durch Sekretabgabe stimulierten Pankreassekret direkt abgesaugt, als auch direkt vom Katheter

ausgestrichen. Die Qualität dieser Ausstriche war der konventionellen Sondenzytologie überlegen und die Methode auf den Menschen übertragbar.

2.3.2. Bildgebende Verfahren

Bei der Diagnostik von Pankreaserkrankungen werden in der Humanmedizin an die bildgebenden Verfahren folgende Ansprüche gestellt:

Mit ihnen soll

- eine Organdiagnose gestellt
- die räumliche Ausdehnung der Erkrankung erfasst
- ein Beitrag zur Differentialdiagnostik und Ätiologie der Erkrankung erbracht und
- die Indikation und Durchführbarkeit eines chirurgischen Eingriffs geklärt

werden (VOGEL, 1993).

Als bildgebende Verfahren stehen Nativ- und Kontrastströntgen, Sonographie, Endosonographie, Laparoskopie, Computertomographie und endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie zur Verfügung. Die Gewichtung der einzelnen Methoden in der Veterinärmedizin wird bei der Besprechung des jeweiligen Verfahrens erörtert.

2.3.2.1. Röntgen

Da Röntgenaufnahmen des Abdomens nur Hinweise auf Veränderungen in der Pankreasregion geben, spielt das Röntgen zur Diagnostik von Pankreaserkrankungen beim Hund nur eine untergeordnete Rolle (OWENS, 1989; BURK und ACKERMANN, 1991; MALLECZEK, 1997). Bei akuter oder chronischer Pankreatitis oder bei Tumoren des exokrinen Pankreas können nachfolgende radiologische Befunde einzeln oder in Kombination auftreten. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen beziehen sich auf die Ergebnisse einer Studie von KLEINE und HORNBUCKLE (1975), sie stammen von 182 Hunden mit akuter Pankreatitis:

- erhöhte Weichteildichte und verminderter Kontrast im rechten cranialen Abdomen
(58 %)

- nach links verlagertes Antrum des Magens mit gleichzeitiger Rechtsverlagerung des proximalen Duodenum (42 %)
- starres gasgefülltes Duodenum (23 %)
- nach caudal verlagertes und gasgefülltes Colon transversum (9 %)
- deutlicher Verlust der Detailerkennbarkeit als Anzeichen einer Peritonitis
- Verkalkungen im Pankreasparenchym bei chronischer Pankreatitis
- gewellte Duodenal- oder Magenwand bei infiltrativ wachsendem Pankreastumor

(GIBBS et al., 1972; SUTER und LOWE, 1972; KLEINE und HORNBuckle, 1975; O'BRIEN, 1978; OWENS, 1989; BURK und ACKERMANN, 1991; KEALY, 1991; HESS et al., 1998).

In einer Übersichtsarbeit über Umfangsvermehrungen, die sich im Anschluss an Pankreatitiden bei Hunden und Katzen bildeten, waren die Röntgenbefunde unspezifisch: verdichtetes Weichteilgewebe im cranialen Abdomen, teilweise aufgrund dessen Verlagerung von Magen und Colon, Verlust von Detailerkennbarkeit und Nachweis einer verzögerten Magenentleerung nach Kontrastmittelgabe (COLEMAN und ROBSON, 2005).

Auch in der Humanmedizin ist das Röntgen den bildgebenden Verfahren Sonographie, Computertomographie und endoskopisch retrograder Cholangio-Pankreatikographie unterlegen, da es nur zum Nachweis von Kalkeinlagerungen und Weichteilverschattungen sowie Gasansammlungen im Darm dienen kann (KRAMANN, 1989; VOGEL, 1993; CLASSEN et al., 2004).

2.3.2.2. Sonographie

Seit 30 Jahren wird die Sonographie in der Tiermedizin angewendet und nimmt unter den bildgebenden Verfahren mittlerweile einen festen Platz ein. Mit dem Fortschritt der Technik wurde auch die sonographische Diagnostik an Tieren verfeinert.

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit der Sonographie des Pankreas von Hunden. Das Organ ist durch Orientierung an den umliegenden Strukturen aufzufinden. Der Pankreaskörper liegt direkt ventral der Portalvene, der rechte Pankreasschenkel zwischen rechter Niere, Portalvene und Duodenum descendens. In ihm können die V. und A. pancreaticoduodenale und der Ductus pancreaticus dargestellt werden. Der linke Schenkel findet sich direkt caudal der großen Krümmung des Magens und zieht bis zum kranialen Pol der

linken Niere (PEPPLER et al., 2006). Als Durchmesser beider Schenkel wird ca. 1 cm, für den Pankreaskörper ein Ausmaß von 1 x 3 cm angegeben (HOMCO, 1996).

Die Darstellung der Bauchspeicheldrüse stößt wegen ihrer Isoechogenität zum umliegenden Gewebe häufiger auf Schwierigkeiten (BURK und ACKERMANN, 1991; GERWING, 1993; LÜERSSSEN und JANTHUR, 1996; NYLAND und MATTOON, 2002; PEPPLER et al., 2006).

Pankreasveränderungen lassen sich sonographisch nur selten differenzieren. Organvergrößerungen und Flüssigkeitsansammlungen im Abdomen deuten auf einen entzündlichen Prozess hin, Zysten sind als Gebilde mit Inhalt unterschiedlicher Echogenität darstellbar und Abszesse zeigen typische sonographische Veränderungen. Tumoren des Pankreas lassen sich ohne weiterführende Untersuchungen nicht eindeutig diagnostizieren (COLEMAN und ROBSON, 2005; PEPPLER et al., 2006).

In der Humanmedizin hat sich die Endosonographie zur erweiterten Darstellung des Pankreas etabliert. Über den Oesophagus wird ein Schallkopf direkt in den Gastrointestinaltrakt gebracht und die Bauchspeicheldrüse untersucht. Auf diese Weise können Schwierigkeiten der transkutanen Sonographie, wie Behinderung durch andere Organe oder Gas im Darm, minimiert werden (DIMANGO et al., 1980; LUX et al., 1982; LUTZ et al., 1983). MORITA et al. (1998a; 1999b) führten die Endosonographie an Hunden durch und konnten zeigen, dass bei gesunden Tieren das Pankreas bis auf seine Schenkelenden gut eingesehen werden kann. Das Parenchym mit seiner Läppchenstruktur, der Pankreasgang und die Gefäße waren darstellbar. An gesunden Hunden, deren Hauptgänge ligiert wurden, war es möglich, histologisch verifizierte sonographische Befunde wie Gangerweiterungen und Parenchymveränderungen (mit Hilfe eines Graustufenhistogramms) über Endosonographie zu erheben.

2.3.2.3. Laparoskopie

Im Rahmen der Pankreasdiagnostik besteht die Indikation zur Durchführung einer Laparoskopie bei klinischen und labordiagnostischen Anzeichen einer exokrinen Pankreasinsuffizienz, rezidivierendem Abdominalschmerz sowie unklaren, widersprüchlichen Laborbefunden (SPILLMANN et al., 2000a). Die Differenzierung zwischen primären Leber- oder Pankreaserkrankungen mit sekundärer Erkrankung anderer Organe stellt eine weitere Indikation dar (TWEDT, 1999).

Als Kontraindikationen sind Narkoseunfähigkeit des Patienten, Gerinnungsstörungen, Hinweise auf septische Peritonitis, multiple Verklebungen, intraabdominelle Flüssigkeit sowie Zwerchfellhernien genannt (TWEDT, 1999; 2001).

Mit der Laparoskopie kann auf minimalinvasivem Wege eine morphologische Beurteilung des Pankreas mit einer Biopsieentnahme zur pathologisch-histologischen Untersuchung verbunden werden. Auf diese Weise werden Schweregradeinteilung und Malignitätsbeurteilung von Veränderungen möglich (TWEDT, 1999). Die Methode ist somit eine Entscheidungshilfe bei der Wahl zur konservativen oder chirurgischen Therapie.

Mögliche Komplikationen, die im Rahmen einer Laparoskopie auftreten können, sind Blutungen, Organperforationen, infektiös bedingte Peritonitiden und Unterhautemphyse. Zur Überwachung des mit einem Kapnoperitoneum versehenen und damit möglicherweise atemdeprimierten Patienten ist ein intensives Narkosemonitoring angezeigt (ADAMEK et al., 1996; TWEDT, 1999).

Bei ausreichender Erfahrung der Untersucher wird die Laparoskopie in der Humanmedizin als komplikationsloses Verfahren betrachtet (ADAMEK et al., 1996).

In der Tiermedizin wurden schwerwiegende Komplikationen nach Biopsieentnahme aus dem Pankreas beim Hund im Rahmen einer Laparoskopie oder Laparotomie bisher nicht gesehen (GEYER, 1973; GEYER und SCHÄFER, 1979; KRAFT, 1993; TWEDT, 1999; 2001; SPILLMANN et al., 2000a; SPILLMANN, 2002).

2.3.2.4. Computertomographie

Die Anwendung der Computertomographie (CT) zur Diagnostik verschiedenster Erkrankungen ist in der Tiermedizin von zunehmender Bedeutung (MAYRHOFER et al., 1995).

In einer Studie zur computertomographischen Darstellung des Hunde-Pankreas konnte RÜST (2001) zeigen, dass diese Untersuchungsmethode ein wertvolles Diagnostikum darstellt. In Abhängigkeit von der Geräteausstattung und der Erfahrung des Untersuchers und in Verbindung mit Kontrastverstärkung ist die Diagnostik von Pankreaserkrankungen mittels CT eine sinnvolle Ergänzung zum Röntgen und zur Sonographie. Grenzen sind in der Artefaktbildung durch unkontrollierte Atembewegungen und bei mageren Tieren, denen Fett zur Kontrastgabe fehlt, gegeben. Die Abgrenzung von Verwachsungen und Exsudationen ist mitunter nicht möglich. Zudem kann nicht bei allen Erkrankungen eine

Kontrastmittelapplikation erfolgen, da sich z.B. Pankreatitiden hierdurch verstärken können. Die Nachteile der Methode sind die erforderliche Narkose für das zu untersuchende Tier und der hohe finanzielle Aufwand, der mit Anschaffung und Nutzung eines CTs verbunden ist. Diese Faktoren limitieren den Einsatz in der Routinediagnostik. Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangt SPILLMANN (2002), der zudem den Einsatz der CT-Untersuchung zur Diagnostik der Pankreasatrophie wegen der zur Verfügung stehenden labordiagnostischen Methoden für nicht unbedingt indiziert hält.

2.3.2.5. Endoskopisch retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP)

Ende der 1960er Jahre kanülierten McCune et al. erstmals endoskopisch die Vatersche Papille des Menschen. Seit dieser Zeit hat sich die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) zur Goldstandarduntersuchung bei Pankreaserkrankungen des Menschen entwickelt (MCCUNE et al., 1968; SIVAK, 1998).

Über ein Seitenblickendoskop wird die Duodenalpapille aufgesucht und mit einem Katheter kanüliert. Das über den Katheter applizierte Kontrastmittel verteilt sich durch die je nach Indikation platzierte Katheterspitze im Ductus choledochus zur Leber oder über den Ductus Wirsungianus im Gangsystem der Bauchspeicheldrüse.

Die Methode erlaubt so die endoskopische Beurteilung der Duodenalpapillen und die röntgenologische Darstellung der hepatobiliären (Cholangiographie) und pankreatischen (Pankreatikographie) Gangsysteme (POTT und SCHRAMEYER, 1992) (siehe Abbildungen 1, 2).

Abbildung 1: Pankreasveränderung im ERCP beim Menschen, normal und chronische Pankreatitis (nach Pott und Schrameyer, 1992)

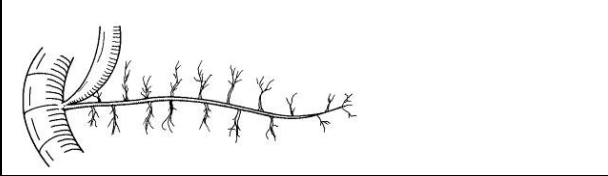
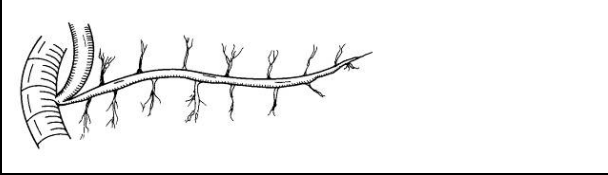
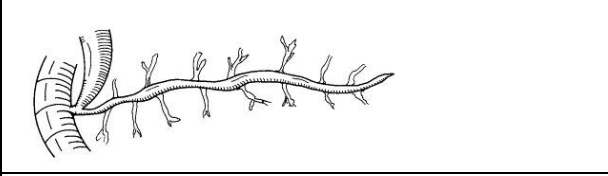
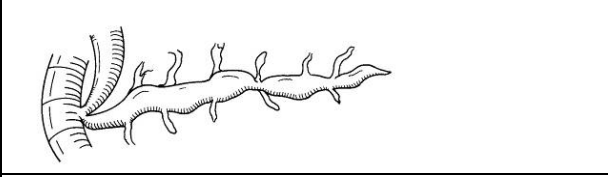
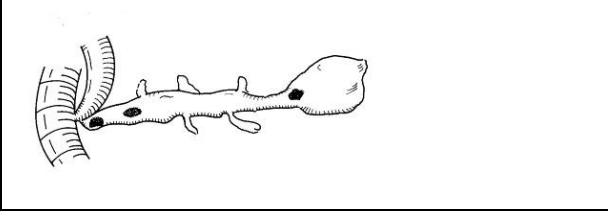
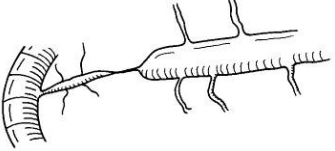
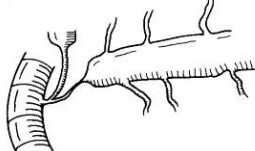
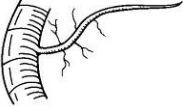
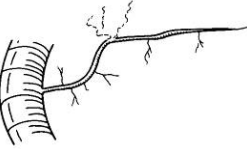
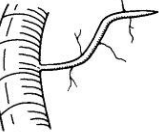
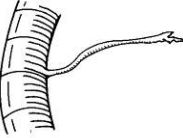
	normal
	Chronische Pankreatitis Grad I
	Grad II
	Grad III
	Grad III mit Retentionszyste und Konkrementen

Abbildung 2: Pankreasveränderung im ERCP beim Menschen, Pankreaskarzinom

(nach Pott und Schrameyer, 1992)

	<p>Stenose und prästenotische Dilatation</p>
	<p>Doppelstenose (D. Wirsungianus und D. choledochus)</p>
	<p>Langstreckige Stenose (tapering type), Verlust der Seitenäste</p>
	<p>Verlust der Seitenäste, Füllung einer Nekrose-Zone</p>
	<p>Konturabbruch</p>
	<p>Konturabbruch, in den D. Wirsungianus hineinwachsender Tumor erkennbar</p>

Durch die routinemäßige Anwendung der Methode steht ein umfangreiches Datenmaterial zur Verfügung, das auch Auskunft über die erweiterten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten wie Papillotomie zur Beseitigung von Strikturen und Steinextraktion, Papillektomie, Drainage und Einsetzen von Stents in die Gallen- und Pankreasgänge sowie die Gewinnung von Sekreten aus den genannten Gängen zur zytologischen Untersuchung gibt (CLASSEN, 1986; KANG et al., 1989; OI, 1991; EIMILLER et al., 1991; POTT und SCHRAMEYER, 1992; PAUL et al., 1993; RABAST, 1994).

An Hunden wurde die Kanülierung der Duodenalpapillen mehrfach zu experimentellen Zwecken angewendet. So dienten Hunde als Trainingsmodell für Humanmediziner, die die ERCP erlernten (FALKENSTEIN et al., 1974). Durch ungenügende Vorbereitung der Hunde (Vorhandensein eines Haarballens im Magen), ein für das benutzte Endoskop zu groß gewählter Hund und Unsicherheiten des Untersuchers gelang die Kanülierung der Papillen allerdings nur bei 4 von 10 Hunden.

Zum Vergleich der Ergebnisse von endoskopisch retrograder Pankreatikographie (ERP) und postmortalem Pankreatogramm (PMP) führten KANO et al. (1984) bei sechs Hunden eine ERP durch. Sie applizierten unter einem Druck von 800 mmH₂O viermalig 1 ml Kontrastmittel in den Hauptgang. Der Hauptgang war mit 1 ml Kontrastmittel darstellbar, nach der 2. Gabe füllten sich die Seitenäste 1. und 2. Ordnung, nach 3 ml die Seitenäste 3. Ordnung und nach 4 ml die Pankreasazini an. Postmortal zeigte sich nach Gabe eines Zehntels der Menge ein ähnliches Verteilungsmuster des Kontrastmittels.

In der Erforschung von Pankreaserkrankungen des Menschen diente und dient der Hund als Tiermodell. Nach Anlegen einer künstlichen Obstruktion des Hauptganges wurden, unter anderem mit Hilfe von regelmäßigen Pankreatographien, die Regeneration des Ductepithels und die Pathophysiologie chronischer Gangobstruktionen an fünf Hunden erforscht (BIRON und BROWN, 1978). TANAKA et al. (1988) induzierten bei Hunden durch unvollständige Gangobstruktion und Ligation eines das Pankreas versorgenden Astes der A. splenica eine auch im ERP nachweisbare chronische Pankreatitis und schufen somit ein Modell für diese Erkrankung beim Menschen. In drei Studien mit Hunden konnten durch die intraduktale Applikation des Kanzerogens N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine Adenokarzinome des Ganges und eine Hyperplasie der Papillen induziert werden und der Krankheitsverlauf auch mittels ERP verfolgt werden (KAMANO et al., 1988; SATO, 1991; KAMANO et al., 1991).

In einer Kombination von ERP und CT wurden die Kontrastdichte, der erforderliche Applikationsdruck und die Verteilung des Kontrastmittels im Pankreas von 20 Hunden untersucht. Bei Verwendung der am Menschen angewendeten Technik führten kleine Kontrastmittelmengen zu Kontrastverstärkung des Pankreas auf den CT-Bildern (FRICK et al., 1984).

Zur Erprobung verschiedener Kontrastmittel und bei der Suche nach Medikamenten, die die im Rahmen einer ERP induzierte Pankreatitis verhindern sollen, diente der Hund ebenfalls als Modell (SATAKE et al., 1980; MARKS et al., 1998; PFAU et al., 2006).

Indikationen für den diagnostischen Einsatz der ERCP beim Hund liegen wie in der Humanmedizin in der Diagnostik und Differenzierung von chronischer Pankreatitis und Pankreaskarzinom. Auch die Abklärung cholestatischer Erkrankungen und Veränderungen der Papillen, die im Rahmen von Stenosierungen zum Rückstau von Sekreten Veränderungen im Pankreas oder galleabführenden System auslösen können, ist mittels ERCP möglich (SPILLMANN, 2002).

SPILLMANN et al. (2005a) legten Arbeiten über die diagnostische ERCP am Hund vor. Zur Erarbeitung von tierartspezifischen Grundlagen wurde an sieben gesunden Beagles die Untersuchung durchgeführt. Bei allen Hunden fanden sich eine Papilla duodeni major und minor, bei einem Hund eine accessorische Papille. Die Durchführung der ERP gelang bei allen Hunden im ersten Versuch. Zur Bestimmung der Gangdurchmesser des rechten und linken Astes des Ductus pancreaticus accessorius wurden die in ventrodorsaler Lagerung aufgenommenen Röntgenbilder der mit Kontrastmittel angefüllten Äste an jeweils drei verschiedenen Messpunkten ausgemessen. Messpunkt 1 (MP1) befand sich jeweils 2-3 mm distal des Zusammenschlusses beider Äste im Pankreaskörper, MP2 auf der Hälfte jeden Ganges und MP3 jeweils am Gangende. Rechts betragen die mittleren Durchmesser an MP1 $0,88 \pm 0,14$ mm, an MP2 $0,72 \pm 0,2$ mm und an MP3 $0,61 \pm 0,11$ mm. Links lagen die Werte bei $0,93 \pm 0,28$ mm für MP1, $0,86 \pm 0,21$ für MP2 und $0,6 \pm 0,07$ mm für MP3. Die mittlere Länge des rechten Astes betrug $81,6 \pm 14,3$ mm, die des linken Astes $107,0 \pm 24,9$ mm.

Wiederholte klinische Untersuchungen und Kontrollen der Pankreasparameter Amylase, Lipase, TLI und cE1 im Serum der sieben gesunden Beagle aus o.g. Studie zeigten, dass die ERCP trotz vorübergehender Enzyminduktion ein komplikationsloses Untersuchungsverfahren ist (SPILLMANN et al., 2004).

In einer weiteren Studie von SPILLMANN et al. (2005b) wurde die ERCP zu diagnostischen Zwecken bei 30 Hunden mit unspezifischen chronischen gastrointestinalen Symptomen

durchgeführt. Die Pankreatographie gelang bei 21 der 30 Patienten (70 %). Ursachen für den ausbleibenden Erfolg bei den übrigen Patienten waren Futter, Schleim oder Blut im Duodenum, Veränderungen der Duodenalschleimhaut, Magenüberdehnung, Schwierigkeiten bei der Kanülierung der Papille sowie zu geringes Gewicht der Patienten (< 10 kg). Zwei der untersuchten Hunde litten unter einer schweren Pankreasatrophie. Ihr ERP-Befund zum Verlauf des linken Astes wich von den Befunden der übrigen untersuchten Tiere ab. Auch in dieser Studie waren trotz Induktion der Pankreasenzyme Amylase oder Lipase bei zwei Hunden keine Komplikationen im Anschluss an die ERCP nachweisbar.

Die im Folgenden dargestellten Untersuchungen sollen die bisherigen Kenntnisse zur Anatomie des Hundepankreas und zum Verhalten der Laborparameter cTLI und cEI erweitern. Außerdem sollen die transpapilläre Entnahme von zytologischen Proben auf ihre Durchführbarkeit und die zytologische Untersuchung der so gewonnenen Präparate auf ihre Aussagekraft beim Hund überprüft werden.

Die gewonnenen Informationen dienen letztendlich einer Verbesserung der immer noch begrenzten Diagnostikmöglichkeiten bei Pankreaserkrankungen des Hundes.

3. MATERIAL UND METHODEN

3.1. Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Im Rahmen einer Vorstudie wurden zunächst an Schlachthofpräparaten von Schafen und an Pankreata von Hunden verschiedene Materialien zur Herstellung von Ausgusspräparaten getestet. Anschließend fand mit Hilfe dieser Präparate die Suche nach einem geeigneten Korrosionsverfahren statt.

3.1.1. Vorstudie

Am Schlachthof Gießen wurde während der Zerlegung von 13 frisch geschlachteten Schafen das Duodenum mit anhängendem Pankreas entnommen. Parallel zu den Arbeiten an Präparaten von Schafen wurden im zweiten Teil der Vorstudie auch Pankreata von sechs Hunden aus dem Patientengut der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I der Justus-Liebig-Universität (Professur für Innere Krankheiten der Kleintiere) verwendet. Die Hunde waren dort wegen unterschiedlicher Erkrankungen eingeschläfert worden. Die weitere Verarbeitung erfolgte im Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie der Justus-Liebig Universität bzw. an der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I der Justus-Liebig-Universität (Professur für Innere Krankheiten der Kleintiere).

3.1.2. Hauptstudie

In der Hauptstudie wurden 26 Hundepankreata untersucht. Die Organe stammten von Tieren, die aufgrund unterschiedlichster Erkrankungen euthanasiert wurden, bzw. verstorben waren (Patient Nr. 1). 24 Tiere kamen aus dem Patientengut der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I der Justus-Liebig-Universität (Professur für Innere Krankheiten der Kleintiere), zwei Hunde waren Patienten der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz. Die Tiere waren verschiedenen Alters, Gewichtes und Geschlechtes und gehörten unterschiedlichen Rassen an (siehe Tabelle 1).

Unmittelbar nach der Euthanasie wurden die Hunde in Rückenlage gebracht und das Abdomen eröffnet. Es folgte das Vorlagern des Darmkonvolutes mit anschließendem Absetzen des Duodenums mit anhängendem Pankreas vom Magen und Jejunum. Das entnommene Präparat wurde auf einer geraden Oberfläche abgelegt. Nun erfolgten die

morphologische Beurteilung des Organs und die Längenmessung mittels Lineal. Nach antimesenterialer Eröffnung der Duodenalwand mit einer Schere konnte dann die Anzahl der Papillen festgestellt und ihre Morphologie beurteilt werden.

Die Entnahme der zytologischen Proben erfolgte mittels einer Zytologiebürste (Geenen biliäre Zytologiebürste, Fa. Cook[®], Limerick, Ireland). Beim ersten Patienten wurden die Proben vor den Papillae maior und minor direkt an der Darmschleimhaut entnommen. Bei den 25 anderen Patienten erfolgte die Probenentnahme aus den Ductus pancreaticus und choledochus. Abhängig davon, ob die Papille für das Katheterendstück beim ersten Versuch passierbar war, wurde die Zytologiebürste in 20 Fällen durch ein Katheterendstück, das als Scheide benutzt wurde, in die jeweilige Papille eingeführt und wieder zurückgezogen. Bei den übrigen fünf Präparaten erfolgte die Probenentnahme direkt. Unmittelbar nach der Entnahme aus der jeweiligen Papille folgte die Überführung der Bürste in ein mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung gefülltes Probenröhrchen, wo sie vorsichtig ausgeschüttelt wurde. Vor Einführung in die nächste Papille wurde die Bürste unter fließendem Wasser ausgespült und kurz luftgetrocknet. Das Ausschütteln der Probe erfolgte in ein neues Probenröhrchen mit 0,9 %iger NaCl-Lösung mit anschließender Weiterverarbeitung der beiden zytologischen Proben mittels Zytozentrifugation.

Im Anschluss an die Entnahme der zytologischen Proben wurden aus definierten Bereichen des Pankreas mit einem Scherenschlag Biopate für die histologische Untersuchung gewonnen. Die Probenentnahme erfolgte mindestens einmal jeweils am Magen- und Duodenalschenkel und aus makroskopisch veränderten Bereichen. Die Proben waren ca. 1 x 1 x 0,5 cm groß.

Als letzter Arbeitsschritt am frisch entnommenen Pankreas wurde zur Herstellung des Ausgusspräparates (Cast) die Applikation des Ausguss-Mediums vorgenommen.

Zur Überprüfung der Funktion des exokrinen Pankreas wurde vor bzw. unmittelbar nach der Euthanasie peripher- oder zentralvenös Blut entnommen, das zur Bestimmung der caninen Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum diente.

Zwecks Bestimmung der caninen pankreatischen Elastase (cEI) erfolgte vor oder während der Organentnahme die Gewinnung von Kot aus dem Enddarm.

Tabelle 1: Signalement von den 26 Hunden der Hauptstudie

Patient Nr.	Name	Geschlecht	Rasse	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)
1	Esra	weiblich	Rottweiler	5	30
2	Louis	männlich	Rottweiler	10	48
3	Tara	weiblich	Labrador	7	35
4	Taps	männlich	Mischling	9	21
5	Gigi	wk*	Pudel	10	6
6	Nora	wk	DSH*	2	26
7	Rossi	weiblich	Foxterrier	8	14
8	Jule	weiblich	Beagle	8	15
9	Aaron	männlich	Rottweiler	4	48
10	Benny	männlich	Dobermann x DSH	6	32
11	Taiko	männlich	Husky	9	29
12	Rex	männlich	DSH	9	42
13	Lady	wk	Rottweiler	10	31
14	Sam	männlich	Boxer	7	35
15	Cassy	weiblich	Hirtenhund	7	29
16	Frida	weiblich	Scotch Terrier	7	11
17	Rex	männlich	DSH	9	37
18	Gilda	wk	DSH	9	26
19	Leiko	mk*	Alaskan Malamute	11	27
20	Milva	wk	Boxer	4	25
21	Joyce	wk	Airedale Terrier	10	35
22	Bonny	weiblich	Rottweiler	9	48
23	Spike	männlich	Chow Chow x DSH	6	22
24	Yvonne	weiblich	Berner Sennenhund	10	31
25	Liesa II	weiblich	Wachtel	6	25
26	Daisy	weiblich	Mischling	10	17

* wk = weiblich-kastriert

* mk = männlich-kastriert

* DSH = Deutscher Schäferhund

3.2. Korrosionsanatomische Untersuchungen

3.2.1. Vorstudie

Bei der Suche nach einem geeigneten Ausguss-Medium kamen zunächst drei Silikone (zwei davon in unterschiedlichen Verdünnungen) zum Einsatz. Bei dem in der Hauptstudie verwendeten Technovit[®] 7143, rot, handelt es sich um ein Kunststoff-Kaltpolymerisat auf Basis Methylmethacrylat in Form von Pulver und Flüssigkeit, das für Organausgüsse entwickelt wurde. Tabelle 2 zeigt die getesteten Ausgussmaterialien.

Tabelle 2: Ausgussmaterialien und ihre Eignungstestung für Korrosionspräparate an Pankreata von 13 Schafen und 6 Hunden (Vorstudie)

Material	getestet an	
	Präparaten vom Schaf (Anzahl)	Präparaten vom Hund (Anzahl)
UNIVERSAL FUGENDICHTER [®] (Fa. Meister-Werkzeuge)	5	
Sanitär-Silikon [®] (Fa. Rhodia Silicon) mit Wasser verdünnt	4	
mit Wasser und Jodkontrast verdünnt	2	
RTV [®] 1556 (Fa. Rhodia Silicon) 10 %ige Verdünnung*	1	5
RTV [®] 1556 (Fa. Rhodia Silicon) 40 %ige Verdünnung*	1	
Technovit [®] 7143 (Fa. Heraeus Kulzer GmbH)		1

*RTV[®] 1556 verdünnt mit: Shellsol[®] (Fa. Rhodia Silicon)

Zur Klärung der Frage nach einem geeigneten Medium zur Korrosion wurden an den Ausguss-Präparaten aus Sanitär-Silikon[®], RTV[®] 1556 und Technovit[®] 7143 in der Vorstudie verschiedene Flüssigkeiten getestet (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Korrosionsflüssigkeiten und ihre Eignungstestung für Korrosionspräparate an Pankreata von Schafen und Hunden (Vorstudie)

Ausguss-Material	Korrosionsmaterial		
	20 %ige Kalilauge	Biozym SE	H ₂ O + Pepsin + HCl 25 %
Sanitär-Silikon [®] (Fa. Rhodia Silicon) mit Wasser verdünnt	x	x	x
RTV [®] 1556 (Fa. Rhodia Silicon) 10 %ige Verdünnung*			x
RTV [®] 1556 (Fa. Rhodia Silicon) 40 %ige Verdünnung*		x	
Technovit [®] 7143 (Fa. Heraeus Kulzer GmbH)	x		x

*RTV[®] 1556 verdünnt mit: Shellsol[®] (Fa. Rhodia Silicon)

3.2.2. Hauptstudie

3.2.2.1. Herstellung der Ausgusspräparate

Für das Technovit[®] 7143 erfolgte die Mischung der beiden Materialkomponenten auf einer Laborwaage im Verhältnis ein Teil Flüssigkeit zu zwei Teilen Pulver. Je nach Größe des Pankreas wurden fünf bis zehn Milliliter fertige Lösung hergestellt. Da die Aushärtung mit dem Zusammengeben von Pulver und Flüssigkeit beginnt und nach 6 bis 15 min abgeschlossen ist, war die zügige Applikation in das Ausführungsgangsystem wichtig.

3.2.2.1.1. Instillation des Ausguss-Mediums

Das flüssige Technovit[®] 7143 wurde in eine Fünf-Milliliter-Spritze aufgezogen. Sofern eine größere Menge des Materials nötig war, wurde die Spritze nach der ersten Instillation erneut gefüllt. Auf die Spritze wurde eine Euterkanüle (Fa. Kruuse) aus Kunststoff aufgesetzt und zur Vermeidung einer Luftinjektion durch Druck auf den Spritzenstempel eine geringe Menge Technovit[®] 7143 aus der Kanülenspitze herausgedrückt. Anschließend erfolgten die Kanülierung der Papilla maior, minor oder accessoria im Duodenum und die Instillation des Technovit[®] 7143 in das Gangsystem mittels Handdruck. Die Menge der instillierten Flüssigkeit wurde durch die Zunahme des manuellen Druckes bestimmt und bei als mäßig hoch empfundenem Druck die Injektion gestoppt. Nach der Applikation wurde eine

Arterienklemme (Fa. Melcher) über der Euterkanüle auf das Darmgewebe gesetzt, unmittelbar nach Entfernung der Kanüle geschlossen und damit ein Herauslaufen der instillierten Masse verhindert. Mit den anderen kanülierbaren Papillen wurde in gleicher Weise verfahren.

Sofern sich aus einem durch die Entnahme der histologischen Proben eröffneten Gang das Technovit® 7143 entleerte, wurde an dieser Stelle ebenfalls eine Arterienklemme aufgesetzt, um den Abfluss des Ausguss-Materials zu verhindern. Die ausgeflossene Menge des Materials wurde geschätzt und über die entsprechende Papille wieder zugefügt.

3.2.2.1.2. Korrosion des Gewebes

Zur Korrosion der Technovit-Präparate wurde bei 21 Präparaten 20 %ige und bei vier Präparaten 40 %ige Kalilauge verwendet. Die höherprozentige Lauge kam zum Einsatz, um die Korrosion zu beschleunigen. Der Vorgang dauerte fünfeinhalb Stunden bis sieben Tage. Nach Abschluss der Mazeration des Pankreasgewebes wurde das Ausgusspräparat unter fließendem Wasser und anschließend mit destilliertem Wasser gespült. Es folgte eine Reinigung in destilliertem Wasser mit Zusatz von neutralem Extran 2-5 % (Fa. Merck, Darmstadt) und abschließend eine gründliche Spülung mit Leitungswasser ohne Zusatz.

Die Lagerung der Präparate erfolgte bei Raumtemperatur in einem geschlossenen Schrank auf Zellstofftüchern in Pappkartons.

3.2.2.2. Digitale Bildanalyse

Für die digitale Bildanalyse wurden die Casts zunächst mit einer digitalen Kamera (FUJIFILM FinePix S304) mit Stativ (Fa. Linhof) fotografiert. Wegen der erforderlichen Eichung im Bildanalyse-Programm lag bei der Aufnahme neben jedem Präparat ein Zentimeter-Maßband.

Die Vermessung des Gangsystems erfolgte mit digitaler Bildanalyse (analySIS®). Hierbei wurden die Längen von rechtem und linkem Pankreasast sowie die jeweiligen Durchmesser an 3 verschiedenen Punkten (Ursprung in Papillennähe, in Höhe der halben Länge, an der Spitze des Astes) gemessen. Bei Vorliegen eines Ausgusses des Ductus pancreaticus wurde dieser in seiner Länge und seinem Durchmesser auf der Hälfte der Länge vermessen.

Des Weiteren wurden an jedem Ast die Anzahl der Abgänge erster Ordnung und der Durchmesser dieser Abgänge an ihrem Ursprung aufgenommen. Zuletzt erfolgte an jedem Abgang erster Ordnung die Zählung der Abgänge zweiter Ordnung.

3.3. Histologische Untersuchungen

3.3.1. Fixation und Einbettung des Gewebes

Nach der Entnahme wurden die Biopate in Bouin'scher Lösung immersionsfixiert und nach einer Fixationszeit von mindestens 24 Stunden in 70 %igen Ethanol verbracht. Zum Waschen war in den nächsten vier Tagen ein täglicher Wechsel des Ethanols erforderlich. Anschließend wurden die Proben in Kunststoff-Einbettkassetten gelegt, mit einem Vakuum-Gewebeinfiltrationsautomat (TP 1050, Fa. Leica, Bensheim) entwässert und nach Xylol-Infiltration mit Paraffin durchtränkt. Die paraffinisierten Proben wurden danach mit einer Ausbettstation (EG 1160, Fa. Leica) in Stahlformen mit 60°C warmem Paraffin in Blöcke gegossen. Zur Härtung und Abkühlung diente das Ablegen dieser Formen auf der Kühlplatte des Gerätes.

3.3.2. Schneiden und Färbung der Schnitte

Mit einem Mikrotom (MEDAX) wurden etwa 5 µm dicke Schnitte hergestellt, diese auf mit APES beschichtete Objektträger (Maddox und Jenkins, 1987) gezogen und getrocknet. Anschließend folgte die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.).

Die Beurteilung der Präparate erfolgte lichtmikroskopisch. Alle histologischen Präparate wurden verblindet dem Veterinärpathologen Herrn Prof. Dr. Eberhard Burkhardt vorgelegt und von ihm endbefundet.

3.4. Zytologische Untersuchungen

3.4.1. Zytozentrifugation

Über die Papillae maior und minor wurde jeweils eine Zytologie-Probe aus dem Ductus choledochus bzw. dem Ductus pancreaticus in ein entsprechendes mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung gefülltes Probenröhrchen überführt. Zur Herstellung der Zytozentrifugen-Präparate erfolgte die Aufteilung jeder dieser Proben in zwei etwa gleich große Einzelproben. Nach Beschriftung der Objektträger wurden die Proben in die Zentrifuge (Rotanta/P, Fa. Hettich) eingesetzt und bei 360 rpm 3 min zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und anschließend das Sediment bei 860 rpm 1 min trocken zentrifugiert.

3.4.2. Färbung der Präparate

Die Zytozentrifugenpräparate wurden nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt und lichtmikroskopisch beurteilt.

Die Befundung der zytologischen Präparate erfolgte, verblindet bezüglich der histologischen Diagnose, durch Frau Dr. Natali Bauer (Dipl. ECVCP). Bei der Beurteilung der Präparate wurde eine Differenzierung von jeweils 1000 Zellen angestrebt. Die Diagnosestellung erfolgte in Anlehnung an die Veröffentlichung von LAYFIELD et al. (1995).

3.5. Labordiagnostische Methoden

3.5.1. Canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum

Die Messung der Caninen Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum des Hundes erfolgte durch das Labor biocontrol, Mainz (Dr. K. Leidinger) mittels RIA. Hier kam das Testsystem von Diagnostic Products Corporation (DPC) entsprechend den Herstelleranweisungen zum Einsatz.

3.5.2. Canine pankreatische Elastase (cEI) im Kot

Die Ermittlung der cEI-Konzentration in Kotproben der Hunde erfolgte durch das Labor Laboklin, Bad Kissingen (Dr. E. Müller). Verwendet wurde der speziesspezifische ELISA „ScheBo[®] • Elastase 1 – Canine“ (ScheBo[®] • BioTech, Gießen).

Zur quantitativen Bestimmung der cE1-Konzentration wurden die Fäzesproben entsprechend der Testanleitung des Herstellers extrahiert, verdünnt und gemessen.

3.6. Statistische Methoden

Die statistische Bearbeitung erfolgte teilweise auf den Rechnern der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung (Leiter: AOR Dr. K. Failing) am Institut für Veterinärphysiologie des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität, teilweise auf privaten Rechnern.

Das Datenmaterial wurde mit Hilfe der elektronischen Datenverarbeitung unter Anwendung des Statistikprogramm Pakets BMDP/Dynamic, Release 7.0 (Dixon, 1993), des Programms GraphPadPrism (Graph Pad Software, San Diego) und der Medcalc statistical software (version 9.0.1.1 for Windows[®] 1993-2006 Frank Schoonjans) statistisch ausgewertet. Zur Darstellung der Grafiken kam das Programm GraphPadPrism 4 auf einem HP Notebook zur Anwendung.

Bei der Benennung der Signifikanzen wurden folgende Bezeichnungen verwendet:

- $p \leq 0,001$: hochsignifikant
- $p \leq 0,01$: signifikant
- $p \leq 0,05$: schwach signifikant
- $p > 0,05$: nicht signifikant (n.s.)

Die Korrelation der Abstände der Papillen voneinander und vom Pylorus wurde mit Hilfe einer Regressionsanalyse überprüft.

Bei der Bearbeitung der an den Ausgusspräparaten erhobenen Daten wurde zunächst eine allgemeine Datenbeschreibung vorgenommen. Die Überprüfung des Einflusses der Parameter metabolisches Körpergewicht und Alter auf die Messwerte erfolgte mittels multipler linearer Regression.

Die Signifikanz der Gruppenunterschiede der gemessenen Längen, Durchmesser und Anzahlen wurde nach Durchführung einer Datentransformation zum Erhalt von relativen Werten mit der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) geprüft. In der Gruppe I erfolgte ebenfalls mit relativen Werten ein Vergleich der Messpunkte. Hierzu wurde die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen verwendet.

Die Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchungsmethoden Histologie des Pankreas und Zytologie aus dem Pankreasgangsystem wurde mittels Cohen's kappa Koeffizient überprüft. Die Beurteilung der Kappa-Werte erfolgte nach der Einteilung von ALTMANN (1991):

K-Wert	Übereinstimmung
< 0,20	sehr schlecht
0,21-0,41	schlecht
0,41-0,60	mäßig
0,61-0,80	gut
0,81-1,00	sehr gut

Zur Datenbeschreibung für Box- and Whisker-Plots der gemessenen cTLI- und cEI-Werte kam das Programm BMDP2D zum Einsatz. Mit GraphPadPrism wurden die entsprechenden Box- and Whisker-Plots erstellt.

Die Signifikanz der Gruppenunterschiede der gemessenen cTLI-Werte wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Zur explorativen Datenanalyse der zu zwei Gruppen zusammengefassten Ergebnisse wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Mittels Kruskal-Wallis-Test wurde die Signifikanz der Gruppenunterschiede der Elastase geprüft. Auch hier erfolgte die Datenanalyse teilweise explorativ.

Bei der Analyse von Daten, die das Gewicht der Tiere betrafen, wurde das metabolische Körpergewicht zugrunde gelegt. Der Parameter wurde gewählt, um zu berücksichtigen, dass Stoffwechsel und Energiebedarf nicht linear mit dem Körpergewicht korrelieren, sondern in Beziehung zu einer Potenzfunktion des Körpergewichtes stehen. Das metabolische Körpergewicht wird folgendermaßen berechnet: $mKGW = KGW \text{ kg}^{0,75}$ (PETRY, 2005).

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse der Vorstudie

In der Vorstudie wurden die für die Studie am besten geeigneten Materialien (Ausgussmaterial und Korrosionsflüssigkeit) gesucht.

4.1.1. Ausgussmaterialien

Es erfolgte eine Untersuchung von vier verschiedenen Ausgussmaterialien auf ihre Fließeigenschaften und ihre Korrosionsbeständigkeit.

4.1.1.1. Fließeigenschaften

Bei der Beurteilung der Fließeigenschaften unterschiedlicher Materialien zur Herstellung von Organausgüssen erwies sich der UNIVERSAL FUGENDICHTER[®] (Fa. Meister-Werkzeuge, Wuppertal) als zu zähflüssig für die Injektion in das Ausführungsgangsystem. Im Gegensatz dazu war bei dem Silikon auf Wasserbasis (Sanitär-Silikon[®], Fa. Rhodia Silicon) eine Verbesserung der Fließeigenschaften über die Verdünnung mit Wasser möglich. Zufriedenstellende Fließeigenschaften zeigten das mittels Shellsol[®] (Fa. Rhodia Silicon) beliebig verdünnbare RTV[®] 1556 (2-Komponenten-Silikonkautschuk, Fa. Rhodia Silicon), sowie das Technovit[®] 7143.

4.1.1.2. Korrosionsbeständigkeit

Die Korrosionsbeständigkeit der für die Herstellung von Ausgusspräparaten in Erwägung gezogenen Materialien wurde mit unterschiedlichen Korrosionsmedien (Kalilauge in verschiedenen Verdünnungsstufen, Biozym SE, hauseigene Lösung aus Pepsin bzw. Trypsin mit Salzsäure und Wasser) getestet.

Die mit Sanitär-Silikon[®] und RTV[®] 1556 hergestellten Ausgusspräparate überstanden die anschließende Korrosion mit 20 %iger Kalilauge nicht. Auch die anderen Korrosionslösungen führten zur Schädigung der verschiedenen Silikone, so dass kein auswertbares Präparat hergestellt werden konnte. Von Nachteil war außerdem, dass Biozym SE noch während der Vorstudie vom Markt genommen wurde und die selbst angesetzte Verdauungslösung aus Pepsin, Salzsäure und Wasser mit erheblichen Anschaffungskosten für das Pepsin verbunden

war. Es zeigte sich, dass einzig Technovit® 7143 in Kalilauge ebenso wie in Pepsin und HCL enthaltender Verdauungslösung korrosionsbeständig war.

Durch die guten Fließeigenschaften und die Einsatzmöglichkeit von Kalilauge als Korrosionsmedium wurde Technovit® 7143 als Ausgussmaterial für die Studie ausgewählt. Technovit® 7143 hat außerdem den Vorteil, dass es sich um ein Kaltpolymerisat handelt. Es entwickelt bei der Polymerisation so wenig Wärme, dass dadurch keine Schädigung des umliegenden Gewebes verfälschend auf das Ausgusspräparat des Gangsystems wirken kann.

4.2. Ergebnisse der Hauptstudie

Zunächst werden die Gründe für den Tod der Patienten gezeigt. Auf die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen folgen die Befunde der makroskopischen Beurteilung von Pankreas und Papillen. Anschließend erfolgt die Darstellung der an den Cast-Präparaten erhobenen Daten. Schlussendlich werden die Befunde von Zytologie und Labordiagnostik gezeigt.

4.2.1. Todesursachen bzw. Gründe für die Euthanasie der Patienten

Von den 26 untersuchten Tieren verstarb ein Hund (Nr. 1) spontan, die anderen mussten aufgrund schweren Leidens oder infauster Prognose schmerzlos eingeschläfert werden (s. Tabelle 4). Wegen der erforderlichen zeitnahen Probenentnahme nach dem Tod wurden anschließend nur Hunde in die Studie einbezogen, bei denen die Obduktion unmittelbar nach der Euthanasie erfolgte.

Tabelle 4: Todesursache des Hund Nr. 1 bzw. Gründe für die Euthanasie der Hunde Nr. 2-26

Patient Nr.	Grund für Euthanasie / Todesursache
1	rezidivierende eitrig nekrotisierende Pankreatitis
2	Megaoesophagus
3	Niereninsuffizienz
4	Leber- und Darmtumor
5	Anfälle, Hepatopathie
6	Megaoesophagus, Pneumonie
7	dekompensierte chronische Niereninsuffizienz
8	Hepatopathie
9	Thoraxerguss (maligne Histiozytose)
10	chronische nicht eitrige Glomerulonephritis
11	Niereninsuffizienz, Verdacht auf Lebertumor
12	Lungentumore
13	Sarkom in Leber und Niere
14	Verdacht auf Hirntumor
15	dekompensierte chronische Niereninsuffizienz
16	Lebertumoren
17	Thoraxerguss
18	Diabetes insipidus renalis
19	schwere hämorrhagische Gastroenteritis
20	Trachealkollaps
21	hämorrhagische Diathese
22	Mammatumoren
23	Darmtumor
24	Mammatumoren
25	Echinococcus multilocularis
26	Magenkarzinom

4.2.2. Ergebnisse der histologischen Untersuchung

Die Befunde der histologischen Untersuchung dienten bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten nachfolgend aufgeführter Untersuchungen als Grundlage zur Einteilung der Patienten in vier verschiedene Gruppen.

In der Gruppe I waren 12 Tiere mit unauffälligem Pankreas, in Gruppe II sechs Hunde mit chronischer Pankreatitis. Zur Gruppe III wurden drei Hunde gezählt, die an einer akuten Pankreatitis litten und in Gruppe IV fanden sich drei Tiere, bei denen eine Pankreasteilatrophie vorlag.

Bei einem Hund (Nr. 3) wurde versucht, durch Einfrieren des frisch entnommenen Organs die Weiterverarbeitung auf einen späteren Zeitpunkt zu verschieben. Die dann angefertigten histologischen Präparate zeigten starke Gefrierschäden, so dass eine adäquate Auswertung nicht durchgeführt werden konnte. Eine Beurteilung der Proben von Patient Nr. 26 war nicht möglich, da die Biopsien verloren gegangen waren. Tabelle 5 zeigt die Befunde der histologischen Untersuchungen.

Tabelle 5: Ergebnisse der histologischen Untersuchung der bei 26 Hunden an definierten Stellen des Pankreas entnommenen Bioptate

Gruppe	Patient Nr.	Histologischer Befund am Pankreas
-	3	Gefrierschäden
	26	-
I	2	obB*
	7	obB
	8	obB
	10	obB
	13	obB
	15	obB
	16	obB
	17	obB
	23	obB
	24	obB
	25	obB
	9	Lipomatose
II	1	interstitielle Fibrose
	4	chronische Pankreatitis
	5	chronisch rezidivierende Pankreatitis
	11	chronische interstitielle Pankreatitis
	14	leichte chronische Pankreatitis
	20	interstitielle Fibrose
III	18	subakute eitrig-nekrotisierende Pankreatitis mit beginnender Granulationsgewebsbildung
	19	nekrotisierende Pankreatitis
	22	leichte interstitielle Pankreatitis
IV	6	Pankreas-Teilatrophy
	12	Pankreas-Teilatrophy
	21	Pankreas-Teilatrophy

* obB = ohne besonderen Befund

4.2.3. Ergebnisse der Messung der Länge und der morphologischen Beurteilung des frisch entnommenen Pankreas

An den frisch entnommenen Organen gab es eine Vielzahl von makroskopischen Auffälligkeiten (siehe Tabelle 6). Acht Patienten wiesen am Pankreas helle, scharf umgrenzte flache Knötchen auf.

Tabelle 6: Ergebnisse von Längenmessung und morphologischer Beurteilung der frisch entnommenen Pankreata von 26 Hunden

Gruppe	Patient Nr.	Länge Pankreas (cm)	Makroskopische Veränderungen
-	3	40	Corpus und Magenschenkel sulzig verdickt, z.T. dunkel gefleckt, Duodenalschenkel zwei blutige Infiltrate ca. 1 x 1 cm.
	26	27	Magenschenkel z.T. mit veränderter Magenwand verwachsen, ungleiche Blutverteilung, vereinzelt stecknadelkopfgröße scharf umgrenzte flache Knötchen.
I	2	45	Multiple 1-5 mm große, gelb-weiße scharf umgrenzte flache Knötchen.
	7	18	Organ hell, am Magenschenkel ein hartes helles Läppchen.
	8	32	Keine
	9	44	Organ rotblau verfärbt.
	10	34	Keine
	13	32	An Magenschenkel-Mitte ca. 0,5 cm große braun-grünliche Umfangsvermehrung am Gewebe, gegen Parenchym verschieblich (eventuell Lymphknoten). Duodenalschenkel scheint teiltrophiert. Über gesamtes Organ mehrere ca. 1 mm große runde, feste scharf umgrenzte flache Knötchen im Parenchym.
	15	36	Vereinzelt weißliche scharf umgrenzte flache Knötchen im Parenchym, fest und rund, ca. 2 mm Durchmesser.
	16	26	Im letzten Drittel des Dudenalschenkels ein ca. 1 cm breiter Streifen, der teiltrophisch erscheint.
	17	30	Diffuse subkapsulär gelegene weißliche Ränder. Am Magenschenkelkopf Gewebe nicht so deutlich gelappt wie am Rest, aufgelockerte Lappung (Teiltrophie?), daneben deutlich vergrößerter Lymphknoten.
	23	33	Keine
24	41	Duodenalschenkelkopf mit kleinen hellen scharf umgrenzten flachen Knötchen, Magenschenkelspitze zweigeteilt.	

Fortsetzung Tabelle 6: Ergebnisse von Längenmessung und morphologischer Beurteilung der frisch entnommenen Pankreata

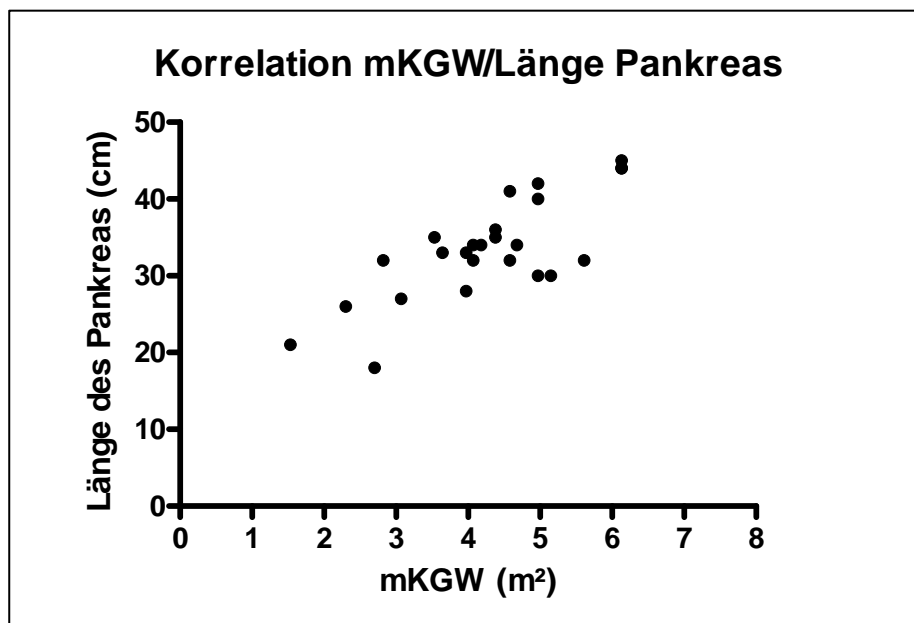
Gruppe	Patient Nr.	Länge Pankreas (cm)	Makroskopische Veränderungen
I	25	28	Parenchym scheint verdickt, Organ insgesamt angeschwollen, Farbe obB, Kapsel nicht ablösbar. Derbes, gelbliches verdicktes Mesenterium. Randbezirke des Pankreas mit kleinblasigen Veränderungen an Rändern.
II	1	*	*
	4	35	Beide Schenkelenden in Darmtumor/-verklebung einbezogen.
	5	21	Duodenalschenkel obB, Magenschenkel 4 cm obB, Spitze zusammen mit Gekröse/Fett ein ca. 4 x 3,5 cm großes Konglomerat. Im Anschnitt ist gelbliches Sekret abpressbar.
	11	35	Magenschenkel insgesamt fest, Ränder abgerundet, Kapsel milchig und festklebend. Diffus verteilt, v.a. an der Spitze des Magenschenkels, helle ca. 3 x 2 mm große scharf abgegrenzte Knötchen.
	14	30	Duodenalschenkel liegt eng Duodenum an, Pankreasgewebe erscheint „schichtartig“, einige Lappchenränder sind rötlich gesprenkelt.
	20	33	Gesamtes Pankreas diffus mit multiplen miliaren, rötlichen Flecken durchsetzt. Direkt am Duodenum hinter Papilla maior in der Kapsel grün-gelbe punktförmige Veränderungen (ca. 7 Stück), Parenchym dahinter vermehrt gerötet.
III	18	32	Vereinzelte, diffus verteilte, bis 0,3 cm große, hellere scharf umgrenzte flache Knötchen im Parenchym.
	19	34	Insgesamt blass, Magenschenkelspitze mit Umgebung (Fett, Lymphknoten) verwachsen, nach Trennung schwammig und gerötet.
	22	44	Diffus verteilte, bis ca. 3 mm große, helle, flache scharf umgrenzte Knötchen, Einblutung Magenschenkelspitze.
IV	6	34	Zum Ende des Magenschenkels hin zunehmend größere fleischfarbene Bereiche (Atrophie?).
	12	32	Duodenalschenkel bis auf Veränderung obB. Veränderung: Eine solitäre, feste, rote, und runde Umfangsvermehrung, ca. 5mm Durchmesser, über Oberfläche erhaben, gegen Pankreasgewebe nicht verschieblich, aber scharf abgrenzbar, Lage: Duodenalschenkel, 12 cm von Spitze Richtung Corpus. Am Magenschenkel vom Corpus zur Spitze hin zunehmend, Pankreasgewebe von hellem-durchsichtigen Gewebe durchzogen, Spitze des Schenkels nicht deutlich von umgebenden Netz abgrenzbar (Teilatrophie).

Fortsetzung Tabelle 6: Ergebnisse von Längenmessung und morphologischer Beurteilung der frisch entnommenen Pankreata

Gruppe	Patient Nr.	Länge Pankreas (cm)	Makroskopische Veränderungen
IV	21	42	Magenschenkelspitze und Corpus mit Einblutungen. An Magenschenkelspitze ca. 0,3 x 0,2 cm großes zystenartiges Gebilde im Parenchym (Gangerweiterung?).

* keine Angaben

Für die Präparate, die anhand eines histologischen Befundes einer Gruppe (I-IV, siehe 4.2.2.) zugeordnet werden konnten ($n = 24$), wurde der Zusammenhang von metabolischem Körpergewicht und Länge des Pankreas (gemessen in cm, von Magenschenkelende bis Duodenalschenkelende) mittels Pearson Korrelation statistisch untersucht. Metabolisches Körpergewicht und Länge korrelierten ($r = 0,7867$) (siehe Grafik 1), die Korrelation war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).



Grafik 1: Korrelation von metabolischem Körpergewicht (mKGW) und Länge des Pankreas von 24 Hunden

4.2.4. Ergebnisse der Beurteilung der Papillen

Nach Eröffnung des Duodenums konnten die Papillen in ihrer Anzahl und Morphologie beurteilt werden. Papilla maior war die dem Pylorus am nächsten gelagerte Papille. Als Papilla minor wurde die zweite, weiter distal gelegene Papille angesprochen bzw. bei Vorliegen mehrerer Papillen, die Gangöffnung, die dieser von ihrer Lage und Größe am ähnlichsten war. Alle übrigen Papillen waren Papillae accessorii, sie wurden ihrer Lage und Größe nach mit den Buchstaben C-F bezeichnet.

Tabelle 7 zeigt, dass die meisten Hunde (n = 23) ausschließlich zwei Papillen hatten. Drei Hunde wiesen zusätzliche Papillen auf. Bei Patient Nr. 14 waren sechs papillenartige Strukturen zu sehen, von denen drei (Papilla maior und minor, Papilla accessoria D) kanülierbar waren. An den Papillae accessorii C und E war die Kanülierung nicht möglich. Die Papilla accessoria F ließ sich über eine Strecke von ca. 3-4 mm kanülieren.

Patient Nr. 15 hatte drei Papillen. Die Papilla maior war mit Gallepigment gefüllt und die Papilla accessoria nicht kanülierbar. Bei Patient Nr. 24 fanden sich vier Papillen, wobei die Papillae accessoriae C und D nicht kanüliert werden konnten.

Tabelle 7: Ergebnisse der Bestimmung der Anzahl der Duodenalpapillen und der Beurteilung ihrer Morphologie nach Eröffnung des Duodenums bei 26 Hunden

Gruppe	Patient Nr.	Anzahl Papillen	Morphologie Papillen
-	3	2	P.* maior größer
	26	2	P. minor mit geringgradig Blutspuren
I	2	2	P. maior mit starkem Wall
	7	2	P. minor schwer zu finden, gut zu kanülieren
	8	2	obB
	9	2	obB
	10	2	obB
	13	2	P. maior gerötet
	15	3	P. maior mittelgradig verdickt, deutlich gerötet, mit schwarzem Inhalt gefüllt, der sich abpressen lässt: bröckelig-trocken und relativ fest, zerfällt klein-körnig; P. access.* liegt zwischen P. maior und P. minor, nicht kanülierbar
	16	2	obB
	17	2	P. maior mit dunklem Inhalt und rotem Hof
	23	2	obB
	24	4	obB, Pp.* accessorii C und D liegen kaudal der Pp. maior und minor, nicht kanülierbar
25	2	obB	

Fortsetzung Tabelle 7: Ergebnisse der Bestimmung der Anzahl der Papillen und der Beurteilung ihrer Morphologie nach Eröffnung des Duodenums bei 26 Hunden

Gruppe	Patient Nr.	Anzahl Papillen	Morphologie Papillen
II	1	2	obB
	4	2	obB
	5	2	P. maior gerötet
	11	2	obB
	14	6	P. maior (A) und minor (B), caudal davon eine kleine (C, nicht kanülierbar), weiter caudal eine größere (D, kanülierbar), weiter caudal eine kleine (E, nicht kanülierbar), zwischen P. maior und P. minor eine kleine (F, kanülierbar für 3-4 mm)
	20	2	obB
III	18	2	obB
	19	2	obB
	22	2	P. maior rel. stark gerötet
IV	6	2	P. maior mit gelber Oberfläche
	12	2	obB
	21	2	P. maior stark erhaben und relativ dunkel

*P. = Papilla

*Pp. = Papillae

*P. access. = Papilla accessoria

Nach der morphologischen Beurteilung wurden die Abstände der Papillen vom Pylorus und voneinander dokumentiert (siehe Tabelle 8). Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte unabhängig vom histologischen Befund.

Tabelle 8: Ergebnisse der Messung des Abstands der Papillae maior, minor und accessorii voneinander und des jeweiligen Abstands vom Pylorus bei 26 Hunden

Gruppe	Patient Nr.	Abstand der Pp.* voneinander (cm)	Abstand Pylorus – P.* maior (cm)	Abstand Pylorus – P. minor (cm)	Abstand vom Pylorus sonstige Pp. (cm)
-	3	6	5	10	-
	26	2	2	4	-
I	2	4	5	8	-
	7	0,5	2,5	3	-
	8	1,5	4	5	-
	9	3	4,5	7	-
	10	3	4	7	-
	13	3	3,5	6,5	-

Fortsetzung Tabelle 8: Ergebnisse der Messung des Abstands der Papillae maior, minor und accessorii voneinander und des jeweiligen Abstands vom Pylorus bei 26 Hunden

Gruppe	Patient Nr.	Abstand der Pp.* voneinander (cm)	Abstand Pylorus – P. maior (cm)	Abstand Pylorus – P. minor (cm)	Abstand vom Pylorus sonstige Pp. (cm)
I	15	P. maior – P. minor: 5 P. minor – P. access. *:1,5 P. maior – P. access.:2,5	4	8	P. access.: 6,5
	16	2	2,5	4	-
	17	2	5	3,5	-
	23	3,2	3,3	6	-
	24	A (P. maior) - B (P. minor): 3 B – C: 2,3 C – D: 3	3,2	6,2	C: 8,5 D: 11,5
	25	4	7,5	4	-
II	1	3	-	-	-
	4	5	3	8	-
	5	1,5	2	3,5	-
	11	5,5	3,5	9	-
	14	A (P. maior) - B (P. minor): 4 B – C: 1,7 C – D: 1,7 D – E: 1,5 A – F: 2,5 B – F: 1,5	4,5	9,5	C: 11,2 D: 12,9 E: 14,4 F: 6,5
	20	2	5	3,2	-
III	18	3,5	6	2,8	-
	19	4	5,5	2,7	-
	22	5	10	5	-
IV	6	2	5,5	3,5	-
	12	4,2	9	5,5	-
	21	3,5	6	4,3	-

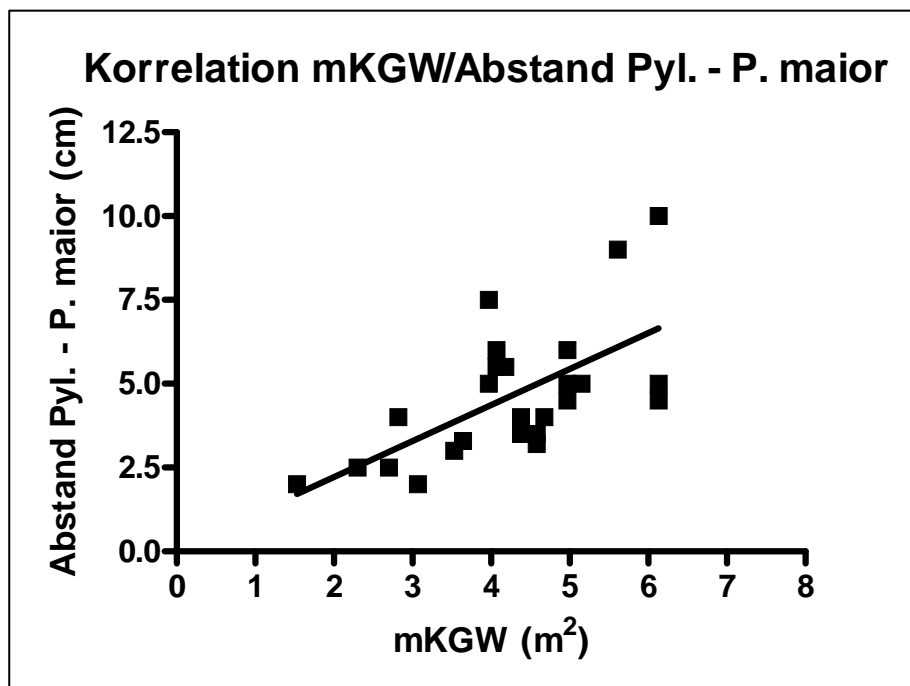
* P. = Papilla

* Pp. = Papillae

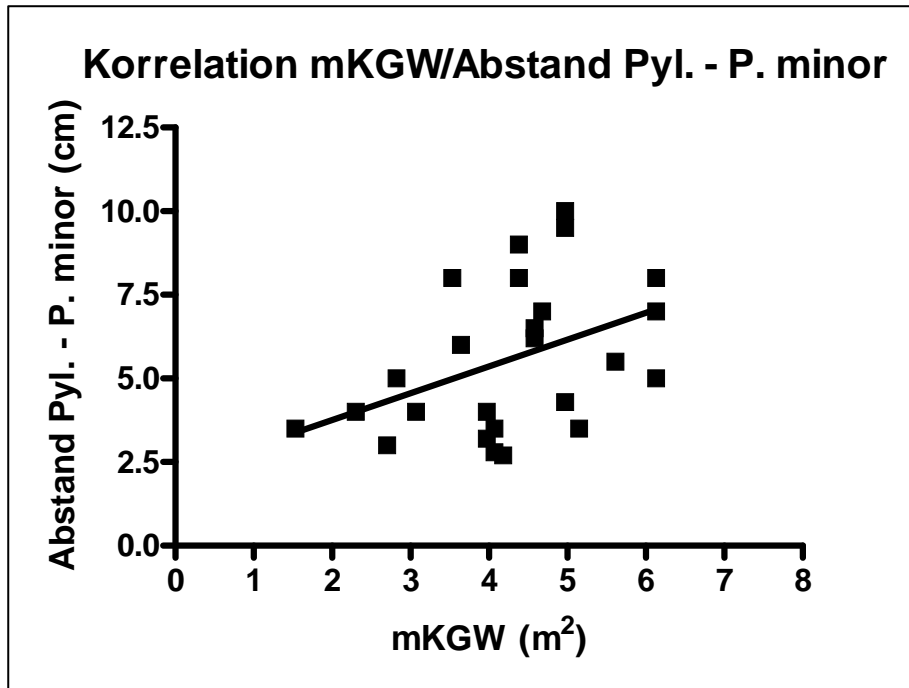
* P. access. = Papilla accessoria

Der Abstand zwischen Pylorussphinkter und Papilla duodeni maior betrug durchschnittlich 4,88 cm (2,0 - 10,0). Zudem wurden die durchschnittlichen Abstände der Papillen voneinander, zwischen Pylorussphinkter und Papilla minor sowie von Pylorussphinkter und Papillae accessorii ermittelt. Diese Werte lagen bei 3,07 cm (1,5 - 6), 5,54 cm (2,7 - 10) bzw. 10,21 cm (6,5 - 14,4).

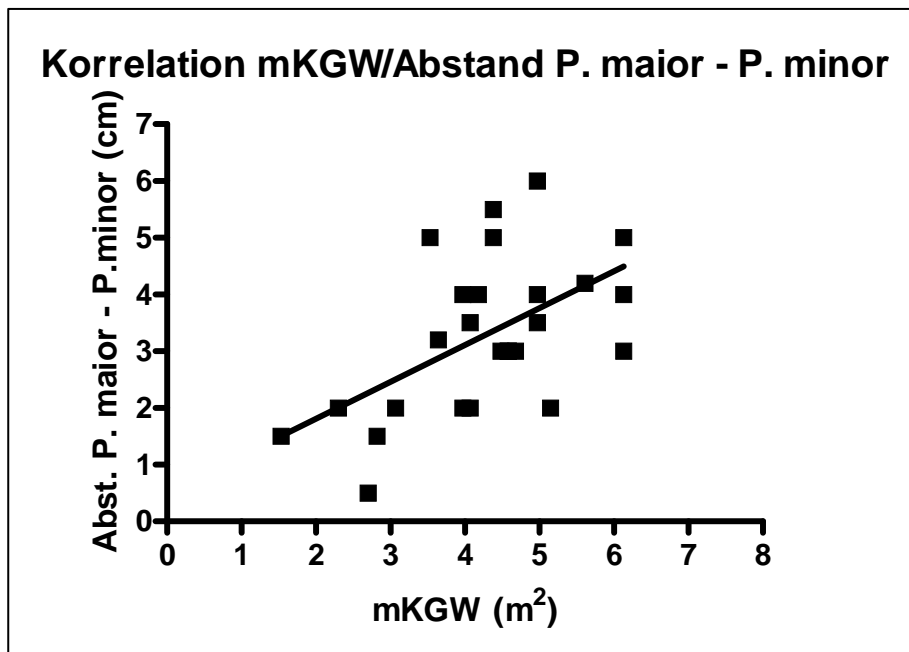
Mittels Regressionsanalyse wurden die Abstände der Papillen vom Pylorus und voneinander auf ihre Korrelation mit dem metabolischen Körpergewicht untersucht (siehe Grafik 2 - 4). Es bestand eine Korrelation des metabolischen Körpergewichts mit dem Abstand Pylorus - Papilla maior ($r = 0,636$), dem Abstand Pylorus - Papilla minor ($r = 0,421$) und dem Abstand Papilla maior - Papilla minor ($r = 0,549$). Die Korrelationen waren statistisch signifikant ($p = 0,0006$; $p = 0,036$; $p = 0,004$).



Grafik 2: Korrelation von metabolischem Körpergewicht (mKGW) und Abstand der Papilla duodeni maior vom Pylorus (Pyl. - P. maior) bei 25 Hunden



Grafik 3: Korrelation von metabolischem Körpergewicht (mKGW) und Abstand der Papilla duodeni minor vom Pylorus (Pyl. – P. minor) bei 25 Hunden



Grafik 4: Korrelation von metabolischem Körpergewicht (mKGW) und Abstand der Papilla duodeni maior von der Papilla duodeni minor (P. maior – P. minor) bei 26 Hunden

4.2.5. Ergebnisse der Vermessung der Ausgusspräparate

In die Auswertung der Vermessung des Gangsystems mittels digitaler Bildanalyse konnten 19 von 26 Patienten einfließen (siehe Abbildung 3 als Beispiel für ein auswertbares Präparat). Zu Patient Nr. 3 und Patient Nr. 26 lagen keine histologischen Befunde vor. Bei den übrigen Präparaten war aufgrund technischer Probleme nach der Korrosion eine Zuordnung der entstandenen, z.T. fragmentierten, Ausgusspräparate zum Ursprungsast des Organs nicht mehr möglich (siehe Abbildung 4). Tabelle 9 zeigt neben der Gesamtzahl die Anzahl der jeweils pro Gruppe unbrauchbaren und auswertbaren Präparate. Auf den Abbildungen 8.1. bis 8.23. im Anhang sind die Fotografien aller erstellten Pankreas-Casts zu sehen. An diesen Fotografien wurde die digitale Bildanalyse vorgenommen.

Tabelle 9: Auswertbare Präparate von Pankreasgangausgüssen bei 24 Hunden mit unterschiedlicher Pankreashistologie

Patientengruppe	Histologie	Ausgusspräparate		
		gesamt	unbrauchbar	auswertbar
I	Unauffällig	12	2	10
II	Chronische Pankreatitis	6	2	4
III	Akute Pankreatitis	3	0	3
IV	Pankreas-teilatrophie	3	1	2
Gesamt		24	5	19

Abbildung 3: Cast von Hund Nr. 10 (mit histologisch unauffälligem Pankreas) als Beispiel für ein auswertbares Präparat

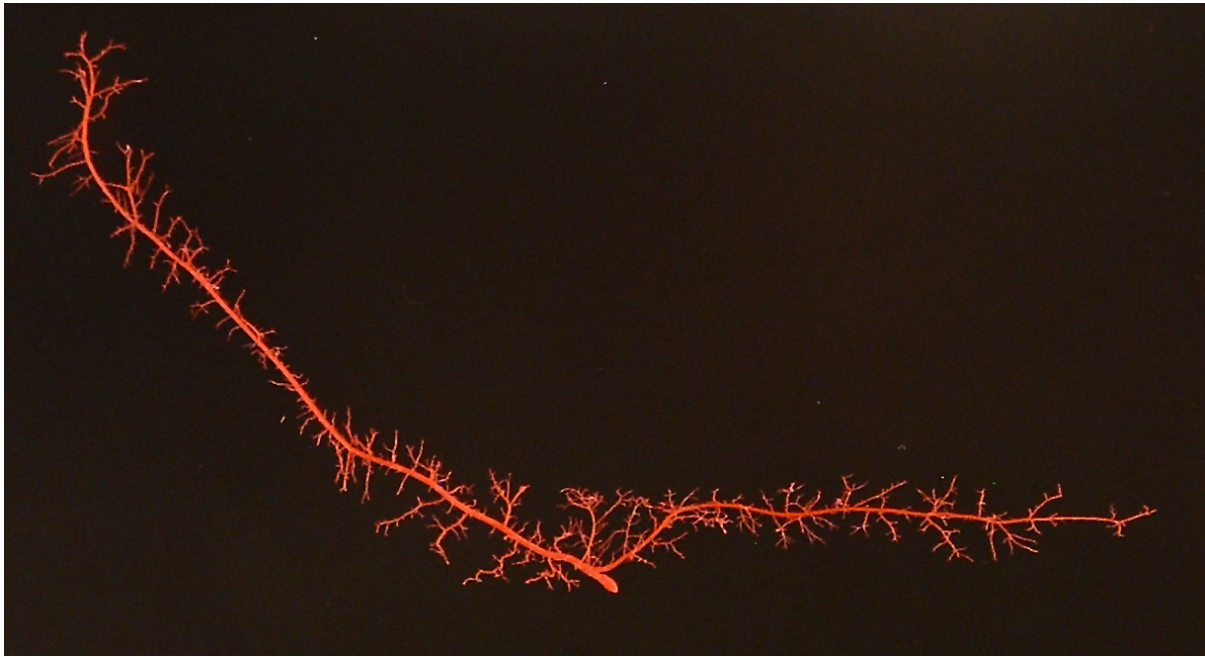


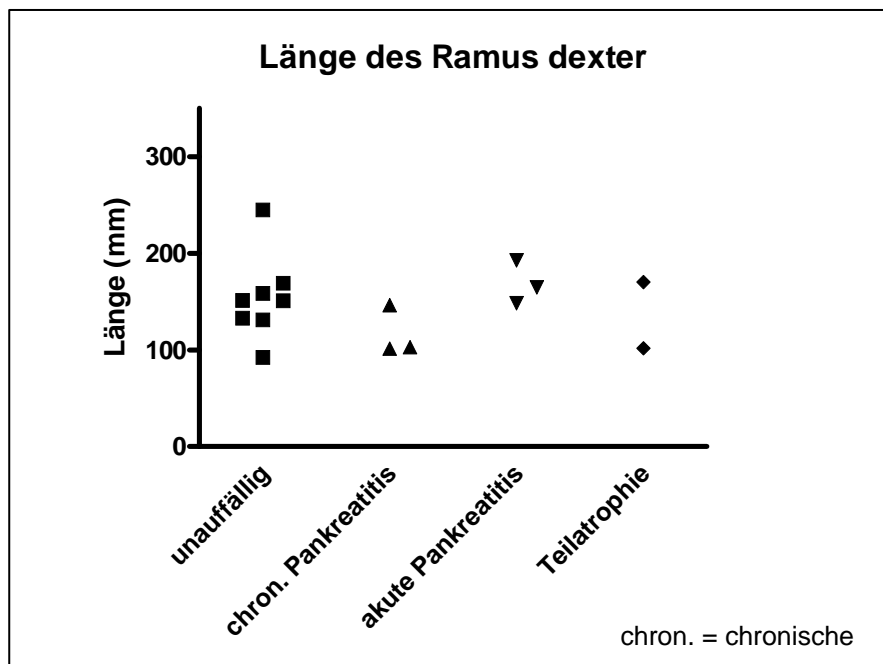
Abbildung 4: Cast von Hund Nr. 1 als Beispiel für ein unbrauchbares Präparat (Zuordnung der Fragmente zum ausgegossenen Pankreasschenkel nicht möglich)



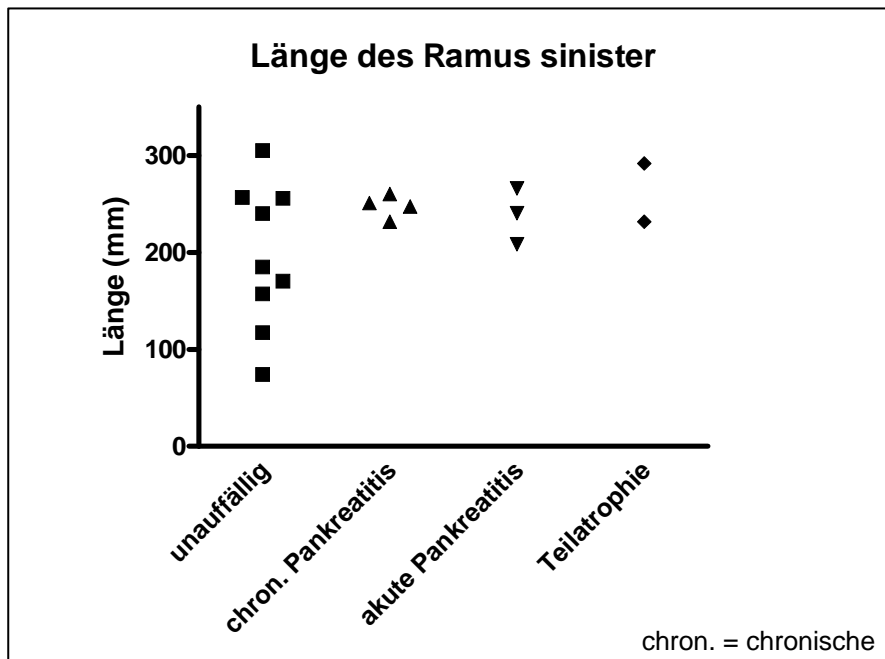
4.2.5.1. Ergebnisse der Ganglängenmessung

In der Gruppe I (n = 10) lag die Länge des Ramus dexter und sinister bei $153,8 \pm 42,6$ mm bzw. $195,9 \pm 74,5$ mm. In den Gruppen II (n = 4), III (n = 3) und IV (n = 2) zeigten sich ähnliche Ganglängen wie in der Gruppe I. Der Ramus sinister war im Durchschnitt stets länger als der Ramus dexter.

Die Grafiken 5 und 6 zeigen die Längen der Rami dexter und sinister, geordnet nach Zugehörigkeit zu den histologischen Gruppen.

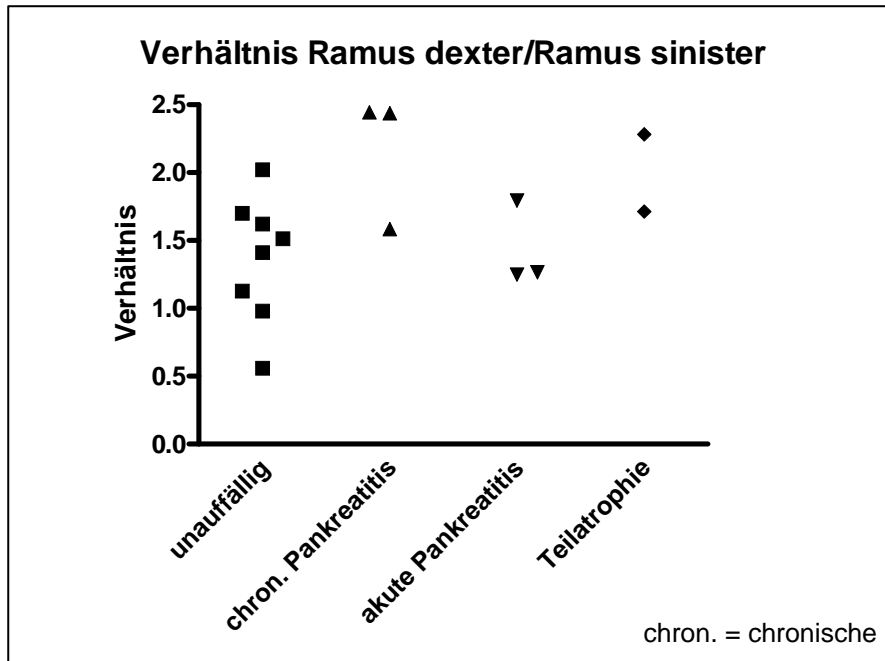


Grafik 5: Länge (mm) des Ramus dexter des Ductus pancreaticus accessorius von 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)



Grafik 6: Länge (mm) des Ramus sinister des Ductus pancreaticus accessorius von 18 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 9) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 9)

Um den Einfluss des metabolischen Körpergewichtes zu berücksichtigen, wurde das Verhältnis der Länge des Ramus dexter zur Länge des Ramus sinister gebildet (siehe Grafik 7). Die Längenverhältnisse zwischen den Rami wichen in den Gruppen II und IV (1: 2,16 bzw. 1:2) von denen der Gruppe I ab (Ramus dexter : Ramus sinister = 1: 1,37).



Grafik 7: Verhältnis von Ramus dexter des Ductus pancreaticus accessorius zu Ramus sinister von 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)

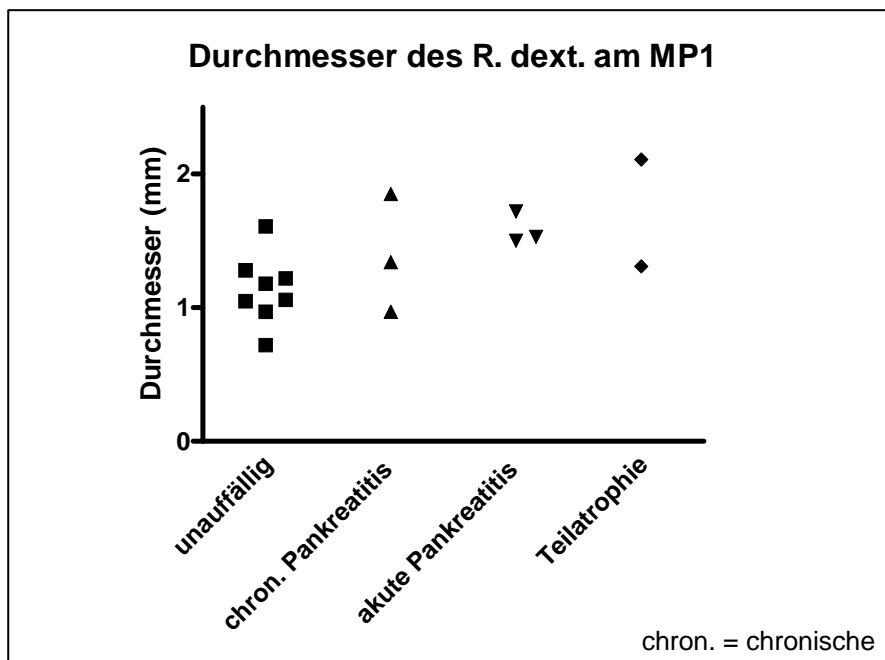
4.2.5.2. Ergebnisse der Messungen an den Messpunkten MP1-3

An drei verschiedenen Messpunkten (MP1: am Ursprung des Astes in Papillennähe, MP2: auf der Hälfte der Länge des Astes, MP3: an der Spitze des Astes) wurde jeweils der Durchmesser der beiden Rami gemessen.

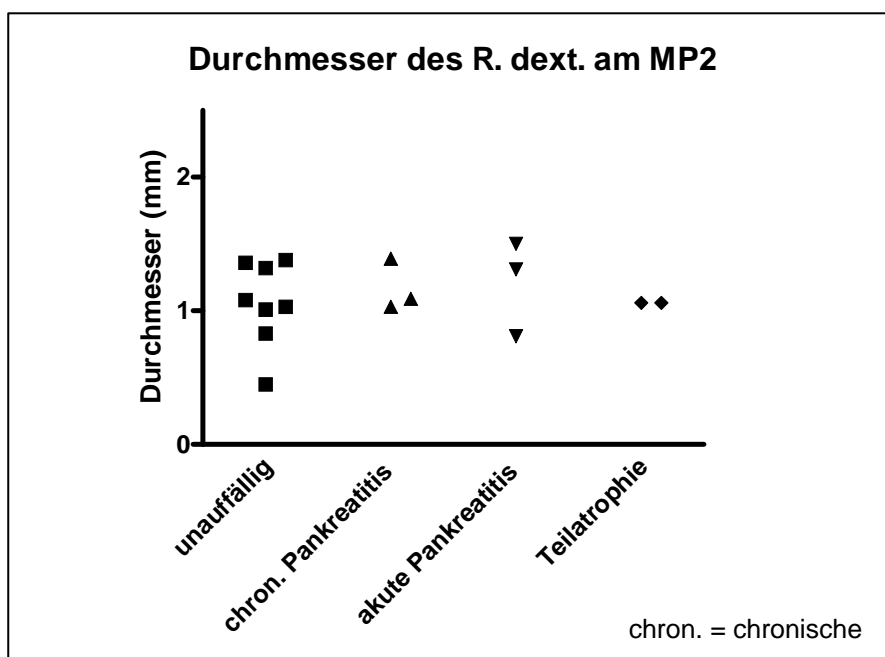
In der Gruppe I wurde das Verhältnis der Durchmesser an den verschiedenen Messpunkten zueinander statistisch geprüft. An beiden Ästen trat ein signifikanter Abfall der Durchmesser von MP1 über MP2 zu MP3 auf. Wegen der geringen Fallzahlen und des möglichen Einflusses der verschiedenen Erkrankungen konnte eine diesbezügliche statistische Auswertung in den anderen Gruppen nicht durchgeführt werden.

Die weitere Beurteilung erfolgte deskriptiv. Am Ramus dexter wurden bei 4 von 9 Hunden mit histologisch nachweisbaren Pankreasveränderungen an individuell unterschiedlichen Messpunkten (MP1–3) höhere Durchmesser ermittelt als in der Gruppe I. Zwei der Tiere stammten aus der Gruppe II und jeweils ein Tier aus den Gruppen III und IV. Am Ramus sinister fanden sich bei allen Hunden mit Pankreatopathien keine Gangerweiterungen.

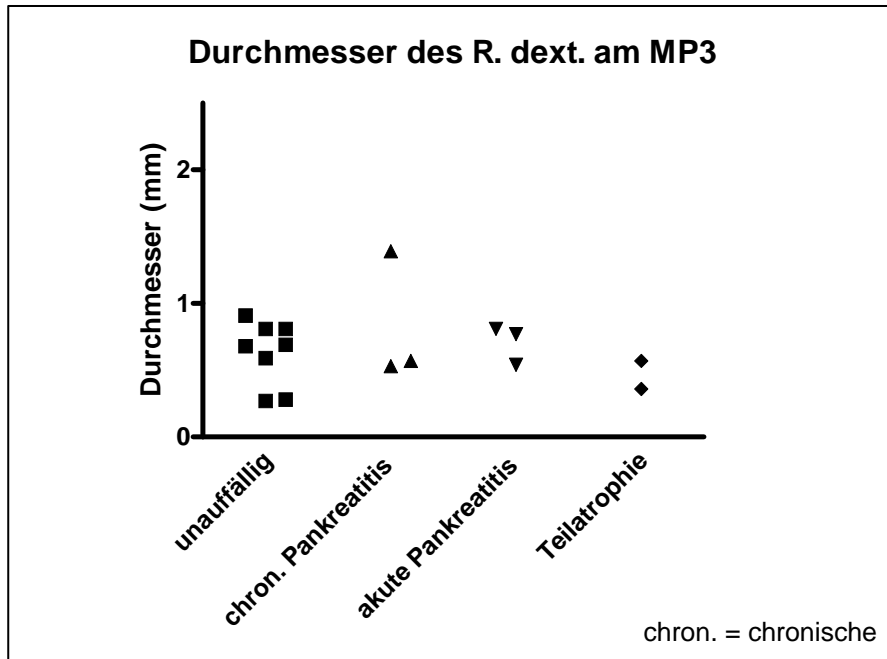
Die Grafiken 8 bis 13 zeigen die gemessenen Durchmesser in mm an den verschiedenen Messpunkten, die Patienten sind nach histologischem Befund gruppiert.



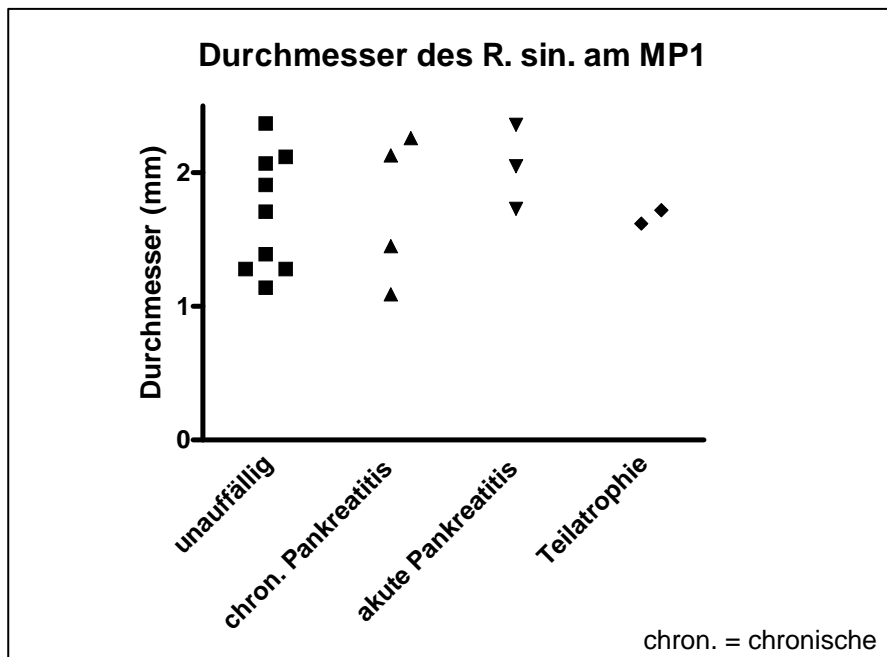
Grafik 8: Durchmesser des Ramus dexter (R. dext.) des Ductus pancreaticus accessorius in mm am Messpunkt 1 (MP1) bei 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)



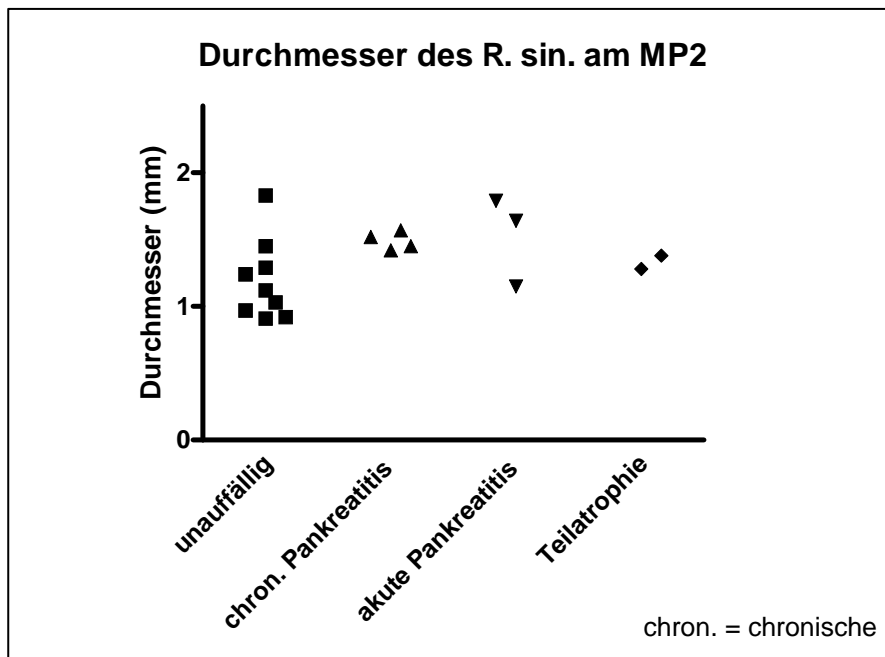
Grafik 9: Durchmesser des Ramus dexter (R. dext.) des Ductus pancreaticus accessorius in mm am Messpunkt 2 (MP2) bei 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)



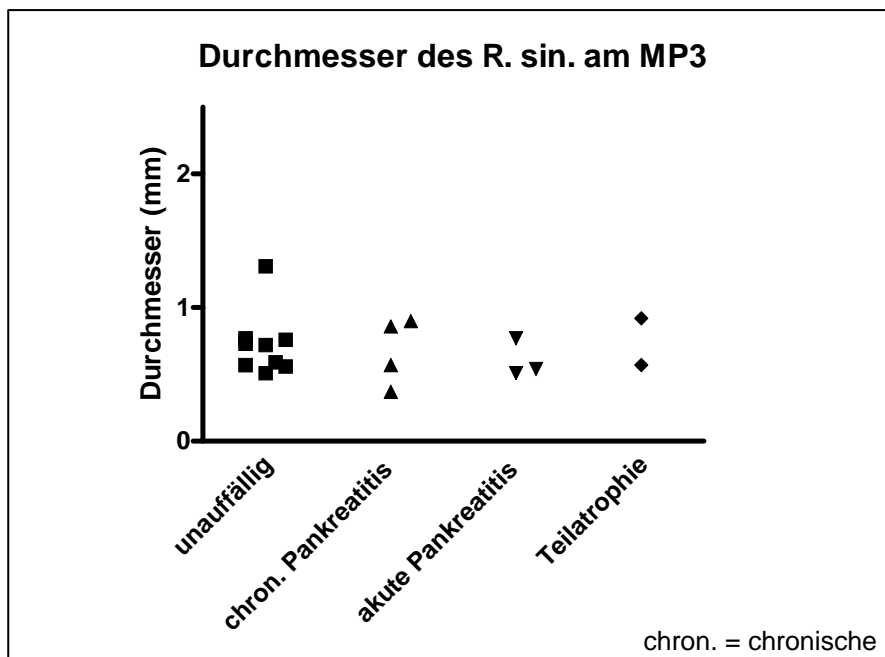
Grafik 10: Durchmesser des Ramus dexter (R. dext.) des Ductus pancreaticus accessorius in mm am Messpunkt 3 (MP3) bei 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)



Grafik 11: Durchmesser des Ramus sinister (R. sin.) des Ductus pancreaticus accessorius in mm am Messpunkt 1 (MP1) bei 18 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 9), und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 9)



Grafik 12: Durchmesser des Ramus sinister (R. sin.) des Ductus pancreaticus accessorius in mm am Messpunkt 2 (MP2) bei 18 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 9), und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 9)

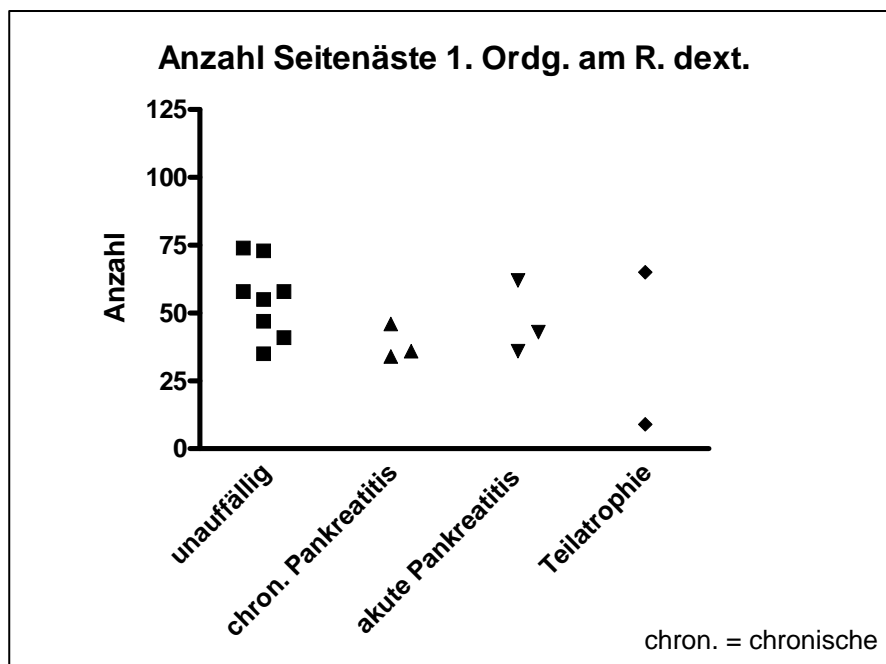


Grafik 13: Durchmesser des Ramus sinister (R. sin.) des Ductus pancreaticus accessorius in mm am Messpunkt 3 (MP3) bei 18 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 9), und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 9)

4.2.5.3. Ergebnisse der Zählung der Abzweigungen 1. Ordnung

Bezüglich der Anzahl der Seitenäste 1. Ordnung waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar. Beim deskriptiven Vergleich fiel auf, dass ein Patient aus der Gruppe der Hunde mit Teilatrophie (Patient Nr. 12) rechts weniger Seitenäste hatte als alle anderen Hunde. Links war die geringste Anzahl der Seitenäste 1. Ordnung im Vergleich zu den Patienten der Gruppen II-IV zu verzeichnen. Makroskopisch war bei diesem Hund der linke Pankreasschenkel deutlich teilatrophiert.

Die Grafiken 14 und 15 zeigen die Anzahl der Seitenäste erster Ordnung bei den nach histologischem Befund gruppierten Patienten.

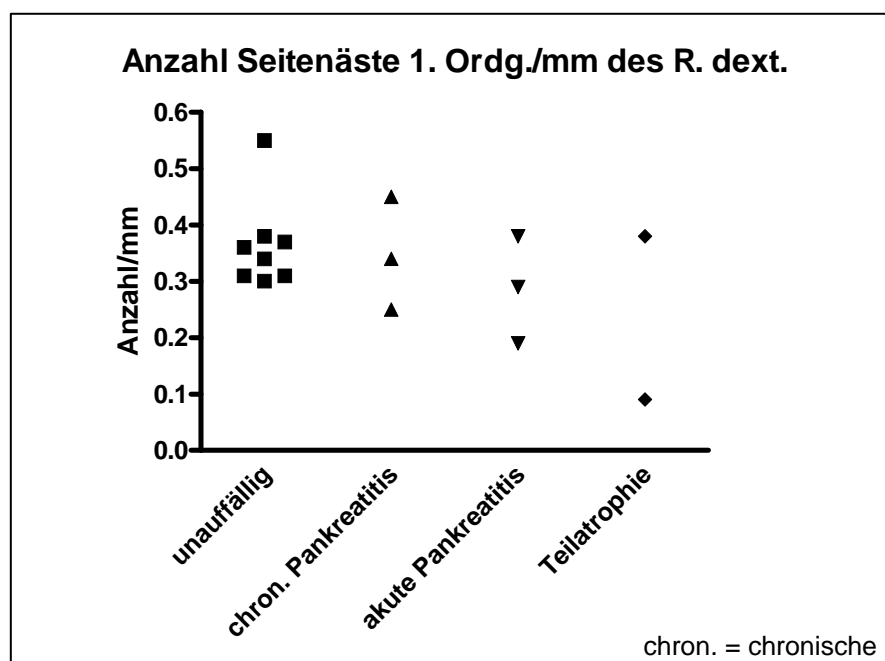


Grafik 14: Anzahl der Seitenäste erster Ordnung (1. Ordg.) am Ramus dexter (R. dext.) des Ductus pancreaticus accessorius bei 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)

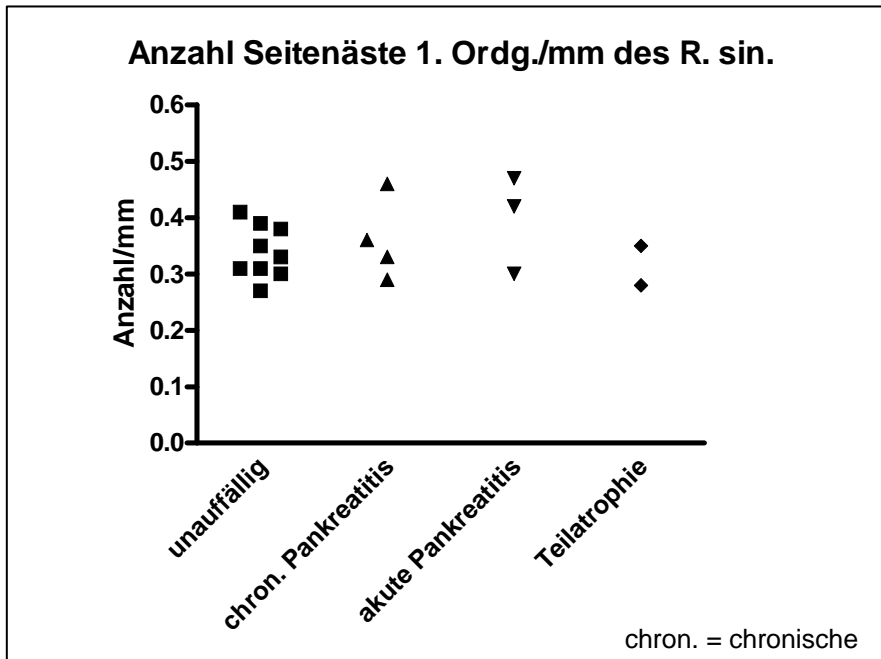


Grafik 15: Anzahl der Seitenäste erster Ordnung (1. Ordg.) am Ramus sinister (R. sin.) des Ductus pancreaticus accessorius bei 18 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 9), und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 9)

Um die Daten ohne Einfluss des metabolischen Körpergewichtes darstellen zu können, wurde die Anzahl der Seitenäste 1. Ordnung pro mm des Ramus dexter bzw. sinister errechnet. Die Grafiken 16 und 17 zeigen die errechneten Werte.



Grafik 16: Anzahl der Seitenäste erster Ordnung (1. Ordg.) pro mm des Ramus dexter (R. dext.) des Ductus pancreaticus accessorius bei 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)



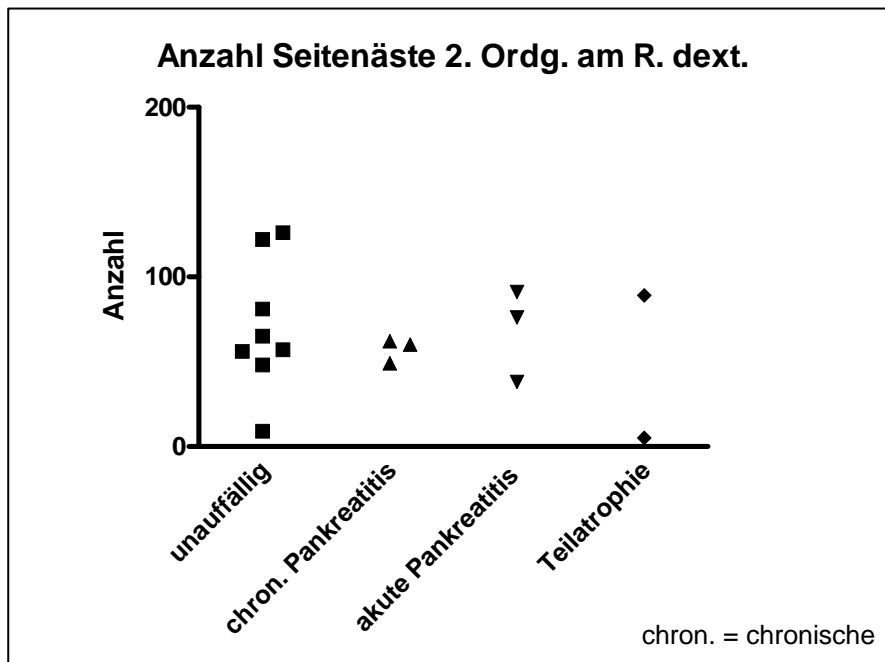
Grafik 17: Anzahl der Seitenäste erster Ordnung (1. Ordg.) pro mm des Ramus sinister (R. sin.) des Ductus pancreaticus accessorius bei 18 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 9) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 9)

Die Daten in Gruppe I waren für beide Rami normalverteilt. Die Anzahl der Seitenäste 1. Ordnung / mm betrug am Ramus dexter $0,37 \pm 0,08$ und am Ramus sinister $0,34 \pm 0,05$. Für die Gruppen II-IV war aufgrund der geringen Fallzahlen eine statistische Bearbeitung nicht möglich. Wie aus den Grafiken 13 und 14 zu ersehen ist, lag eine deutliche Überlappung der Werte vor.

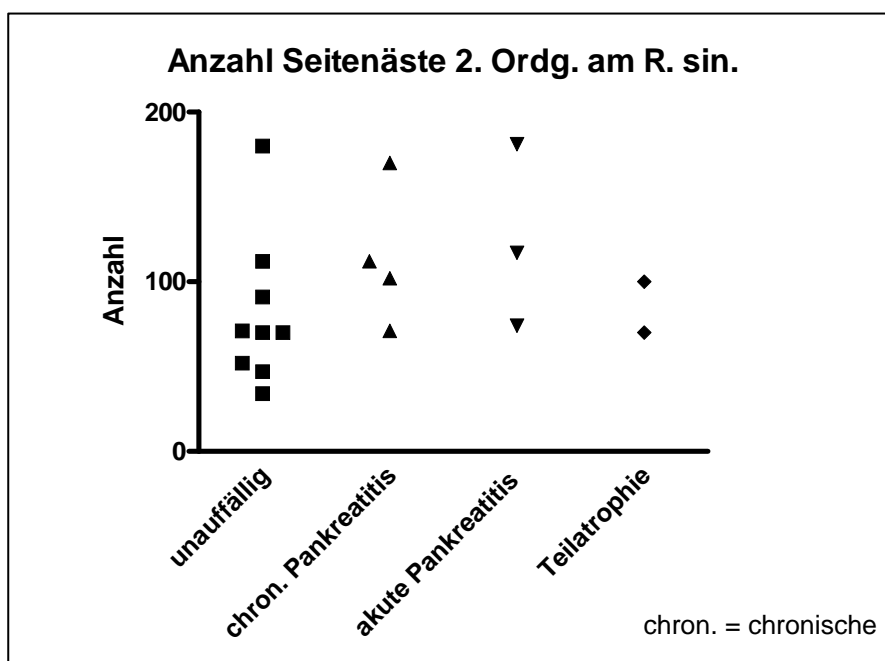
4.2.5.4. Ergebnisse der Zählung der Abzweigungen 2. Ordnung

Auch hier fielen keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Bei der deskriptiven Beurteilung hatte der Patient 12 erwartungsgemäß eine sehr geringe Anzahl von Seitenästen 2. Ordnung rechts. Linksseitig war für die Patienten mit einer Pankreatopathie die Anzahl im unteren Bereich.

In den beiden folgenden Grafiken 18 und 19 sind die gezählten Seitenäste 2. Ordnung bei den nach histologischem Befund geordneten Patienten aufgetragen.

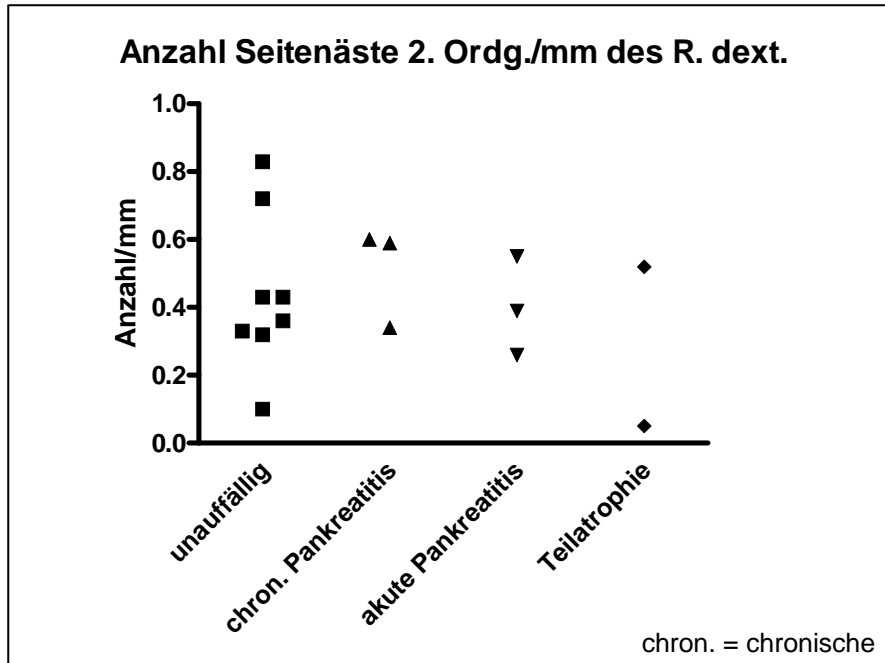


Grafik 18: Anzahl der Seitenäste zweiter Ordnung (2. Ordg.) am Ramus dexter (R. dext.) des Ductus pancreaticus accessorius bei 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)

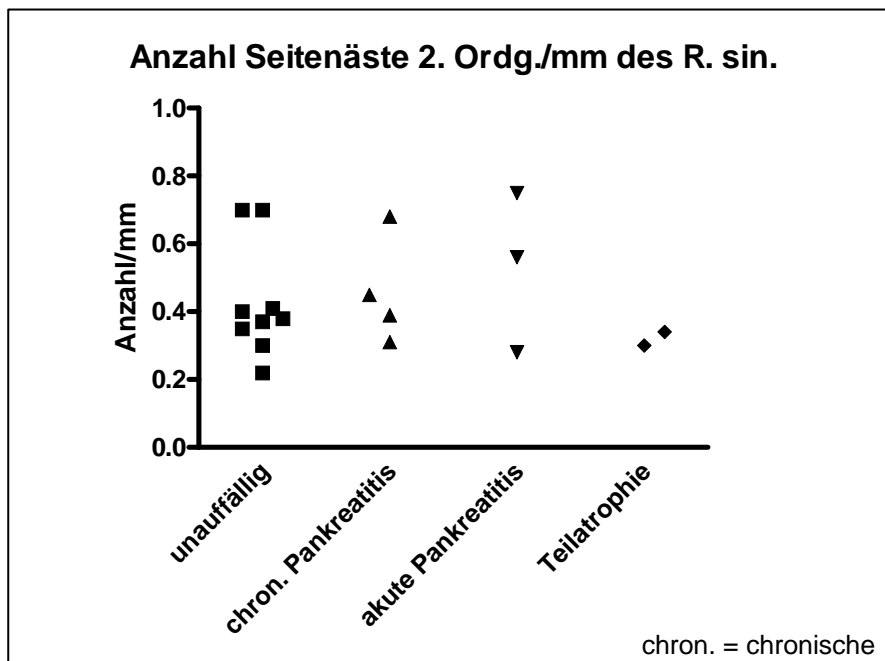


Grafik 19: Anzahl der Seitenäste zweiter Ordnung (2. Ordg.) am Ramus sinister (R. sin.) des Ductus pancreaticus accessorius bei 18 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 9) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 9)

Zur Darstellung der Ergebnisse ohne Einfluss des metabolischen Körpergewichtes wurde die Anzahl der Seitenäste 2. Ordnung pro mm Ramus dexter bzw. sinister errechnet (siehe Grafiken 20 und 21).



Grafik 20: Anzahl der Seitenäste zweiter Ordnung (2. Ordg.) pro mm des Ramus dexter (R. dext.) des Ductus pancreaticus accessorius bei 16 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 8) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 8)



Grafik 21: Anzahl der Seitenäste zweiter Ordnung (2. Ordg.) pro mm des Ramus sinister (R. sin.) des Ductus pancreaticus accessorius bei 18 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 9) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 9)

In Gruppe I waren die Daten jeweils normalverteilt. Rechts betrug die Anzahl $0,44 \pm 0,23$ und links $0,43 \pm 0,17$ Seitenäste 2. Ordnung pro mm.

4.2.5.5. Statistik zu den Einflussgrößen Alter und metabolisches Körpergewicht

In der statistischen Auswertung der Messergebnisse wurde auch der Einfluss der Größen Alter (in Jahren) und metabolisches Körpergewicht (in m^2) untersucht. Hier zeigte sich, dass das Alter keine signifikanten Auswirkungen auf die Länge der Rami (Ramus dexter: $p = 0,08$, Ramus sinister: $p = 0,61$), die Durchmesser an den Messpunkten (MP) 1-3 (Ramus dexter: MP1 $p = 0,11$; MP2 $p = 0,80$; MP3 $p = 0,38$; Ramus sinister: MP1 $p = 0,26$; MP2 $p = 0,48$; MP3 $p = 0,63$) und die Anzahl der Abzweigungen 1. und 2. Ordnung hatte (Ramus dexter: $p = 0,55$ bzw. $p = 0,65$; Ramus sinister: $p = 0,31$ bzw. $p = 0,83$).

Es bestand ein signifikanter Einfluss des metabolischen Körpergewichtes auf Astlänge ($p = 0,01$), Astdurchmesser an den Messpunkten MP1 und MP2 ($p < 0,01$, $p = 0,03$), sowie die Anzahl der Seitenäste 1. und 2. Ordnung des Ramus dexter ($p = 0,01$, $p = 0,02$), aber nicht des Ramus sinister (Astlänge: $p = 0,46$; Astdurchmesser an MP 1 und MP2: $p = 0,10$ und $p = 0,59$; Anzahl der Seitenäste 1. und 2. Ordnung: $p = 0,77$ und $p = 0,39$).

Außerdem zeigte sich eine signifikante Abnahme des Durchmessers der beiden Rami jeweils von MP1 über MP2 zu MP3 (Ramus dexter: $p = 0,0018$; Ramus sinister: $p = 0,0001$).

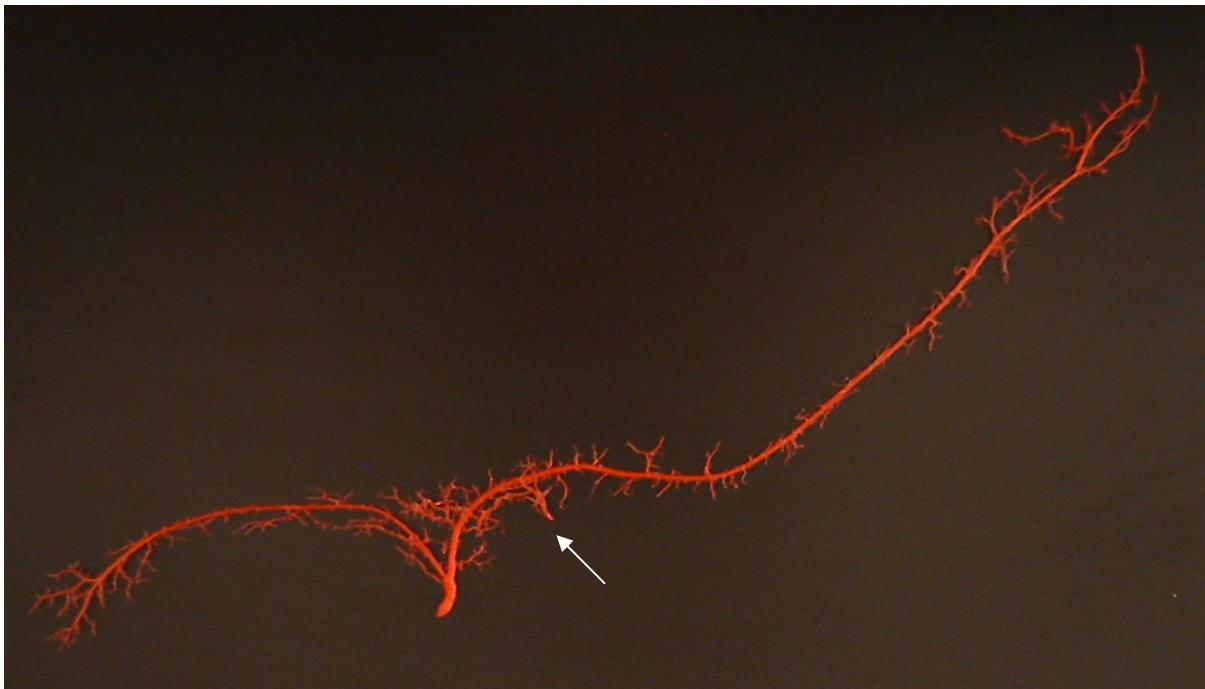
4.2.6. Ergebnisse der Untersuchung auf das Vorliegen eines Ductus pancreaticus

In der Gruppe I (unverändertes Pankreas) war bei fünf von 10 Hunden eine Gangvariation im Sinne des Vorliegens eines Ductus pancreaticus nachweisbar (siehe Abbildung 5). Drei von vier Hunden der Gruppe II (chronische Pankreatitis), zwei von drei Tieren aus Gruppe III (akute Pankreatitis) und beide Hunde der Gruppe IV (Teilatrophie) zeigten ebenfalls diese Variante. Sie konnte somit bei 12 der 19 ausgewerteten Präparate nachgewiesen werden. Dies entspricht 63,16 %. Tabelle 10 zeigt die Verteilung dieser Gangvariation innerhalb der verschiedenen histologischen Gruppen.

Tabelle 10: Vorliegen eines Ductus pancreaticus bei Hunden mit unverändertem Pankreas (n = 10) und Hunden mit unterschiedlichen Pankreatopathien (n = 9)

Gruppe	Histologie	Ductus pancreaticus		Gesamt
		ja	nein	
I	Unauffällig	5	5	10
II	Chronische Pankreatitis	3	1	4
III	Akute Pankreatitis	2	1	3
IV	Pankreas-teilatrophie	2	0	2
Gesamt		12	7	19

Abbildung 5: Cast des Hundes Nr. 15 (mit histologisch unauffälligem Pankreas) als Beispiel für das Vorliegen eines Ductus pancreaticus (Pfeil)



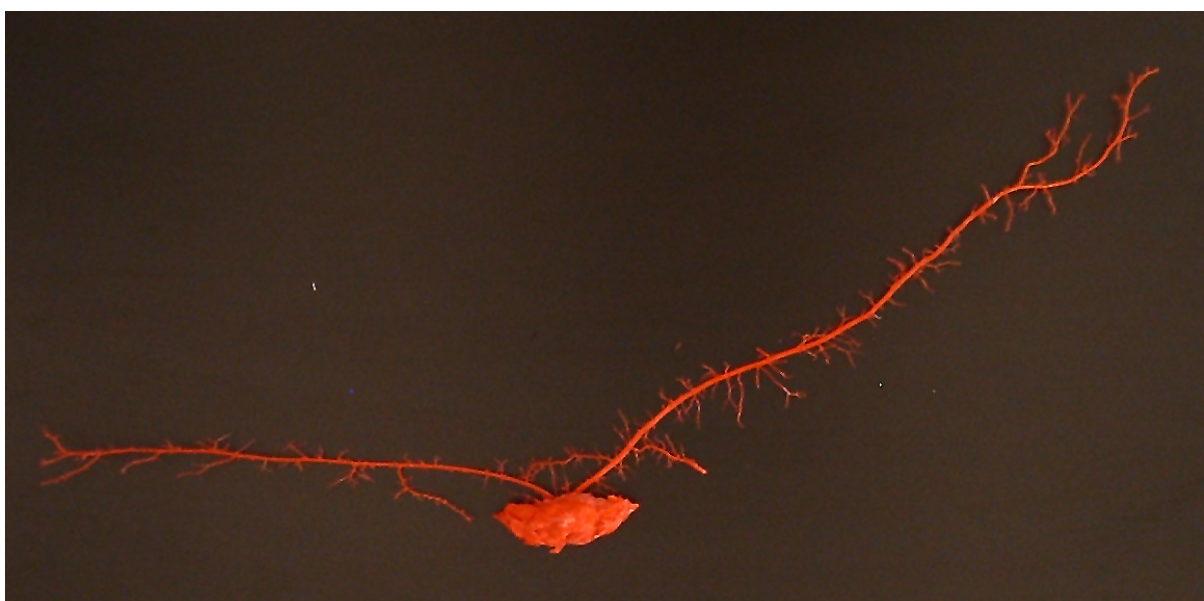
4.2.7. Ergebnisse der Untersuchung auf das Vorliegen von Extravasaten

Bereits während der Präparation oder nach der Korrosion zeigte sich bei einigen der Casts mit dem Austritt von Technovit® 7143 aus dem Gangsystem eine Extravasatbildung. Dies konnte an verschiedenen Stellen auftreten (entlang der Hauptäste, im Bereich der Seitenäste 1. Ordnung oder bereits an der Papille, siehe Abbildung 6). In Tabelle 11 ist das Auftreten von Extravasaten innerhalb der histologischen Gruppen gezeigt. Im Verlauf der Studie nahm das Auftreten solcher Artefakte ab.

Tabelle 11: Vorliegen von Extravasaten an den Casts von Hunden mit unverändertem Pankreas (n = 10) und Hunden mit unterschiedlichen Pankreatopathien (n = 9)

Gruppe	Histologie	Extravasat		Gesamt
		ja	Nein	
I	Unauffällig	8	2	10
II	Chronische Pankreatitis	2	2	4
III	Akute Pankreatitis	1	2	3
IV	Pankreas-teilatrophie	0	2	2
Gesamt		11	8	19

Abbildung 6: Cast von Hund Nr. 11 (mit histologisch diagnostizierter chronischer Pankreatitis) als Beispiel für das Vorliegen eines Extravasats



4.2.8. Ergebnisse der zytologischen Untersuchung

Bei der zytologischen Untersuchung wurde eine Vielzahl an Diagnosen und Verdachtsdiagnosen gestellt (s. Tabelle Nr. 12).

Die Tabellen 8.2. und 8.3. im Anhang zeigen die ausführlichen Befunde. Dort finden sich auch Bilder von Beispielbefunden (s. Abbildungen 8.24. – 8.28.).

Tabelle 12: Untersuchungsergebnisse der von 22 Hunden der Gruppen I–IV über die Papillen aus dem Ductus pancreaticus und dem Ductus choledochus entnommenen zytologischen Proben

Gruppe	Patient Nr.	Zytologische Diagnose Ductus pancreaticus	Zytologische Diagnose Ductus choledochus
I	7	obB*	obB
	8	obB	obB, reaktiv
	9	obB	obB
	10	obB	obB, gegebenenfalls Metaplasie
	13	mittelgradige squamöse Metaplasie, leicht- bis mittelgradige Dysplasie	leichtgradige squamöse Metaplasie und Dysplasie
	15	obB	Dysplasie, DD*: neoplastisch
	16	obB	obB
	17	leichtgradige Dysplasie, leichtgradige squamöse Metaplasie	gegebenenfalls geringgradige Metaplasie, leichtgradige Dysplasie
	23	Verdacht auf Karzinom	Verdacht auf Karzinom
	24	Verdacht auf Karzinom, zelluläre Nekrose	Verdacht auf Neoplasie/ hochgradige Dysplasie, zelluläre Nekrose
	25	obB	obB
II	4	Eosinophile Entzündung, Hinweis auf zelluläre Nekrose	durch Verband Hinweis auf eosinophile Entzündung bzw. Metaplasie (eher: Darmzotte)
	5	gegebenenfalls leichtgradige Dysplasie und Metaplasie	hochgradige Dysplasie/Neoplasie entweder des Darms oder des Ductus. Hinweise auf zelluläre Nekrose
	11	obB	obB, gegebenenfalls Metaplasie
	14	hochgradige zelluläre Nekrose	obB
	20	hochgradige Dysplasie/Neoplasie mit Hinweisen auf mononukleäre Entzündung, zelluläre Nekrose und möglicherweise sekundäre Giardieninfektion	Giardieninfektion, gegebenenfalls Metaplasie

* obB = ohne besonderen Befund

* DD = Differentialdiagnose

Fortsetzung Tabelle 12: Untersuchungsergebnisse der von 22 Hunden der Gruppen I–IV über die Papillen aus dem Ductus pancreaticus und dem Ductus choledochus entnommenen zytologischen Proben

Gruppe	Patient Nr.	Zytologische Diagnose Ductus pancreaticus	Zytologische Diagnose Ductus choledochus
III	18	leichtgradige Dysplasie, leichtgradige squamöse Metaplasie	leichtgradige Dysplasie, gegebenenfalls leichtgradige Metaplasie
	19	Hinweise auf zelluläre Nekrose	obB, gegebenenfalls Metaplasie
	22	obB	eosinophile Entzündung
IV	6	leichtgradige Dysplasie	Hinweise auf zelluläre Nekrose, leichtgradige Dysplasie (DD*: Drüsenzellen ohne Vakuolen)
	12	obB, gegebenenfalls Metaplasie	gegebenenfalls Metaplasie, gegebenenfalls geringgradige Dysplasie
	21	Hinweise auf zelluläre Nekrose	obB

*obB = ohne besonderen Befund

*DD = Differentialdiagnose

In die statistische Auswertung wurden 22 der 26 Patienten aus der Studie aufgenommen. Folgende Patienten wurden ausgeschlossen: von Patient Nr. 3 und Patient Nr. 26 lagen keine pathohistologischen Befunde des Pankreas vor. Bei den Patienten Nr. 1 und Nr. 2 waren die zytologischen Präparate wegen mangelnder Kenntlichmachung nicht zuzuordnen. Die Proben von Patient Nr. 1 waren zudem nicht über die Papillen aus den Ductus entnommen worden, sondern von der Dünndarmschleimhaut im Bereich der Papillen. Auf den zytologischen Präparaten war daher nur Dünndarmepithel nachweisbar.

Bei 21 der 22 Hunde wurden im Rahmen der Befundung 1000 Zellen pro Präparat ausgezählt. Wegen der geringen Zellularität konnten am Präparat des Ductus pancreaticus von Patient Nr. 4 nur 397 Zellen differenziert werden (s. Tabelle 8.3. im Anhang).

Aus Tabelle 13 ist ersichtlich, wie viele Präparate aus jeder histologischen Gruppe auswertbar waren.

Tabelle 13: Auswertbare zytologische Präparate von 22 Hunden mit histologisch Unauffälligem Pankreas (n = 11) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 11)

Patienten- gruppe	Histologie	Patienten mit zytologischen Präparaten		
		gesamt	unbrauchbar	auswertbar
I	Unauffällig	12	1	11
II	Chronische Pankreatitis	6	1	5
III	Akute Pankreatitis	3	0	3
IV	Pankreas- teilatrophie	3	0	3
Gesamt		24	2	22

Um eine bessere statistische Verwertbarkeit der Daten zu erreichen, wurde für die Analyse nur festgehalten, ob ein pathologischer Befund in der Zytologie vorlag oder nicht.

Die statistische Analyse mittels Cohen´s kappa Koeffizient (K) ergab eine schlechte bzw. sehr schlechte Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchungsmethoden Histologie des Pankreas und Zytologie aus dem Pankreasgangsystem (K = 0,364 für die Befunde am Ductus pancreaticus, K = 0,182 für die Befunde am Ductus choledochus).

4.2.9. Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchungen

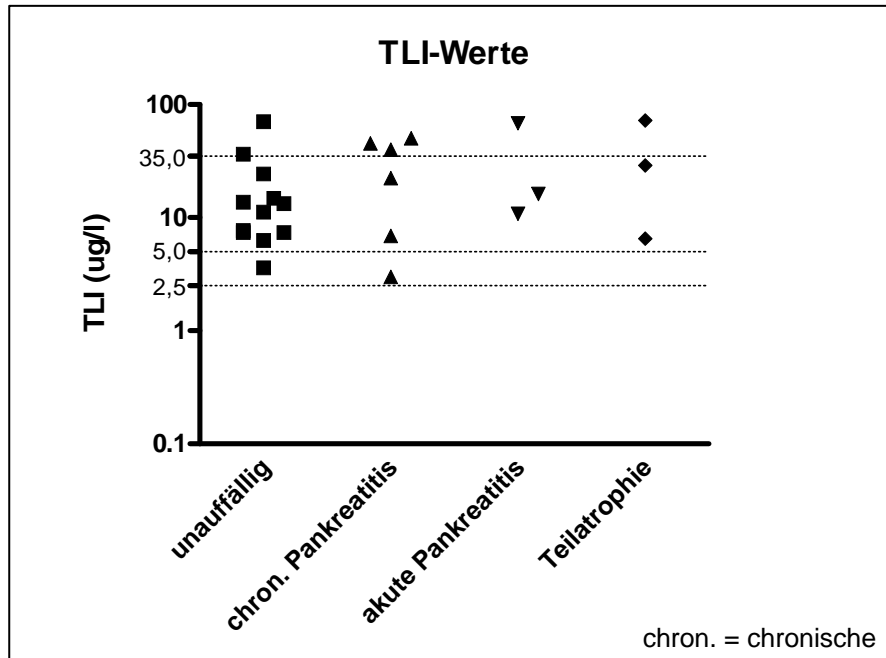
4.2.9.1. Canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum

Die Messung der cTLI bei allen Hunden ergab Werte zwischen 3,0 µg/l (Patient 1) und 72,3 µg/l (Patient 12). Bei zwei Hunden (Patienten 1 und 6) lagen die Werte unterhalb und bei sieben Hunden (Patienten 4, 7, 11, 12, 15, 19, 20) oberhalb des Referenzbereiches von 5 - 35 µg/l. Unter dem Cut-off-Wert für die exokrine Pankreasinsuffizienz (2,5 µg/l) lag kein Ergebnis (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Messergebnisse der TLI-Bestimmung aus dem Blutserum von 24 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 12) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 12)

Gruppe	Histologie	Patient Nr.	TLI µg/l
I	Unauffällig	2	13,3
		7	36,4
		8	24,3
		9	13,7
		10	14,8
		13	7,4
		15	70,4
		16	3,6
		17	11,2
		23	6,3
		24	7,4
		25	7,7
II	Chronische Pankreatitis	1	3,0
		4	50,3
		5	6,9
		11	45,3
		14	22,3
		20	40,0
III	Akute Pankreatitis	18	10,8
		19	68,1
		22	16,2
IV	Teilatrophie	6	6,5
		12	72,3
		21	28,9

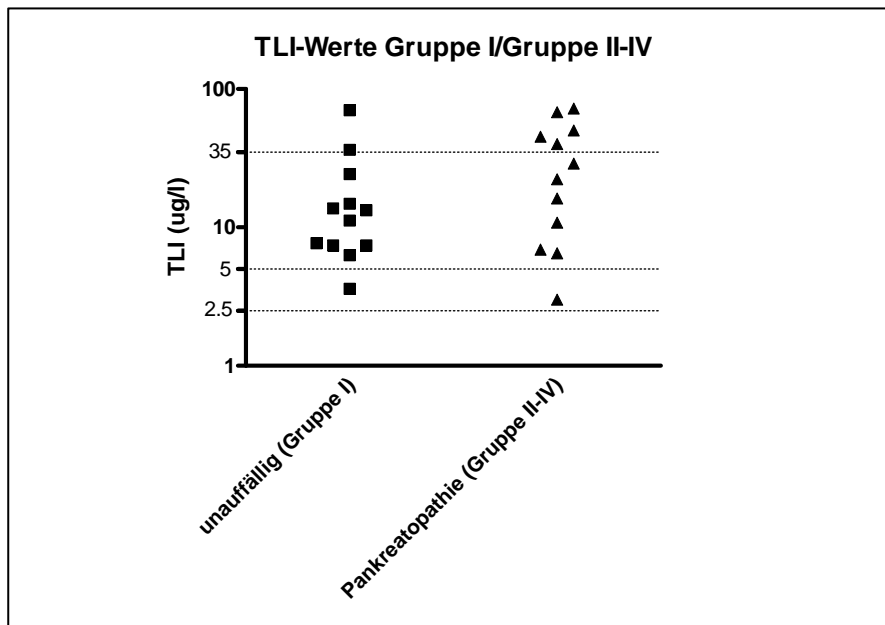
In die statistische Bearbeitung gingen 24 von 26 Patienten ein, da von den Patienten 3 und 26 keine histologischen Diagnosen vorlagen. In Grafik 22 sind die TLI-Ergebnisse der nach histologischen Befunden gruppierten Patienten aufgezeigt.



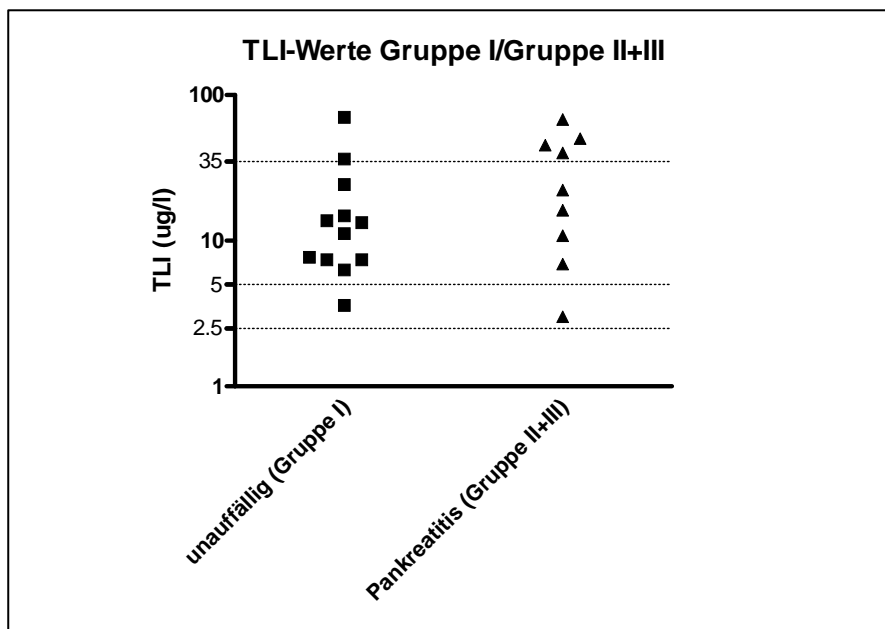
Grafik 22: TLI-Werte von 24 Hunden mit unauffälligem Pankreas ($n = 12$) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen ($n = 12$)

Mittels Einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) wurden die Gruppenunterschiede geprüft. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,6411$).

Um trotz der geringen Fallzahlen in den Gruppen II-IV die statistische Auswertbarkeit zu erhöhen, wurden diese Gruppen zusammengefasst zur Gruppe „Pankreatopathie“ (siehe Grafik 23). Außerdem wurde eine Zusammenfassung der Gruppen II und III zur Gruppe „Pankreatitis“ vorgenommen (siehe Grafik 24). Bei der Analyse zeigt sich auch beim Vergleich der Gruppen „gesund“ und „Pankreatopathie“ bzw. „Pankreatitis“ kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der cTLI-Bestimmung ($p = 0,2071$ bzw. $p = 0,2813$).



Grafik 23: TLI-Werte von 24 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 12) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 12), diese zusammengefasst zur Gruppe „Pankreatopathie“



Grafik 24: TLI Werte von 21 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 12), chronischer Pankreatitis (n = 6) und akuter Pankreatitis (n = 3), diese zusammengefasst zur Gruppe „Pankreatitis“

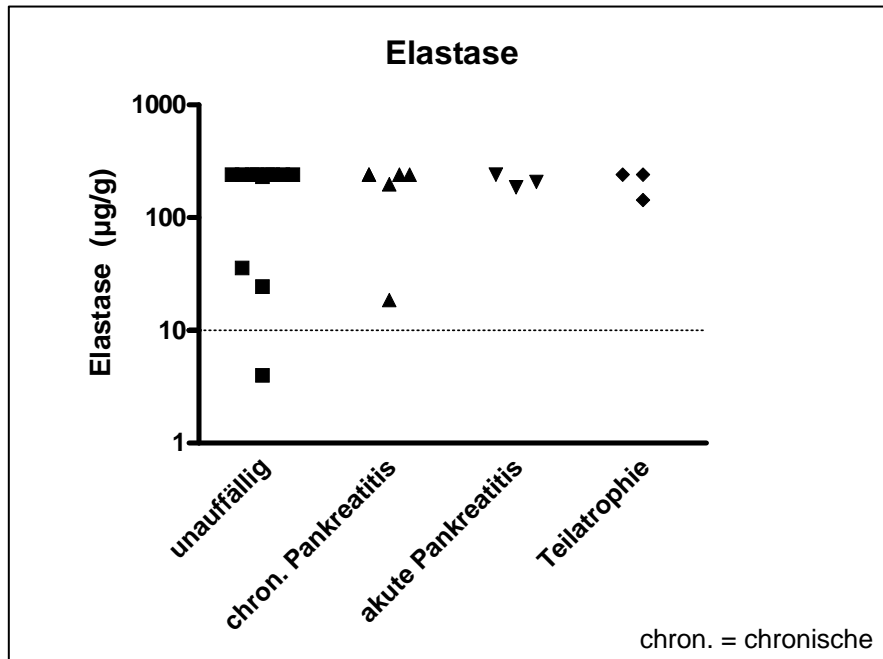
4.2.9.2. Canine pankreatische Elastase (cEI) im Kot

Die Messungen der cEI erbrachten Werte zwischen $< 4,0 \mu\text{g/g}$ und $> 240 \mu\text{g/g}$ (siehe Tabelle 15). Drei Hunde (Patienten 20, 24 und 25) hatten einen cEI-Wert im fraglichen Bereich (10 - 40 $\mu\text{g/g}$). Bei einem Hund (Patient 7) lag das Ergebnis unter dem Cut-off-Wert für die Exokrine Pankreasinsuffizienz (10 $\mu\text{g/g}$).

Tabelle 15: Messergebnisse der Elastase-Bestimmung aus dem Kot von 24 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 12) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 12)

Gruppe	Histologie	Patient Nr.	Elastase $\mu\text{g/g}$
I	Unauffällig	2	>240
		7	<4
		8	>240
		9	>240
		10	>240
		13	>240
		15	>240
		16	>240
		17	>240
		23	231,5
		24	24,5
		25	35,75
II	Chronische Pankreatitis	1	>240
		4	198
		5	>240
		11	>240
		14	>240
		20	18,6
III	Akute Pankreatitis	18	>240
		19	185,6
		22	206,7
IV	Teilatrophie	6	>240
		12	>240
		21	143,1

In die statistische Auswertung gingen 24 von 26 Patienten ein, da von den Patienten 3 und 26 keine histologischen Diagnosen vorlagen. Grafik 25 enthält die Elastase-Werte der Patienten, die nach histologischem Befund gruppiert sind.

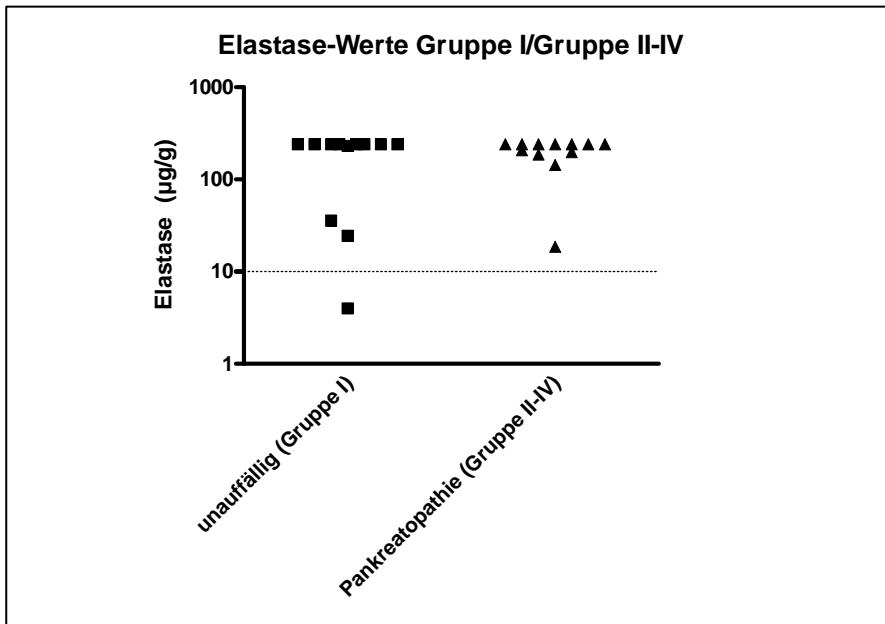


Grafik 25: Elastase-Werte von 24 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 12) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 12)

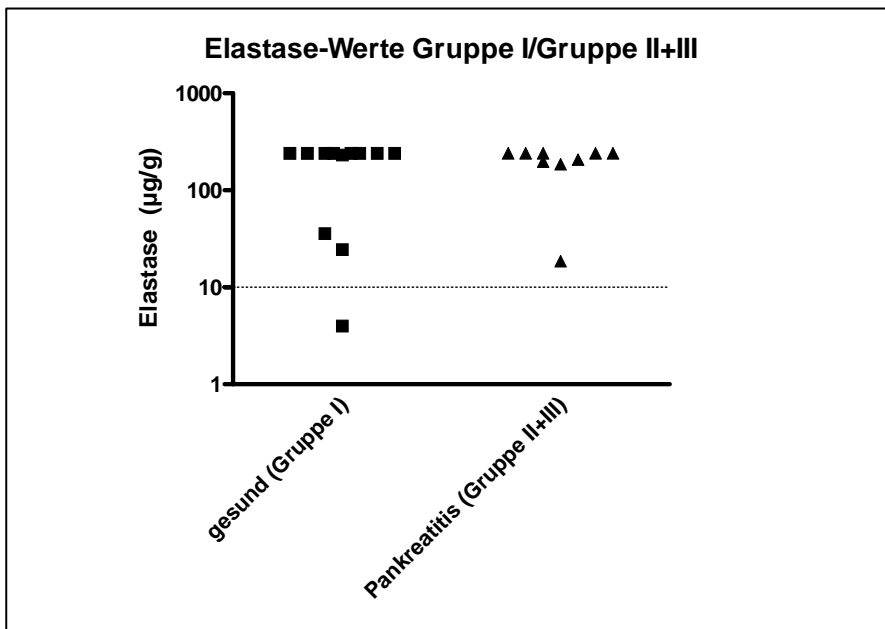
Mittels Kruskal-Wallis-Test wurden die Gruppenunterschiede geprüft. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,9341$)

Wegen der geringen Fallzahlen in den Gruppen II-IV wurden diese Gruppen zusammengefasst zur Gruppe „Pankreatopathie“ (siehe Grafik 26). Außerdem erfolgte eine Zusammenfassung der Gruppen II und III zur Gruppe „Pankreatitis“ (siehe Grafik 27).

In der Analyse zeigt sich auch beim Vergleich der Gruppen „gesund“ und „Pankreatopathie“ bzw. „Pankreatitis“ kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der cE1-Bestimmung ($p = 0,8422$ bzw. $p = 0,7450$).



Grafik 26: Elastase-Werte von 24 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 12) und unterschiedlichen Pankreaserkrankungen (n = 12), diese zusammengefasst zur Gruppe „Pankreatopathie“



Grafik 27: Elastase-Werte von 21 Hunden mit unauffälligem Pankreas (n = 12), chronischer Pankreatitis (n = 6) und akuter Pankreatitis (n = 3), diese zusammengefasst zur Gruppe „Pankreatitis“

5. DISKUSSION

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen sollten Informationen zur Anatomie und Zytologie des Ausführungsgangsystems des Hundepankreas erarbeitet sowie Parameter der exokrinen Funktion des Organs im Vergleich zu morphologischen Befunden überprüft werden.

Bei den Arbeiten zur Anatomie musste zunächst geklärt werden, ob die Darstellung des Ausführungsgangsystems mittels Korrosionstechnik möglich ist. Zu diesem Zweck wurden im Rahmen einer Vorstudie ein geeignetes Ausgussmaterial und die entsprechende Korrosionslösung gesucht. An den erstellten Präparaten wurden dann die anatomischen Verhältnisse des Gangsystems des gesunden und erkrankten Hundepankreas studiert.

Zur Klärung der Frage, ob zytologische Proben aus dem Gangsystem beim Hund eine diagnostische Relevanz haben, wurden bei allen Patienten entsprechende Proben entnommen, untersucht und die Befunde mit den histologischen Ergebnissen verglichen.

Die Parameter der exokrinen Funktion canine Trypsin like immunoreactivity (cTLI) und canine Elastase (cE1) wurden bei den Hunden aus Serum bzw. Kot durch externe Labore bestimmt und die Befunde ebenfalls mit den histologischen Ergebnissen verglichen.

Im folgenden sollen zunächst die Patientenauswahl und Verifizierung der Diagnose und anschließend die Ergebnisse der korrosionsanatomischen, zytologischen und labordiagnostischen Untersuchungen im Zusammenhang mit den pathologisch-histologischen Befunden diskutiert werden.

5.1. Patientenauswahl und Verifizierung der Diagnose

Es wurden nur Hunde in die Untersuchung einbezogen, bei denen aufgrund der Befunde der klinischen und weiterführenden Untersuchung bzw. des schlechten Allgemeinzustandes die medizinische Indikation zur Euthanasie bestand. Ein Hund verstarb. Es wurde keine Vorauswahl bezüglich der Art der Erkrankung getroffen, sodass Tiere mit gesunder, akut oder chronisch entzündeter Bauchspeicheldrüse sowie Hunde mit Pankreasteilatrophie in die Studie eingingen. Hunde mit ausgeprägter Pankreasatrophie und solche mit Pankreastumoren standen nicht zur Verfügung.

Zu den weiterführenden Untersuchungen zählten die bildgebenden Verfahren Röntgen und abdominelle Sonographie und je nach Indikation die labordiagnostische Untersuchung verschiedener Organparameter.

Zur Verifizierung der Diagnose am Pankreas wurde von allen Hunden das Organ unmittelbar nach der Euthanasie entnommen, makroskopisch beurteilt und von jedem Schenkel mindestens eine pathohistologische Probe untersucht.

Die makroskopische und pathohistologische Beurteilung ist als aussagekräftigste Möglichkeit der Pankreasbeurteilung anerkannt (GEYER, 1973; GEYER und SCHÄFER, 1979; TWEDT, 1999; SPILLMANN et al., 2000a) und wurde daher hier angewendet.

Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand der histologischen Diagnosen des Pankreas in die Gruppen „unauffällig“, „chronische Pankreatitis“, „akute Pankreatitis“ und „Pankreasteilatrophie“.

5.2. Ergebnisse der histologischen Untersuchungen

Bei 24 der 26 Hunde, die in die Studie gingen, konnten histologische Diagnosen am Pankreas gestellt werden. 50 % der Tiere wiesen eine histologisch nachweisbare Veränderung in diesem Organ auf, die sich einer der Gruppen chronische Pankreatitis, akute Pankreatitis und Pankreas(teil-)atrophie zuordnen ließ. Von diesen 12 Tieren zeigten sechs (25 %) Anzeichen einer chronischen Pankreatitis und jeweils drei (12,5 %) eine akute Pankreatitis bzw. eine Pankreasteilatrophie.

HÄNICHEN und MINKUS (1990) veröffentlichten eine Studie zur Pathologie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas bei Hund und Katze. Hier wiesen 1,7 % der untersuchten Hunde eine nosologisch bedeutsame Veränderung des Organs auf. Von diesen Tieren hatten 41,2 % eine akut nekrotisierende Pankreatitis, 17,6 % eine chronische Pankreatitis, z. T. mit akutem Schub, 5,9 % eine Pankreaszirrhose, 11,8 % eine Pankreasatrophie und 23,6 % ein Pankreaskarzinom.

In der Studie von DRIVER (1997) wurden retrospektiv die Abgangsursachen bei Hunden anhand des Sektionsgutes des Institutes für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen aus einem Zeitraum von 14 Jahren untersucht. Hier wiesen 0,7 % der untersuchten Hunde eine nicht-tumoröse Erkrankung am Pankreas auf, davon waren 55,8 % eine akute Pankreasnekrose, 22,1 % eine chronisch-indurierende Pankreatitis, 15,1 % eine Hypoplasie

bzw. Atrophie und 7,0 % eine Pankreaszirrhose. Bei 19,4 % der untersuchten Hunde war die Abgangsursache tumorös bedingt. 2 % dieser Tiere hatten Tumoren des exokrinen oder endokrinen Pankreas, in 92,5 % der Fälle handelte es sich hier um ein Adenokarzinom und in je 2,5 % der Fälle um Adenome, osteoplastische Sarkome und nicht klassifizierte Tumoren.

In der vorliegenden Studie lag nur bei einem Hund (Patient Nr. 1) (4,17 % der 24 Hunde) eine nosologisch bedeutsame Erkrankung des Pankreas vor, die letztendlich als Todesursache zu werten ist. Beim Vergleich der vorliegenden Studie mit Untersuchungen von HÄNICHEN und MINKUS (1990) sowie DRIVER (1997) fällt auf, dass die Angaben zum Auftreten von chronischen Veränderungen und Atrophie in etwa übereinstimmen, der Anteil der Hunde mit Anzeichen auf akute Veränderungen am Pankreas in der eigenen Studie allerdings deutlich geringer ausfällt. Zudem fand sich hier kein Patient mit einer tumorösen Veränderung an diesem Organ. Eine Erklärung für die Diskrepanz ist die geringe Fallzahl in der eigenen Studie, die nur eine kleine Stichprobe aus dem Patientengut der Medizinischen und Gerichtlichen Veterinärklinik I und der Klinik für Geburtshilfe, Gynäkologie und Andrologie der Groß- und Kleintiere mit Tierärztlicher Ambulanz der Justus-Liebig-Universität repräsentiert.

5.3. Ergebnisse der makroskopischen Beurteilung von Pankreas und Papillen

In der Literatur zur Pankreasanatomie finden sich nur allgemeine Angaben über die Lage und Morphologie des Hundepankreas (SCHUMMER und VOLLMERHAUS, 1987a; 1987b). Individuelle Unterschiede, wie z. B. Abweichungen in der Farbe und das Vorliegen von Steinen, sind in den Abhandlungen über pathologische Veränderungen (JUBB, 1991; BRUNNER und WARICH-EITEL, 1994) beschrieben. Eine Studie, die sich ausschließlich mit der Morphologie von Pankreas und Papillen befasst, liegt nicht vor.

Die in der eigenen Studie bei acht Patienten am Pankreas gesehenen hellen, scharf umgrenzten flachen Knötchen erwiesen sich in der histologischen Untersuchung als Regeneratknoten. Dies deckt sich mit den Beschreibungen von JUBB (1991) über noduläre Hyperplasie.

Von den 26 Hunden der eigenen Studie hatten 23 Tiere zwei Papillen (88,4%) und jeweils eines (3,85 %) drei, vier bzw. sechs Papillen. Von den sieben Papillae accessoriae waren fünf

nicht mit der für die Injektion des Technovit[®] 7143 verwendeten Technik mittels Euterkanüle kanülierbar und eine nur für 3-4 mm. Da die Applikation des Ausgussmaterials über die zusätzlichen Papillen nicht möglich war, konnte ihr Zusammenhang mit dem Ausführungsgang an den erstellten Castpräparaten nicht studiert werden.

Bei Patient Nr. 15 waren drei Papillen in der Duodenalwand erkennbar. Übereinstimmend mit den Literaturangaben lag die Papilla duodeni accessoria zwischen den Papillae maior und minor. Im Gegensatz dazu fanden sich die beiden akzessorischen Papillen des Patienten Nr. 24 caudal der zwei Hauptöffnungen. Eine der vier Papillae accessoriae des Patienten Nr. 14 lag zwischen den Papillae maior und minor, die übrigen befanden sich caudal dieser beiden.

Von den 50 durch NIELSEN und BISHOP (1954) untersuchten Hundepankreata hatten 84% zwei, 8% einen und 8% drei Ausführungsgänge des Pankreasgangsystems in das Duodenum. Explizite Angaben über die Anzahl der gesehenen Papillen bei Eröffnung des Duodenums finden sich hier, wie auch in den übrigen Studien zum Pankreasgangsystem des Hundes, nicht (TIEDEMANN, 1818; HESS, 1907; NIELSEN und BISHOP, 1954; SCHUMMER und VOLLMERHAUS, 1987a).

NIELSEN und BISHOP (1954) bestimmten in ihrer Studie den Abstand zwischen Pylorussphinkter und Papilla duodeni maior. Er betrug durchschnittlich 4,8cm (3,0-7,0). In der eigenen Studie lag dieser Wert mit durchschnittlich 4,88 cm (2,0-10,0) im vergleichbaren Bereich. Beide Studien wurden an Hunden unterschiedlichster Rassen betrieben, wobei Angaben über die Verteilung der Rassen und die Tiergewichte bei NIELSEN und BISHOP (1954) fehlen. Ebenso fehlen in der Literatur Berechnungen zum Abstand der Papillen voneinander, dem Abstand zwischen Pylorussphinkter und Papilla minor sowie dem von Pylorussphinkter und Papillae accessorii. Diese Werte lagen in der eigenen Studie bei 3,07 cm (1,5-6), 5,54 cm (2,7-10) bzw. 10,21 cm (6,5-14,4).

In der eigenen Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass das metabolische Körpergewicht mit dem Abstand Pylorus - Papilla maior ($r = 0,636$), dem Abstand Pylorus – Papilla minor ($r = 0,421$) und dem Abstand Papilla maior – Papilla minor ($r = 0,549$) korreliert. Die Korrelationen waren statistisch signifikant ($p = 0,0006$; $p = 0,036$; $p = 0,004$).

5.4. Ergebnisse der korrosionsanatomischen Untersuchungen

Im Rahmen der Vorstudie zu den vorliegenden Untersuchungen wurden zunächst drei Silikone auf ihre Eignung als Ausgussmaterial und drei verschiedene Korrosionsmedien getestet. Aufgrund ihrer Materialeigenschaften in Fließfähigkeit und Korrosionsbeständigkeit erwiesen sich die Silikone als ungeeignet. Das anschließend geprüfte Technovit[®] 7143 zeigte zufrieden stellende Eigenschaften. Es wurde mit Kalilauge als Korrosionsflüssigkeit für die Hauptstudie eingesetzt.

5.4.1. Technik

Bei Technovit[®] 7143 handelt es sich um ein Kunststoff-Kaltpolymerisat auf Basis Methylmethacrylat in Form von Pulver und Flüssigkeit, das für Organausgüsse entwickelt wurde. In einer Arbeit über die Aa. coronariae beim Hausrind wird auf die Fragilität der erstellten Präparate hingewiesen (SCHOLL, 2000).

Bei der Herstellung der Präparate hatten folgende Faktoren einen Einfluss auf das Ergebnis: Der manuelle Druck auf den Stempel der Injektionsspritze führte zur Verteilung des Technovit[®] 7143 im Gangsystem. War der Druck zu hoch, kam es zur Perforation im Gang, was zur Bildung von Extravasaten führte. In diesem Bereich war das fertige Präparat hinsichtlich der Anzahl und Verzweigung der Abgänge erster Ordnung nicht mehr auswertbar. Die meisten Extravasate bildeten sich im Bereich nahe der auf die Injektionspritze aufgesetzten und in die Papille eingeführten Euterkanüle. Ursache hierfür kann eine erhöhte Fragilität des Ductus im Bereich des Übergang von Duodenalwand ins Pankreasparenchym sein, kann aber auch in einer zu raschen Injektion liegen, bei der der Ablauf des Technovit[®] 7143 in die kleinkalibrigeren Hauptäste nicht ausreichend schnell erfolgte und sich so ein kritischer Druck im gemeinsamen Ductusabschnitt aufbauen konnte. Extravasate entstanden auch im Verlauf der Hauptäste und an den Schenkelenden. Dies kann durch Gangverletzungen im jeweiligen Bereich, die durch die Entnahme der histologischen Proben entstanden waren, erklärt werden. Die Entstehung von Extravasaten nahm im Verlauf der Studie ab, dies deutet auf einen gewissen Lerneffekt bezüglich des erforderlichen Applikationsdruckes hin.

Bei Patient Nr. 12 kam es am Duodenalschenkel zur Darstellung einer nur sehr geringen Anzahl von Seitenästen 1. und 2. Ordnung. Ursache hierfür kann ein zu schwacher Applikationsdruck gewesen sein. Bei dem Hund handelte es sich um ein Tier mit Pankreasteilatrophie, die mikroskopisch an beiden, makroskopisch allerdings nur am

Magenschenkel nachweisbar war. Grund für die geringe Anzahl der Seitengänge im Cast-Präparat kann somit auch ein anatomisches Äquivalent am teiltrophierten Organ sein. Dies würde den humanmedizinischen ERCP-Befunden entsprechen (POTT und SCHRAMEYER, 1992).

Bei fünf Präparaten zeigte sich nach Abschluss der Mazeration, dass sich die Gänge nur über eine kleine Strecke angefüllt hatten. Ob die Ursache hierfür in der technischen Durchführung der Injektion (Luftinjektion) oder im Sinne einer Gangobstruktion im Organ selbst zu suchen ist, konnte nicht geklärt werden. Diese Teile waren auf den Boden des Korrosionsgefäßes gesunken und eine Zuordnung zum rechten oder linken Schenkel war nicht mehr möglich. Bei einem Präparat füllten sich die Gänge überhaupt nicht an, bei zwei Präparaten waren jeweils nur der rechte bzw. nur der linke Schenkel auswertbar.

Die Mazeration führte zur Loslösung des Organgewebes vom Castpräparat. Bei der Entnahme des Casts aus dem Mazerationsbad konnten sich freischwimmende Gewebeteile in den fragilen Ästen des Präparates verfangen und trotz vorsichtiger Handhabung mit einer Pinzette zum Abbrechen von Seitenästen führen. Dies konnte auch während der Spülung unter langsam fließendem Wasser auftreten.

Durch die Anfertigung von Fotos für die digitale Bildanalyse wurden aus den dreidimensionalen Casts zweidimensionale Objekte. Die vorgenommenen Messungen beinhalten den sich daraus ergebenden Fehler bei der Erfassung von Längen und der Zählung von durch andere Bildbereiche überlagerten Seitenästen.

5.4.2. Übertragbarkeit auf Untersuchungen am lebenden Hund

Ziel der Studie war unter anderem die Schaffung anatomischer Grundlagen für die Durchführung der endoskopisch retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP) beim Hund. In dieser Untersuchung wird das dreidimensionale Pankreas auf ein zweidimensionales Durchleuchtungsbild projiziert (MCCUNE et al., 1968; POTT und SCHRAMEYER, 1992; SPILLMANN et al., 2005a; 2005b). Die dadurch entstehenden Abweichungen von realen Organmaßen zu den Abmessungen des projizierten Bildes entsprechen denen von Castpräparat zu Foto. Insofern sind die aus der Vermessung der Casts gewonnenen Daten auf ERCP-Untersuchungen am lebenden Hund übertragbar.

Statistische Untersuchungen der Ergebnisse in der Gruppe mit unauffälligem Pankreas konnten einen signifikanten Einfluss des metabolischen Körpergewichtes auf Länge des

Ramus ($p = 0,01$), Durchmesser an Messpunkt 1 und 2 ($p < 0,01$, $p = 0,03$), sowie die Anzahl der Seitenäste 1. und 2. Ordnung ($p = 0,01$, $p = 0,02$) zeigen. Die Signifikanz konnte allerdings nur für den Ramus dexter nachgewiesen werden. Für den Ramus sinister war der Einfluss des metabolischen Körpergewichtes, vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen, nicht signifikant (Astlänge: $p = 0,46$; Astdurchmesser an MP 1 und MP2: $p = 0,10$ und $p = 0,59$; Anzahl der Seitenäste 1. und 2. Ordnung: $p = 0,77$ und $p = 0,39$). Der Einfluss des metabolischen Körpergewichtes auf die Größendimensionen des Pankreas gilt höchstwahrscheinlich auch für das lebende Tier, dies muss allerdings noch mit umfangreicheren Studien statistisch abgesichert werden.

Aufgrund der geringen Fallzahlen erfolgte die Auswertung der übrigen Gruppen deskriptiv. Gangveränderungen waren nur in Einzelfällen erkennbar. Die meisten Patienten hatten klinisch inapparente Pankreatopathien, die nicht der Grund für die Euthanasie waren. Dass die Umbauvorgänge bei klinisch inapparenten Pankreaserkrankungen zu dezent sind, um Gangveränderungen hervorzurufen, ist eine mögliche Erklärung. Patient Nr. 1 hatte als einziges Tier eine klinisch manifeste Pankreaserkrankung, an der er verstarb. Sein Castpräparat wurde nicht in die Auswertung mit einbezogen, da eine Zuordnung der Fragmente zum Ursprungsschenkel nicht möglich war.

In ihrer Studie zur endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikographie ermittelten SPILLMANN et al. (2005a) unter anderem die Größendimensionen des Ausführungsgangsystems (Länge der Hauptgänge, Durchmesser der Hauptgänge an verschiedenen Messpunkten) des Pankreas von sieben gesunden Beagles. Die Hunde hatten ein mittleres Gewicht von $14,1 \pm 3,0$ kg. Die mittlere Länge des rechten Hauptastes lag bei $81,6 \pm 14,3$ mm, die des linken Hauptastes bei $107,0 \pm 24,9$ mm.

Auch in der eigenen Studie war in der Gruppe der gesunden Hunde im Durchschnitt der linke Hauptast länger als der rechte: die mittlere Länge des Ramus dexter betrug $153,8 \pm 42,6$ mm, die des Ramus sinister $195,9 \pm 74,5$ mm. Das Längenverhältnis von Ramus dexter zu Ramus sinister betrug 1: 1,37. Von acht diesbezüglich auswertbaren Casts von Hunden der Gruppe I war in sechs der linke Hauptast länger als der rechte.

Während in der Studie von SPILLMANN et al. (2005a) ein signifikanter Unterschied der Durchmesser beider Rami nur für die Messpunkte 1 und 3 ermittelt werden konnte, ließ sich in den Präparaten der eigenen Studie ein signifikanter Abfall der Durchmesser über alle 3 Messpunkte beider Rami nachweisen.

Bei der Injektion des Technovit[®] 7143 war eine objektive Kontrolle der erforderlichen Menge nicht möglich. Die applizierte Menge hing von der subjektiven Einschätzung des vorliegenden Druckes ab. Am Menschen kann die Injektion einer zu großen Menge Kontrastmittels im Rahmen einer ERCP mit Nebenwirkungen behaftet sein (PAUL et al., 1993) und ist darum auch beim Hund zu vermeiden. Die Beurteilung der erforderlichen Menge findet am Durchleuchtungsbild statt, hier zeigt sich die Verteilung des Kontrastmittels im Organ.

Die bisher durchgeführten ERCP-Untersuchungen von Hunden konnten aufgrund der zur Verfügung stehenden Gerätetechnik die Anzahl der Seitenäste erster und zweiter Ordnung und deren Verästelung nicht auswerten. Diese Parameter werden bei der Untersuchung des Menschen zu Diagnosestellung mit herangezogen (POTT und SCHRAMEYER, 1992). Verfeinerte Gerätetechnik wird in Zukunft auch beim Hund die Beurteilung dieser Parameter ermöglichen. Die vorliegende Studie liefert hierzu erste Vergleichsmöglichkeiten.

5.5. Ergebnisse der zytologischen Untersuchung

Die Entnahme von zytologischen Proben aus Ductus pancreaticus und Ductus choledochus während der ERCP hat sich beim Menschen als aussagekräftiges Diagnostikum etabliert (HUNT und BLUMGART, 1982; SAWADA et al., 1989; SCUDERA et al., 1990; KURZAWINSKI et al., 1992; FERRARI et al., 1994; WAKATSUKI et al., 2005; AL-HADDAD et al., 2007; UCHIDA et al., 2007). Beim Hund liegt hierzu bisher erst eine Studie vor, die an dieser Tierart eine Entnahmetechnik für den Menschen überprüfte (WEIDENHILLER et al., 1975).

5.5.1. Methodik

Die im Rahmen der Studie entnommenen Proben wurden unmittelbar nach der Gewinnung zur Herstellung zytologischer Präparate weiterverarbeitet. Diese waren von guter Qualität. Zur Vermeidung der Verschleppung von Dünndarmzellen in die zytologische Probe wurde bei den meisten Präparaten zum Einführen der Zytologiebürste in die Ductus ein Katheterendstück als Scheide benutzt. War dies nicht möglich, weil die jeweilige Papille mit dem Katheterendstück nicht passiert werden konnte, wurde die Probe mit unbescheideter Bürste gewonnen. Im Ergebnis war bei den unbescheidet entnommenen Proben kein

Unterschied zu den übrigen Präparaten nachweisbar. Die Beurteilung erfolgte anhand der von LAYFIELD et al. (1995) für den Menschen erarbeiteten Klassifikation der Zellen.

5.5.2. Zytologische Ergebnisse

Es konnten unterschiedliche zytologische Befunde erhoben werden. Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse in zwei große Gruppen (physiologischer Befund und pathologischer Befund) zusammengefasst.

Der Vergleich mit den histologischen Ergebnissen zeigte eine schlechte bzw. sehr schlechte Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchungsmethoden Histologie des Pankreas und Zytologie aus dem Pankreasgangsystem ($K = 0,364$ für die Befunde am Ductus pancreaticus, $K = 0,182$ für die Befunde am Ductus choledochus). Eine mögliche Ursache kann sein, dass nur Zellmaterial aus dem Bereich der Papillen und der unteren Abschnitte des Hauptausführungsganges vor seiner Einmündung ins Duodenum mit der Zytologie-Bürste aufgenommen wurde. Aus diesem Bereich lagen keine histologischen Befunde vor. Wegen des Versuchsaufbaus, der nach der Entnahme der zytologischen Proben die Applikation des Ausgussmaterials über die Papillen in den Ductus pancreaticus accessorius vorsah, waren histologische Untersuchungen aus diesem Bereich nicht möglich. Zudem waren nicht ausreichend Tiere mit einer klinisch manifesten Pankreatopathie und keines mit Karzinom in der Studie. Bei Patient Nr. 1, dem einzigen Tier mit einer klinisch manifesten Pankreatitis, waren die Proben nicht über die Papillen aus den Ductus entnommen worden, sondern im Dünndarm im Bereich der Papillen. Die zytologischen Präparate zeigten ausschließlich Dünndarmepithel und gingen daher nicht in die statistische Auswertung mit ein.

Ein erheblicher Faktor bei der Beurteilung der zytologischen Proben ist die Erfahrung des Untersuchers (KOCJAN und SMITH, 1997; LOGRONO et al., 2000). Da in der vorliegenden Studie erstmals mittels Bürstenzytologie gewonnene Proben aus dem Pankreasgangsystem hinsichtlich einer Krankheitsätiologie untersucht wurden, liegt sicher noch nicht ausreichend Erfahrung auf diesem speziellen Gebiet vor.

Zur Etablierung der Methode beim Hund wären Untersuchungen erforderlich, die an einer großen Hundezahl eine histologische Untersuchung des gesamten Pankreas inklusive der Hauptausführungsgänge vorsieht. Auf diese Weise ist der direkte Vergleich zytologischer und histologischer Befunde möglich, und die erforderliche Erfahrung kann gewonnen werden.

5.5.3. Klinische Anwendbarkeit der Methode beim Hund

Da bei der ERCP des Hundes Instrumentarium aus der Humanmedizin verwendet werden kann, sollte die Gewinnung zytologischer Proben nach humanmedizinischem Vorbild technisch keine Probleme bereiten. In der vorliegenden Studie konnten die Gegebenheiten der ERCP insofern imitiert werden, als dass die Kanülierung der Papillen mit einem Katheterendstück gelang und über dieses die Zytologiebürste in die Ductus eingeführt werden konnte.

Unter den für die vorliegende Studie gegebenen Bedingungen hat die zytologische Untersuchung aus dem Pankreasgang keine diagnostische Relevanz. Zur Abklärung, ob zytologische Proben aus dem Ausführungsgang des Hundepankreas keinesfalls aussagekräftig sind, müssen weitere Studien zur Verbesserung der Methode durchgeführt werden.

Die Anwendung des Medikamentes Cholezystokinin (Takus[®]) ist bei Hunden etabliert und auch im Rahmen von Pankreasfunktionsstests untersucht (SPILLMANN, 2002). Ob dies zu einer relevanten Sekretion des exokrinen Pankreas in das Ausführungsgangsystem führt, ist nicht geklärt. Durch eine Stimulation der Sekretion ließe sich eine größere Menge an Material für die zytologische Untersuchung gewinnen, das zudem auch aus den papillenfernen Bereichen des Ausführungsgangsystems stammt. Eine weitere Möglichkeit, die Zellausbeute zu erhöhen, ist die Abrasionszytologie. Wie eine Studie von WEIDENHILLER et al. (1975) zeigt, ist dieses Verfahren mit gutem Ergebnis beim Hund durchführbar.

5.6. Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchungen

Da im Rahmen der Studie bei allen Hunden eine histologische Untersuchung des Pankreas geplant war, bot sich eine gute Gelegenheit zur Überprüfung der Laborparameter canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum und canine pankreatische Elastase (cEI) im Kot. Mit ihnen wurde jeweils in einer Einfachbestimmung die Pankreasfunktion getestet.

Vor oder unmittelbar nach dem Tod wurde peripher- oder zentralvenös Blut entnommen und zur Bestimmung der cTLI im Blutserum weiterverarbeitet. Da im Gegensatz zur ELISA-Methode die mit einem RIA durchgeführten TLI-Tests eine deutlichere Differenzierbarkeit von Hunden mit exokriner Pankreasinsuffizienz (EPI) zu Patienten mit chronischen Enteropathien zeigen (SPILLMANN et al., 1999), wurde hier die RIA-Testmethode angewendet.

Vor oder während der Organentnahme erfolgte die Entnahme von Kot aus dem Enddarm, aus dem die Bestimmung der cEI mittels ELISA eingeleitet wurde.

Die Ergebnisse der Laborparameter cEI und cTLI wurden mit den histologischen Befunden verglichen.

5.6.1. Diagnostische Wertigkeit von cTLI im Blutserum als Parameter zur

Pankreasfunktionsdiagnostik

Keiner der untersuchten Patienten hatte cTLI-Werte unter dem Cut-off-Wert für die exokrine Pankreasinsuffizienz ($2,5\mu\text{g/l}$). Zwei Hunde wiesen Werte im fraglichen Bereich ($2,5\text{-}5,0\mu\text{g/l}$) auf, einer dieser Patienten (Patient Nr. 16) hatte ein histologisch unauffälliges Pankreas, der andere (Patient Nr. 1) eine chronische Pankreatitis. Letzterer starb wegen einer rezidivierenden eitrig-nekrotisierenden Pankreatitis sieben Wochen nach Pankreasteilresektion. Histologisch lag in dem Teil des Pankreas, der im Patienten verblieben war, eine interstitielle Fibrose vor. Klinisch bestanden Hinweise auf ein entzündliches Rezidiv und es hatte sich ein Diabetes mellitus entwickelt. Der mit dem gemessenen fraglichen TLI-Wert mögliche Hinweis auf eine exokrine Pankreasinsuffizienz kann zur klinischen Entwicklung des Patienten passen, steht aber im Widerspruch zum Befund der cEI – Messung im Kot. Dieser Wert war im Referenzbereich und damit die EPI nahezu ausgeschlossen (SPILLMANN et al., 2000b; SPILLMANN, 2002).

Patient Nr. 16 hatte bei histologisch unauffälligem Pankreas einen TLI-Wert im fraglichen Bereich. Dies kann auf eine subklinische exokrine Pankreasinsuffizienz (SEPI) hindeuten, aber auch bei gesunden Hunden auftreten. Liegt keine SEPI vor, ist der Wert bei Wiederholung im Referenzbereich. Ist der Wert wiederholt fraglich, ist dies ein Hinweis auf SEPI oder bei Collies und Deutschen Schäferhunden auf eine partielle Pankreasatrophie (WIBERG et al., 1999).

Insgesamt 7 Hunde hatten TLI-Werte oberhalb des Referenzwertes von $5\text{-}35\mu\text{g/l}$. Hierzu können eine akute Pankreatitis sowie auch Azotämie führen (SIMPSON et al., 1992; BORGSTROM und OHLSSON, 1980; ARCHER et al., 1997). In der Gruppe I (histologisch unauffälliges Pankreas) lag bei zwei Hunden eine TLI-Erhöhung vor. Beide Hunde waren aufgrund einer dekompensierten chronischen Niereninsuffizienz eingeschläfert worden. Von den drei Tieren aus der Gruppe II (chronische Pankreatitis), die ein TLI über $35\mu\text{g/l}$ hatten, wurde Patient Nr. 4 wegen des Verdachts auf Leber- und Darmtumoren eingeschläfert.

Klinisch und labordiagnostisch bestand außer dem erhöhten TLI-Wert kein Hinweis auf eine akute Pankreatitis. Patient Nr. 11 hatte wegen einer dekompensierten chronischen Niereninsuffizienz eine Azotämie, wohingegen bei Patient Nr. 20 kein Verdacht auf eine chronische Pankreatitis und keine Azotämie vorlagen.

Ein Hund (Patient Nr. 19) von drei Tieren der Gruppe mit histologisch diagnostizierter akuter Pankreatitis (Gruppe III) hatte einen erhöhten TLI-Wert. Der Hund litt an einer schweren hämorrhagischen Enteritis mit unspezifischer Symptomatik, es lagen aus der Blutuntersuchung keine Erhöhung der Pankreasenzyme und der Nierenwerte vor. In der Sonographie zeigte sich kein Hinweis auf eine akute Pankreatitis. Aus der Gruppe IV hatte Patient Nr. 12 histologisch nachgewiesen eine Pankreas-Teilatrophy und einen erhöhten TLI-Wert. Der Hund wurde aufgrund von Lungentumoren eingeschläfert. Bei ihm bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Polyurie, die Ausdruck einer eingeschränkten Nierenfunktion sein kann. Allerdings lag keine Azotämie vor und es wurde keine weitere Nierendiagnostik durchgeführt.

Der statistische Vergleich der verschiedenen Gruppen zeigte, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der TLI-Werte bestanden. Auch bei Zusammenfassung der Gruppen II-IV zur Gruppe Pankreatopathie bzw. der Gruppen I und II zur Gruppe Pankreatitis waren keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen.

In der vorliegenden Studie ist eine Unterscheidung der Patienten mit unauffälligem Pankreas von denen mit chronischer oder akuter Pankreatitis bzw. den Hunden mit Pankreasteilatrophy mit dem Pankreasfunktionsparameter cTLI nicht möglich. Eine Aussage zur diagnostischen Wertigkeit der cTLI bei schwerer Pankreasteilatrophy mit exokriner Pankreasinsuffizienz konnte in dieser Studie nicht getroffen werden, da keiner der Patienten an dieser Erkrankung litt.

Die Studie bestätigt eindeutig Ergebnisse anderer Autoren, die mit einer Sensitivität von 33,3% für den Parameter cTLI eine geringe Wertigkeit in der Pankreatisdiagnostik ermittelten (ARCHER et al., 1997). Die Bedeutung des cTLI liegt beim Nachweis der exokrinen Pankreasinsuffizienz (WILLIAMS und BATT, 1983; WIBERG et al., 1999a).

5.6.2. Diagnostische Wertigkeit von cE1 im Kot als Parameter zur

Pankreasfunktionsdiagnostik

Aus der Gruppe „unauffälliges Pankreas“ lag ein Patient (Nr. 7) mit einem Elastase-Wert von $< 4 \mu\text{g/g}$ deutlich im pathologischen Bereich. Dieser Hund litt an einer dekompensierten chronischen Niereninsuffizienz und war seit mehreren Tagen anorektisch. Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, dass Patienten mit einer urämischen Pankreatopathie signifikant niedrigere fäkale Elastasewerte aufweisen als gesunde Probanden. Der Befund wird als urämisch bedingte Funktionsstörung des Organs gewertet (VENTRUCCI et al., 2000). Ob dieser Pathomechanismus auf den Hund übertragbar ist, ist unklar. Insgesamt drei Patienten der eigenen Studie hatten Elastase-Werte im fraglichen Bereich (10-40 $\mu\text{g/g}$). Zwei der Tiere hatten ein histologisch unauffälliges Pankreas und eines eine chronische Pankreatitis.

Über erniedrigte cE1-Werte bei klinisch gesunden Hunden wurden bereits von Spillmann et al. (2002) berichtet. Mögliche Erklärungen sind eine Verdünnung von Elastase bei schwerer Diarrhoe, eine ungleichmäßige Verteilung von Elastase im Kot und die Einwaage von Kot-Fremdbestandteilen (z.B. Sand, Pflanzenteile) in die Kotprobe zur Analyse als mögliche Ursache für Fehlmessungen. Durch das Auftreten falsch positiver Befunde wird die fäkale cE1 eher zum Ausschluss einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) herangezogen. Weist ein Hund einen Wert von $> 20 \text{ mg/kg}$ Fäzes auf, so kann eine klinisch manifeste EPI weitestgehend ausgeschlossen werden (Spillmann 2002).

Beim Gruppenvergleich der cE1-Werte zeigt sich, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vorliegen. Auch bei einer Zusammenfassung der Gruppen II-IV zur Gruppe „Pankreatopathie“ bzw. der Gruppen II und III zur Gruppe „Pankreatitis“ waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich schließen, dass mit einer Einzelbestimmung des Parameters cE1 im Kot keine Differenzierung zwischen Patienten mit unauffälligem Pankreas und solchen, die an einer akuten oder chronischen Pankreatitis oder einer Pankreasteilatrophy leiden, möglich ist. Pathologische Werte können bei unauffälligem Pankreas auftreten. Normale cE1-Werte schließen eine Pankreaserkrankung nicht aus. Diese Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen anderer Autoren, die den Parameter mit einem negativen prädiktiven Wert von 100 % für die Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz (EPI) schätzen (WIBERG et al., 2000b; SPILLMANN et al., 2000b; DICK et al., 2001; SPILLMANN, 2002).

Da in der vorliegenden Studie kein Patient an einer schweren Pankreasatrophie mit exokriner Pankreasinsuffizienz litt, konnten keine eigenen Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit der cE1 bei dieser Erkrankung durchgeführt werden.

5.7. Schlussbetrachtung

Anhand der durchgeführten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Pankreasgangdarstellung mittels Korrosionstechnik möglich ist. Im Rahmen einer Vorstudie konnten das Ausgussmaterial Technovit[®] 7143 und das Korrosionsmedium KOH als sinnvolle Kombination gefunden werden.

Das Ergebnis der Herstellung von Castpräparaten hängt von der Applikationstechnik und hier insbesondere von dem aufgewendeten Applikationsdruck in das Gangsystem ab. Weiterhin spielt der Umgang mit dem Präparat während der Weiterverarbeitung eine Rolle. Diese Faktoren werden durch die Erfahrung des Durchführenden beeinflusst.

Die Ergebnisse der Gangmessungen an den erstellten Castpräparaten sind teilweise mit durch ERCP an Hunden erhobenen Befunden vergleichbar und können zur Orientierung bei der Beurteilung von ERCP-Befunden herangezogen werden. Zur Schaffung einer soliden anatomischen Grundlage des Ausführungsgangsystems des Pankreas von Hunden war die Fallzahl der Studie allerdings zu klein.

Die Studie zeigt weiterhin, dass die Gewinnung von Bürstenzytologien aus den Ductus choledochus, pancreaticus und accessorii beim Hund möglich ist.

Die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der gewonnenen Proben stellen die diagnostische Wertigkeit dieser Untersuchung zum Nachweis parenchymatöser Pankreaserkrankungen infrage. Bei dem für die Studie gewählten Versuchsaufbau war keine Übereinstimmung der zytologischen Befunde mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung von Pankreasbiopsaten nachweisbar. Allerdings ist es möglich, dass die Zytologie pathologische Veränderungen der Papille und des Pankreasgangsystems erfassen könnte. Wie Erfahrungen aus der Humanmedizin zeigen, stellt sie eine wertvolle Ergänzung zur bildgebenden ERCP Diagnostik dar (SCUDERA et al., 1990; UCHIDA et al., 2007). Zur endgültigen Beurteilung der Methode sind klinische Studien mit geänderten Versuchsaufbau erforderlich. Zu diesem Zweck sollte nach der Gewinnung der zytologischen Proben auch der unmittelbare Entnahmeort (Papillen, Pankreasgang) histologisch untersucht werden.

Die Untersuchungen zur Überprüfung der Pankreasfunktionsparameter canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) im Blutserum und canine pankreatische Elastase (cEI) im Kot bestätigen die Untersuchungen anderer Autoren. Zur Diagnostik einer klinisch inapparenten Pankreatopathie, sei es eine akute Pankreatitis, eine chronische Pankreatitis oder eine Pankreasteilatrophy, sind beide Parameter in Einzelbestimmung nicht geeignet.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war zunächst die Klärung der Frage, ob die Darstellung des Ausführungsgangsystems des Hundepankreas als Castpräparat möglich ist. Die im positiven Fall anschließend erstellten Ausgusspräparate sollten vermessen werden.

Zudem war zu klären, ob die transpapilläre Entnahme zytologischer Proben aus den Ductus choledochus, pancreaticus und accessorii möglich ist und ob die Untersuchung dieser Proben beim Hund eine diagnostische Relevanz hat.

Als zusätzliche Fragestellung wurde das Verhalten der Laborparameter canine Trypsin-like immunoreactivity (cTLI) und canine pankreatische Elastase (cE1) bei unterschiedlichsten Erkrankungen überprüft. Die jeweils erhobenen Befunde wurden mit den pathohistologischen Befunden am Pankreas der untersuchten Hunde verglichen.

In einer Vorstudie wurde die Kombination von Technovit® 7143 als Ausgussmaterial und Kalilauge als Korrosionsmedium als geeignet für die Herstellung der Casts gefunden.

In die Hauptstudie wurden 26 Hunde einbezogen, die an unterschiedlichsten Erkrankungen litten. Bei jedem Tier wurden nach dem Tod transpapilläre zytologische sowie pathohistologische Proben von beiden Schenkeln entnommen, anschließend Technovit® 7143 in das Ausführungsgangsystem des Pankreas instilliert und die erstellten Castpräparate mittels digitaler Bildanalyse vermessen. Bei allen Hunden erfolgte die Bestimmung von cTLI im Blutserum und cE1 im Kot.

Bei 24 Hunden konnte am Pankreas eine pathohistologische Diagnose gestellt werden. Anhand der pathohistologischen Befunde wurden die Patienten in die Gruppen I-IV eingeteilt: „unauffälliges Pankreas“ (n = 12) „chronische Pankreatitis“ (n = 6), „akute Pankreatitis“ (n = 3) und „Pankreasteilatrophy“ (n = 3).

Die Erstellung eines auswertbaren Technovit® 7143-Castpräparats des Pankreasgangsystems gelang bei 19 Hunden. Von diesen Tieren hatten 10 ein pathohistologisch unauffälliges Pankreas und 9 Patienten eine pathohistologisch bestätigte Erkrankung des Organs (chronische Pankreatitis, n = 4; akute Pankreatitis, n = 3; Teilatrophy, n = 2). Gemessen wurden die Länge der Rami des Ductus pancreaticus accessorius, Gangdurchmesser an den Messpunkten MP1-3 (2-3 mm distal der Gangaufzweigung; Mitte des Ramus dexter bzw. sinister; Astspitze) und Anzahl der Seitenäste 1. und 2. Ordnung. In Gruppe I betrug die Länge des Ramus dexter und sinister $153,8 \pm 43,6$ mm bzw. $195,9 \pm 74,5$ mm. Es zeigte sich an beiden Rami ein signifikanter Abfall der Durchmesser von MP1 über MP2 zu MP3. Am

Ramus dexter bestand ein signifikanter Einfluss des metabolischen Körpergewichtes auf Astlänge, Astdurchmesser an MP1 und MP2 sowie die Anzahl der Seitenäste 1. / 2. Ordnung. In den Gruppen II–IV traten, abweichend von Gruppe I, bei 4 von 9 Tieren lediglich Gangerweiterungen im R. dexter auf. Die Ergebnisse bei pathohistologisch auffälligen Pankreata geben diskrete Hinweise, dass Erweiterungen im Gangdurchmesser auftreten, die möglicherweise in einer endoskopisch retrograden Pankreatikographie diagnostisch verwertbar sind. Die erhobenen Daten aus der Vermessung der Castpräparate decken sich teilweise mit den bisher in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen anatomischer Studien und ERCP-Befunden von Hunden. Darüber hinaus erbrachte die Studie bisher nicht bekannte Angaben zur Verästelung des Gangsystems mit seinen Abzweigungen erster und zweiter Ordnung. Die diesbezüglichen Ergebnisse können bei der Beurteilung von ERCP-Studien herangezogen werden. Aufgrund der zu geringen Fallzahlen ist die Formulierung von Gesetzmäßigkeiten bezüglich der Anatomie des Pankreasgangsystems beim Hund nicht möglich. Weitere Studien an Castpräparaten sind erforderlich.

Die Bearbeitung der zytologischen Proben erbrachte bei 22 von 26 Hunden gut auswertbare Präparate. Von diesen Tieren hatten 11 ein pathohistologisch unauffälliges Pankreas und 11 Patienten eine pathohistologisch bestätigte Erkrankung des Organs (chronische Pankreatitis, n = 5; akute Pankreatitis, n = 3; Teilatrophie, n = 3). Für die Analyse wurde nur festgehalten, ob ein pathologischer Befund in der Zytologie vorlag oder nicht. Unter der gewählten Versuchsanordnung bestand eine schlechte bzw. sehr schlechte Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchungsmethoden Pathohistologie des Pankreas und Zytologie aus dem Pankreasgangsystem ($K = 0,364$ für die Befunde am Ductus pancreaticus, $K = 0,182$ für die Befunde am Ductus choledochus) und somit keine diagnostische Relevanz für die Untersuchung der zytologischen Proben. Bedingt durch den Versuchsaufbau lagen pathohistologische Untersuchungen unmittelbar aus dem Bereich der Entnahme der zytologischen Proben nicht vor. Zur endgültigen Beurteilung dieses Verfahrens beim Hund sind Untersuchungen mit einem geänderten Versuchsaufbau erforderlich.

Die Ergebnisse der Bestimmung der Laborparameter cTLI im Blutserum und cE1 im Kot bestätigen die Literaturangaben. In einer Einmalbestimmung sind sie für die Diagnostik subklinischer Pankreaserkrankungen, hier untersucht die subklinische akute und chronischer Pankreatitis sowie die Pankreasteilatrophie, nicht geeignet.

SUMMARY

Corrosion anatomy, cytology and function tests compared to pathohistological findings in the healthy and the diseased exocrine pancreas in dogs.

The objective of the present thesis was to determine whether the excretory system of the canine pancreas can be evaluated by sampling of casts.

In addition, we determined the feasibility of taking transpapillar samples out of the ductus choledochus, pancreaticus, and accessorii, and the diagnostic relevance of examination of these samples.

We further examined the association of the laboratory parameters canine trypsin like immunoreactivity (cTLI) and canine pancreatic elastase (cE1) with various diseases.

We compared the findings raised in each case with the pathohistological findings in the pancreas of the dogs examined.

Preliminary study showed that Technovit® 7143 as cast material combined with caustic potash solution as a corrosive agent was suitable for the production of the corrosion casts.

In the main survey, 26 dogs suffering from various diseases were included. Postmortem cytological samples of both ducti pancreatici were taken through the papillae and pathohistological samples of both pancreatic lobes were taken. Afterwards Technovit® 7143 was administered into the excretory system of the pancreas. The organ tissue was corroded by caustic potash solution. The cast samples were evaluated by means of digital image analysis.

In all dogs, cTLI was determined in the blood serum and cE1 in the excrement.

Based on the pathohistological findings in the pancreas of 24 dogs, the patients were divided into groups: inconspicuous pancreas (n = 12), chronic pancreatitis (n = 6), acute pancreatitis (n = 3) and partial pancreatic acinar atrophy (n = 3).

Production of Technovit® 7143 cast samples of the pancreatic excretory system was successful on 19 dogs. Of these animals, 10 had a pathohistologically inconspicuous pancreas and nine patients had a pathohistologically confirmed disease of the organ (chronic pancreatitis, n = 4; acute pancreatitis, n = 3; partial atrophy, n = 2). The length of the rami of the ductus pancreaticus accessorius, the diameters of the ductus at measuring points MP1-3 (2-3 mm distal of the junction of both parts of the duct, in the middle of the right or left branch and at the duct ending) and the number of branches of the first and second order were

measured. In group I the mean length of the ramus dexter and sinister was 153.8 ± 43.6 mm and 195.9 ± 74.5 mm, respectively. In both branches there was a significant decrease in diameter from MP1 over MP2 to MP3. In the ramus dexter, metabolic body weight significantly influenced the length of the branch, the diameters at MP1 and MP2, and the number of branches of the first and second order. In contrast to group I, groups II-IV showed decreases in the duct diameter of the ramus dexter in 4 of 9 animals. The results in pathohistologically conspicuous pancreata suggest that some increases in the duct diameter could be diagnostically useful in endoscopic retrograde pancreaticography. The data collected are partially consistent with the so far published results of anatomical studies and ERCP findings. In addition, the study is the first to describe the ramification of the excretory system in the canine pancreas with its branches of the first and second order. These results can be helpful in interpretation of ERCP studies. Due to the low number of cases, anatomical description of the ductus pancreaticus in dogs is not possible. Further studies of cast samples are needed.

Processing of the cytological samples resulted in favorable preparations in 22 of 26 dogs. Of these animals, 11 had a pathohistologically inconspicuous pancreas and 11 patients had a pathohistologically confirmed disease of the organ (chronic pancreatitis, $n = 5$; acute pancreatitis, $n = 3$; partial atrophy, $n = 3$). It was only noted for the analysis whether or not pathological findings in cytology were present. Under the experimental setup chosen, poor and very poor correspondence between pathohistology of the pancreas and cytology of the pancreatic excretory system was shown ($K = 0.364$ for results at the ductus pancreaticus, $K = 0.182$ for results at the ductus choledochus), and therefore there is no diagnostic relevance for examination of the cytological samples. Due to the experimental setup, pathohistological investigations were not performed directly in the area of withdrawal of the cytological samples. To finally evaluate this method a different experimental setup is necessary.

The results of measuring cTLI in blood serum and cE1 in the excrement of dogs confirm those statements already existing in literature. Single measurements are not suitable for diagnosing those subclinical pancreatopathia that were part of this experiment: the subclinical, acute and chronic pancreatitis as well as the partial pancreatic acinar atrophy.

7. LITERATUR

AABAKKEN, L.; KARESEN, R.; SERCK-HANSSSEN, A.; OSNES, M. (1986):
Transpapillary biopsies and brush cytology from the common bile duct.
Endoscopy, 18, 49-51.

ABD-ELNAEIM, M.M.; PFARRER, C.; SABER, A. S.; ABOU-ELMAGD, A.; JONES, C.
J.; LEISER, R. (1999):
Fetomaternal attachment and anchorage in the early diffuse epitheliochorial placenta of the
camel (*Camelus dromedarius*). Light, transmission, and scanning electron microscopic study.
Cells Tissues Organs, 164, 141-154.

ACKERKNECHT, E. (1974):
Die Bauchspeicheldrüse, Pankreas.
In: Ellenberger und Baum: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere.
Springer, Berlin. 414.

ADAMEK, H.E.; MAIER, M.; BENZ, C.; HUBER, T.; SCHILLING, D.; RIEMANN, J. F.
(1996):
Schwerwiegende Komplikationen der diagnostischen Laparoskopie.
Med. Klin., 91, 694-697.

AL-HADDAD, M.; RAIMONDO, M.; WOODWARD, T.; KRISHNA, M.; PUNGPAONG,
S.; NOH, K.; WALLACE, M. B. (2007):
Safety and efficacy of cytology brushings versus standard FNA in evaluating cystic lesions of
the pancreas: a pilot study.
Gastrointest. Endosc., 65, 894-898.

ALTMAN, D.G. (1991):
Practical statistics for medical research.
Chapman and Hall, London.

ANDREASEN, C.B.; JERGENS, A. E.; MEYER, D. J. (2001):
Oral cavity, gastrointesnal tract, and associated structures.
In: Raskin R.E.; Meyer, D.J.: Atlas of canine and feline cytology.
W.B. Saunders Company, Philadelphia. 207-229.

ARCHER, F.J.; KERR, M. E.; HOUSTON, D. M. (1997):
Evaluation of three pancreas specific protein assays, TLI(trypsin-like immunoreactivity),
PASP (pancreas specific protein) and CA 19-9 (glycoprotein) for use in the diagnosis of
canine pancreatitis.
Zentralbl. Veterinärmed. A, 44, 109-113.

BERMAN, L.G.; PRIOR, J. T.; ABRAMOW, S. M.; ZIEGLER, D. D. (1960):
A study of the pancreatic duct system in man by the use of vinyl acetate casts of postmortem preparations.
Surg. Gynecol. Obstet., 110, 391-403.

BIRON, S.; BROWN, R. A. (1978):
Effects of chronic and progressive obstruction of the main pancreatic duct on the epithelium of the ducts and the exocrine pancreatic tissue.
Can. J. Surg., 21, 548-552.

BJORNEBY, J.M.; KARI, S. (2002):
Cytology of the pancreas.
Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract., 32, 1293-312.

BORGSTROM, A. (1981):
The fate of intravenously injected trypsinogens in dogs.
Scand. J. Gastroenterol., 16, 281-287.

BORGSTROM, A.; OHLSSON, K. (1980):
Immunoreactive trypsin in sera from dogs before and after induction of experimental pancreatitis.
Hoppe Seylers. Z. Physiol. Chem., 361, 625-631.

BRUNNER, P.; WARICH-EITEL, S. (1994):
Das ductale Pankreasepithel und seine Texturstörungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York.

BURK, R.L.; ACKERMANN, N. (1991):
Die Bauchspeicheldrüse.
In: Burk R.L.; Ackermann, N.: Lehrbuch und Atlas der Kleintierradiologie.
Fischer, Stuttgart. 159.

CLASSEN, M. (1986):
Endoscopic papillotomy - new indications, short- and long-term results.
Clin. Gastroenterol., 15, 457-469.

CLASSEN, M.; DIEHL, V.; KOCHSIEK, K. (2004):
Prinzipien der internistischen Diagnostik: Bildgebende Verfahren: Pankreas.
In: Classen, M.; Berdel, W.E.; Diehl, V.; Kochsiek, K.; Böhm, M.; Schmiereg, W.: Innere Medizin.
Urban & Fischer, München, Jena. 47-64.

COLEMAN, M.; ROBSON, M. (2005):
Pancreatic masses following Pancreatitis: pancreatic pseudocysts, necrosis, and abscesses.
Comp. Cont. Educ. Pract. Vet., 27, 147-154.

COOK, A.D.; BREITSCHWERDT, E. B.; LEVINE, J. F.; BUNCH, S. E.; LINN, L. O. (1993):
Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases (1985-1990).
J. Am. Vet. Med. Assoc., 203 (5), 673-679.

DANTZER, V.; LEISER, R. (1994):
Initial vascularisation in the pig placenta: I. Demonstration of nonglandular areas by histology and corrosion casts.
Anat. Rec., 238, 177-190.

DICK, M.; SPILLMANN, T.; BURCKHARDT, E. GRÜNBAUM, E. G. (2001):
Comparison of faecal pancreatic elastase (cE1) and serum trypsin-like immunoreactivity (cTLI) with morphological-histological findings in the exocrine pancreas of dogs.
Conference Proceeding, 7. FECAVA und 47. DVG-Jahreskongress, Berlin 2001.

DIMANGO, E.P.; BUXTON, J. L.; REGAN, P. T.; ET AL (1980):
Ultrasonic endoscope.
Lancet, 22, 629-631.

DRIVER (1997):
Statistische Untersuchung zu Abgangsursachen bei Hunden anhand des Sektionsgutes des Institutes für Veterinär-Pathologie der Justus-Liebig-Universität Gießen aus den Jahren 1978-1992.
Dissertation, Gießen.

EIMILLER, A.; SCHMID, F.; NEUHAUS, H.; KAMENISCH, W.; LINDER, M.; HOMANN, J.; PAUL, F. (1991):
Ergebnisse der endoskopischen Notfallpapillotomie bei akuter Pankreatitis.
medwelt, 42, 822-826.

FALKENSTEIN, D.B.; ABRAMS, R. M.; KESSLER, R. E.; JONES, B.; JOHNSON, G.; ZIMMON, D. S. (1974):
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the dog: a model for training and research.
Gastrointest. Endosc., 21, 25-26.

FERRARI, A.P.; LICHTENSTEIN, D. R.; SLIVKA, A.; CHANG, C.; CARR-LOCKE, D. L. (1994):
Brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic malignancies.
Gastrointest. Endosc., 40, 140-145.

FOUTCH, P.G.; HARLAN, J. R.; KERR, D.; SANOWSKI, R. A. (1989):
Wire-guided brush cytology: a new endoscopic method for diagnosis of bile duct cancer.
Gastrointest. Endosc., 35, 243-247.

FREUDIGER, U. (1993):

Pankreas.

In: Freudiger, U.; Grünbaum, E.G.; Schimke, E.: Klinik der Hundekrankheiten.

G. Fischer Verlag, Jena. 561-574.

FRICK, M.P.; O'LEARY, J. F.; SALOMONOWITZ, E.; STOLTENBERG, P.; HUTTON, S.; GEDGAUDAS, E. (1984):

Pancreas imaging by computed tomography after endoscopic retrograde pancreatography.

Radiology, 150, 191-194.

GERWING, M. (1993):

Pankreas.

In: Fritsch, R.; Gerwing, M.: Sonographie bei Hund und Katze.

Enke, Stuttgart. 156-157.

GEYER, S. (1973):

Die laparoskopische Darstellung des Pankreas des Hundes.

Tierärztl. Prax., 1, 433-435.

GEYER, S.; SCHÄFER, E. H. (1979):

Beitrag zur Laparoskopie und Biopsie des Hundepankreas.

Tierärztl. Prax., 7, 367-377.

GIBBS, C.; DENNY, H. R.; MINTER, H. M.; PEARSON, H. (1972):

Radiological features of inflammatory conditions of the canine pancreas.

J. Small Anim. Pract., 13, 531-544.

GLASER (1984):

Messwerte am Pankreas unter besonderer Berücksichtigung von Verlauf und Kaliber der Ausführungsgänge.

Dissertation, München.

HÄNICHEN, T.; MINKUS, G. (1990):

Retrospektive Studie zur Pathologie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas bei Hund und Katze.

Tierärztl. Umschau, 45, 363-368.

HATFIELD, A.R.; SMITHIES, A.; WILKINS, R.; LEVI, A. J. (1976):

Assessment of endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) and pure pancreatic juice cytology in patients with pancreatic disease.

Gut, 17, 14-21.

HEGNER, K. (1996):

60 Jahre Plastoid-Korrosionsverfahren.

Ann. Anat. Jena, 178, 570.

HERMANN, W. (1999):
Bauchspeicheldrüse, exokriner Anteil.
In: Dahme, E.; Weiß, E.: Grundriss der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere.
Enke Verlag, Stuttgart. 233-242.

HESS, O. (1907):
Die Ausführungsgänge des Hundepankreas.
Arch. Anat. Physiol., 118, 536-538.

HESS, R.S.; KASS, H. P.; SHOFER, F. S.; VAN WINKLE, T. J.; WASHABAU, R. J.
(1999):
Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 214, 46-51.

HESS, R.S.; SAUNDERS, H. M.; VAN WINKLE, T. J.; SHOFER, F. S.; WASHABAU, R.
J. (1998):
Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with
fatal acute pancreatitis: 70 cases.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 213, 665-670.

HOMCO, L.D. (1996):
Pancreas.
In: Green, R.W.: Small Animal Ultrasound.
Lippincott-Raven, Philadelphia.

HUNT, D.R.; BLUMGART, L. H. (1982):
Preoperative differentiation between carcinoma of the pancreas and chronic pancreatitis: the
contribution of cytology.
Endoscopy, 14, 171-173.

HYRTL, J. (1873):
Die Korrosionsanatomie und ihre Ergebnisse.
Wilhelm Braumüller, Wien.

JHALA, N.; JHALA, D. (2003):
Gastrointestinal tract cytology.
In: Atkinson, B.F.: Atlas of diagnostic cytopathology.
Saunders, 1-32.

JUBB, K.V.F. (1991):
The Pancreas.
In: Jubb, K.V.F.; Kennedy, P.C.; Palmer, N.: Pathology of Domestic Animals.
Academic Press, Inc., San Diego. 407.

- KAMANO, T.; AZUMA, N.; KATAMI, A.; TAMURA, J.; SAKAKIBARA, N.; MATSUMOTO, M.; MIZUMOTO, K.; KITAZAWA, S.; KONISHI, Y. (1988): Preliminary observation on pancreatic duct adenocarcinoma induced by intraductal administration of N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in dogs. *Jpn. J. Cancer Res.*, 79, 1-4.
- KAMANO, T.; TAMURA, J.; UCHIDA, T.; KANNO, T.; SAKAKIBARA, N.; TSUTSUMI, M.; MARUYAMA, H.; KONISHI, Y. (1991): Studies by pancreatography of ductal changes induced by administration of pancreatic carcinogen in two dogs. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 21, 282-286.
- KANG, J.K.; CHUNG, J. B.; MOON, Y. M.; CHOI, H. J. (1989): The normal endoscopic pancreatogram in Koreans. *Korean J. Intern. Med.*, 4, 74-79.
- KANO, T.; KURIMOTO, K.; KASUGAI, T.; TANEHIRO, K.; SUGIURA, H.; ITO, Y.; YOKOTA, T.; KUNO, N. (1984): Correlation between endoscopic retrograde pancreatogram and postmortem. *Endoscopy*, 16, 53-54.
- KASUGAI, T.; KOBAYASHI, S.; KUNO, N. (1978): Endoscopic cytology of the esophagus, stomach and pancreas. *Acta Cytol.*, 22, 327-330.
- KEALY, J.K. (1991): Pankreas. In: Kealy, J.K.: Röntgendiagnostik bei Hund und Katze. Enke, Stuttgart. 34-37.
- KELLER, E.T. (1990): High serum trypsin-like immunoreactivity secondary to pancreatitis in a dog with exocrine pancreatic insufficiency. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 196, 623-626.
- KLEINE, K.J.; HORNBUCKLE, W. E. (1975): Acute pancreatitis: The radiographical findings in 182 dogs. *J. Am. Vet. Radiol. Soc.*, 19, 102-106.
- KOCJAN, G.; SMITH, A. N. (1997): Bile duct brushings cytology: potential pitfalls in diagnosis. *Diagn. Cytopathol.*, 16, 358-363.

KRAFT, W. (1993):

Laparoskopie bei Hund und Katze.

In: Kraft, W.: Tierärztliche Endoskopie.

Schattauer, Stuttgart. 151-166.

KRAFT, W. (2000):

Pankreas.

In: Kraft, W.; Hirschberger, J.: Kleintierkrankheiten Band 1 Innere Medizin.

Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart. 602-610.

KRAMANN, B. (1989):

Röntgendiagnostik bei gastrointestinalen und abdominalen Krankheiten: Pankreas.

In: Scheuerlen, P.G.: Differentialdiagnose in der Inneren Medizin.

Springer, Berlin. 470-471.

KREBS, C.; LONGO, L. D.; LEISER, R. (1997a):

Term ovine placental vasculature: comparison of sea level and high altitude conditions by corrosion cast and histomorphometry.

Placenta, 18, 43-51.

KREBS, C.; WINTHER, H.; DANTZER, V.; LEISER, R. (1997b):

Vascular interrelationships of near-term mink placenta: light microscopy combined with scanning electron microscopy of corrosion casts.

Microsc. Res. Tech., 38, 125-136.

KURZAWINSKI, T.; DEERY, A.; DOOLEY, J.; DICK, R.; HOBBS, K.; DAVIDSON, B. (1992):

A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative cytology for diagnosing bile duct strictures.

Gut, 33, 1675-1677.

LAMETSCHWANDTNER, A.; LAMETSCHWANDTNER, V.; WEIGER, T. (1984):

Scanning electron microscopy of vascular corrosion casts-technique and applications.

Scann. Electron. Microsc. 663-695.

LAYFIELD, L.J.; WAX, T. D.; LEE, J. G.; COTTON, P. B. (1995):

Accuracy and morphologic aspects of pancreatic and biliary duct brushings.

Acta Cytol., 39, 11-18.

LEIDINGER, E. (1997a):

Exokrine Pankreasinsuffizienz bei Hund und Katze.

Wien. Tierärztl. Mschr., 84, 355-358.

- LEIDINGER, J. (1997b):
Akute Pankreatitis beim Hund.
Wien. Tierärztl. Mschr., 84, 359-365.
- LEISER, R.; DANTZER, V. (1994):
Initial vascularisation in the pig placenta: II. Demonstration of gland and areola-gland subunits by histology and corrosion casts.
Anat. Rec., 238, 326-334.
- LEISER, R.; KREBS, C.; EBERT, B.; DANTZER, V. (1997a):
Placental vascular corrosion cast studies: a comparison between ruminants and humans.
Microsc. Res. Tech., 38, 76-87.
- LEISER, R.; KREBS, C.; KLISCH, K.; EBERT, B.; DANTZER, V.; SCHULER, G.;
HOFFMANN, B. (1997b):
Fetal villosity and microvasculature of the bovine placentome in the second half of gestation.
J. Anat., 191 (Pt 4), 517-527.
- LIEBICH, H.-G. (1993):
Verdauungsapparat (Apparatus digestorius): Anhangsdrüsen des Darmes: Bauchspeicheldrüse (Pancreas).
In: Liebich, H.-G.: Funktionelle Histologie.
Schattauer, Stuttgart - New York. 203.
- LIPPS, G. (1996):
Pankreatische Elastase 1 - Sichere Diagnostik von chronischer und akuter Pankreatitis.
Klinikerzt, 2/25, 65-66.
- LIU, S.; OGUCHI, Y.; BORNER, J. W.; RUNGE, W.; DRESSEL, T. D.; GOODALE, R. L. (1990):
Increased canine pancreatic acinar cell damage after organophosphate and acetylcholine or cholecystokinin.
Pancreas, 5, 177-182.
- LOGRONO, R.; KURTYCZ, D. F.; MOLINA, C. P.; TRIVEDI, V. A.; WONG, J. Y.;
BLOCK, K. P. (2000):
Analysis of false-negative diagnoses on endoscopic brush cytology of biliary and pancreatic duct strictures: the experience at 2 university hospitals.
Arch. Pathol. Lab. Med., 124, 387-392.
- LÜERSSSEN, D.; JANTHUR, M. (1996):
Bauchspeicheldrüse.
In: Poulsen Nautrup, C.; Tobias, R.: Atlas und Lehrbuch der Ultraschall Diagnostik bei Hund und Katze.
Schlütersche, Hannover.

LUTZ, H.; LUX, G.; HEYDER, N. (1983):
Transgastric ultrasonography of the pancreas.
Ultrasound in Med. & Biol., 9, 503-507.

LUX, G.; HEYDER, N.; LUTZ, H.; DEMLING, L. (1982):
Endoscopic ultrasonography - technique, orientation and diagnostic possibilities.
Endoscopy, 14, 220-225.

MALLECZEK, D. (1997):
Möglichkeiten und Grenzen der bildgebenden Diagnostik bei gastrointestinalen
Erkrankungen.
Wien. Tierärztl. Mschr., 84, 348-354.

MARKS, J.M.; DUNKIN, B. J.; SHILLINGSTAD, B. L.; YOUNGELMAN, D. F.;
SCHWEITZER, M. A.; LASH, R. H.; SINGH, J.; PONSKY, L.; PONSKY, J. L. (1998):
Pretreatment with allopurinol diminishes pancreatography-induced pancreatitis in a canine
model.
Gastrointest. Endosc., 48, 180-183.

MARSH, W.H.; VUKOV, G. A.; CONRADI, E. C. (1988):
Acute pancreatitis after cutaneous exposure to an organophosphate insecticide.
Am. J. Gastroenterol., 83, 1158-1160.

MAYRHOFER, E.; HENNINGER, W.; HITTMAYER, K.; KNEISSL, S. (1995):
Röntgenstrahlen, Ultraschall, Magnetresonanz - Möglichkeiten ihres Einsatzes in der
Veterinärmedizin.
Wien. Tierärztl. Mschr., 82, 276-288.

MCCUNE, W.S.; SHORB, P. E.; MOSCOVITZ, H. (1968):
Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater; A preliminary report.
Ann. Surg., 167, 752.

MCGUIRE, D.E.; VENU, R. P.; BROWN, R. D.; ETZKORN, K. P.; GLAWS, W. R.; ABU-
HAMMOUR, A. (1996):
Brush cytology for pancreatic carcinoma: an analysis of factors influencing results.
Gastrointest. Endosc., 44, 300-304.

MORIELLO, K.A.; BOWEN, D.; MEYER, D. J. (1987):
Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 6, 695-696.

MORITA, Y.; TAKIGUCHI, M.; YASUDA, J.; EOM, K.; HASHIMOTO, A. (1998a):
Endoscopic ultrasonographic findings of the pancreas after pancreatic duct ligation in the dog.
Vet. Radiol. Ultrasound, 39, 557-562.

MORITA, Y.; TAKIGUCHI, M.; YASUDA, J.; KITAMURA, T.; SYAKALIMA, M.; EOM, K.; HASHIMOTO, A. (1998b):

Endoscopic ultrasonography of the pancreas in the dog.
Vet. Radiol. Ultrasound, 39, 552-556.

MÜLLER, M.K.; ALBRECHT, M. (1994):

Systemische Komplikationen bei akuter Pankreatitis.
Med. Klin., 6, 324-329.

NEUMANN, S.; GESSLER, A. (1999):

Pathophysiologie neoplastischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Darstellung anhand zweier Fallberichte.
Tierärztl. Prax., 27, 99-103.

NIELSEN, S.W.; BISHOP, E. J. (1954):

The duct system of the canine pancreas.
Am. J. Vet. Res., 15, 266-271.

NYLAND, T.G.; MATTOON, J. S. (2002):

Small Animal Diagnostik Ultrasound.
W.B. Saunders, Philadelphia, London.

OI, I. (1991):

Technical guidance of endoscopic pancreatocholangiography.
Int. J. Pancreatol., 9, 1-6.

OWENS, I.M. (1989):

Pankreas.
In: Owens, I.M.: Röntgenbildinterpretation für den Kleintierpraktiker.
Enke, Stuttgart. 160-161.

O'BRIEN, T.R. (1978):

Radiographic diagnosis of abdominal disorders in the dog and cat.
W.B. Saunders, Philadelphia, 460-479.

PAUL, F.; SIMON, W.; BARINA, W.; STRAKA, G. (1993):

Die endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatografie in der Diagnostik und Therapie von Pankreaserkrankungen.
medwelt, 44, 54-59.

PEPPLER, C.; KRAMER, M.; GERWING, M.; THIEL, C.; MAREK, N.; WIGGER, A. (2006):

Sonographie des Pankreas bei Hund und Katze.
Praktischer Tierarzt, 87, 864-868.

PETRY, H. (2005):

Energiehaushalt.

In: v. Engelhard, W.; Breves, G.: Physiologie der Haustiere.

Enke Verlag, Stuttgart. 435-444.

PFAU, P.R.; MOSLEY, R. G.; SAID, A.; GOPAL, D. V.; FISCHER, M. C.; OBERLEY, T.; WEISS, J.; LEE, F. T., Jr.; ECKOFF, D.; REICHE, M. (2006):

Comparison of the effect of non-ionic and ionic contrast agents on pancreatic histology in a canine model.

JOP., 7, 27-33.

POTT, G.; SCHRAMEYER, B. (1992):

ERCP-Atlas.

Schattauer, Stuttgart.

RABAST, U. (1994):

Häufige und seltene Befunde bei der interventionellen endoskopisch-retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP).

medwelt, 45, 272-280.

RINDERKNECHT, H. (1986):

Activation of pancreatic zymogens: normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation.

Dig. Dis. Sci., 31, 314-321.

ROMEIS, B. (1989):

Herstellen mikroskopischer Total-, Injektions-, Korrosions- und Trockenpräparate.

In: Böck, P.: Romeis Mikroskopische Technik.

Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore. 314-319.

RUPP, M.; HAWTHORNE, C. M.; EHYA, H. (1990):

Brushing cytology in biliary tract obstruction.

Acta Cytol., 34, 221-226.

RÜST (2001):

Computertomographische Darstellung des Pankreas beim Hund.

Dissertation, Gießen.

SATAKE, K.; KOBAYASHI, K.; TATSUMI, S.; CHO, K.; UMEYAMA, K.; SOWA, M.; YAMAMOTO, S. (1980):

Pancreatography with contrast medium containing polyethylene hydrogenated castor oil.

Surg. Gynecol. Obstet., 150, 198-202.

SATO, T. (1991):

[Experimental study of pancreatic duct adenocarcinoma in dog].
Nippon Geka Gakkai Zasshi, 92, 1486-1492.

SAWADA, Y.; GONDA, H.; HAYASHIDA, Y. (1989):

Combined use of brushing cytology and endoscopic retrograde pancreatography for the early detection of pancreatic cancer.
Acta Cytol., 33, 870-874.

SCHOLL (2000):

Über die Variationen der Aa. coronariae und ihrer Äste bei Hausrind.
Dissertation, Gießen.

SCHUMMER, A. (1935):

Ein neues Mittel ("Plastoid") und Verfahren zur Herstellung korrosionsanatomischer Präparate.
Anat. Anz., 81, 177-201.

SCHUMMER, A.; VOLLMERHAUS, B. (1987a):

Rumpfdarm der Fleischfresser: Anhangsdrüsen des Darmes.
In: Schummer, A.; Nickel, R.; Habermehl, K.-H.; Vollmerhaus, B.; Wilkens, H.:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II: Eingeweide.
Parey Verlag, Berlin. 144-147.

SCHUMMER, A.; VOLLMERHAUS, B. (1987b):

Rumpfdarm: Allgemeine und vergleichende Betrachtungen: Anhangsdrüsen des Darmes:
Bauchspeicheldrüse, Pankreas.
In: Schummer, A.; Nickel, R.; Habermehl, K.-H.; Vollmerhaus, B.; Wilkens, H.:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band II: Eingeweide.
Parey Verlag, Berlin. 128-131.

SCUDERA, P.L.; KOIZUMI, J.; JACOBSON, I. M. (1990):

Brush cytology evaluation of lesions encountered during ERCP.
Gastrointest. Endosc., 36, 281-284.

SHIDA, S.; MATSUZAWA, Y.; ARAKAWA, M.; IKEGUCHI, S.; MUTO, K. (1978):

Cytological diagnosis of cancer in the pancreato-biliary tract.
Dokkyo Journal of Medical Sciences, 5, 147-161.

SIGFUSSON, B.F.; WEHLIN, L.; LINDSTROM, C. G. (1983):

Variants of pancreatic duct system of importance in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Observations on autopsy specimens.
Acta Radiol. Diagn. (Stockh.), 24, 113-128.

SIMPSON, J. W.; STARKEY, R.; DIBARTOLA, S.; CHEW, D.; MCLAUGHLIN, M. WILLIAMS, D. A. (1992):
The effect of sub-total nephrectomy on circulation trypsin-like immunoreactivity, amylase, lipase and gastrin in the dog.
Conference proceeding, 10th ACVIM Forum, San Diego.

SIMPSON, K. W. (1993):
Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat.
Small Anim. Comp., 15, 247-253.

SIMPSON, K. W. (1998):
Diseases of the exocrine pancreas.
In: Gorman: Canine Medicine and Therapeutics.
Blackwell Science, Oxford. 556-573.

SIMPSON, K. W.; BATT, R. M.; MCLEAN, L.; MORTON, D. B. (1989):
Circulating concentrations of trypsin-like immunoreactivity and activities of lipase and amylase after pancreatic duct ligation in dogs.
Am. J. Vet. Res., 50, 629-632.

SIMPSON, K. W.; BEECHEY-NEWMAN, N.; LAMB, C. R.; SMYTH, J. B.; HUGHES, G.; COOMBE, K.; SUMAR, N.; HERMON-TAYLOR, J. (1995):
Cholecystokinin-8 induces edematous pancreatitis in dogs associated with short burst of trypsinogen activation.
Dig. Dis. Sci., 40, 2152-2161.

SIVAK, M. V. (1998):
ERCP at thirty years: an interview with Dr. William S. McCune (1909-1998).
Gastrointestinal Endoscopy, 48, 643-644.

SPILLMANN (1995):
Zur Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz beim Hund.
Dissertation, Gießen.

SPILLMANN (2002):
Einführung und Validierung moderner labordiagnostischer und bildgebender Untersuchungsverfahren zur Diagnostik akuter und chronischer Erkrankungen des exokrinen Pankreas beim Hund.
Habilitationsschrift, Gießen.

SPILLMANN, T. (2003):
Labordiagnostik von Pankreaserkrankungen des Hundes - Möglichkeiten und Grenzen.
Tierarztl. Prax., 31, 49-59.

SPILLMANN, T.; HAPPONEN, I.; KAHKONEN, T.; FYHR, T.; WESTERMARCK, E. (2005a):

Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in healthy Beagles.
Vet. Radiol. Ultrasound, 46, 97-104.

SPILLMANN, T.; HAPPONEN, I.; SANKARI, S.; WITTKER, A.; KAHKONEN, T.; WESTERMARCK, E. (2004):

Evaluation of serum values of pancreatic enzymes after endoscopic retrograde pancreatography in dogs.
Am. J. Vet. Res., 65, 616-619.

SPILLMANN, T.; LEIDINGER, K.; MÜLLER, E.; FAILING, K. (1999):

Zur Bestimmung der Blutserumkonzentration caniner Trypsin-like immunoreactivity (cTLI).
Tierärztl. Prax., 27, 74-80.

SPILLMANN, T.; MORITZ, A.; BURKHARDT, E. (2000a):

Die Stellung der Laparoskopie in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen des Hundes.
Tierärztl. Prax., 28, 349-355.

SPILLMANN, T.; SCHNELL-KRETSCHMER, H.; DICK, M.; GRONDAHL, K. A.; LENHARD, T. C.; RUST, S. K. (2005b):

Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography in dogs with chronic gastrointestinal problems.
Vet. Radiol. Ultrasound, 46, 293-299.

SPILLMANN, T.; WIBERG, M. E.; TEIGELKAMP, S.; FAILING, K.; CHAUDRY, Y. S.; KIRSCH, A.; EIFLER, R.; WESTERMARCK, E.; EIGENBRODT, E.; SZIEGOLEIT, A. (2000b):

Canine faecal pancreatic elastase (cEI) in dogs with clinical exocrine pancreatic insufficiency, normal dogs and dogs with chronic enteropathies.
Europ. J. Comp. Gastroenterol., 5, 5-10.

SPILLMANN, T.; WITTKER, A.; TEIGELKAMP, S.; EIM, C.; BURKHARDT, E.; EIGENBRODT, E.; SZIEGOLEIT, A. (2001):

An immunoassay for canine pancreatic elastase 1 as an indicator for exocrine pancreatic insufficiency in dogs.
J. Vet. Diagn. Invest, 13, 468-474.

STEINER, J.M. (2007):

Pankreatitisiagnose bei Hund und Katze.
Tierärztl. Prax., 35, 67-72.

STEWART, C.J.; CARTER, R.; IMRIE, C. W.; FOULIS, A. K. (1997):

Brush cytology of intraduct papillary mucinous neoplasm of the pancreas.
Cytopathology, 8, 343-348.

SUTER, P.F.; LOWE, R. (1972):

Acute pancreatitis in the dog: a clinical study with emphasis on radiographic diagnosis.
Acta Radiol., 319, 195-208.

TANAKA, T.; ICHIBA, Y.; FUJII, Y.; ITOH, H.; KODAMA, O.; DOHI, K. (1988):

New canine model of chronic pancreatitis due to chronic ischemia with incomplete pancreatic duct obstruction.

Digestion, 41, 149-155.

TIEDEMANN, F. (1818):

Über die Verschiedenheiten des Ausführungsganges der Bauchspeicheldrüse bei dem Menschen und den Säugetieren.

Dtsch. Arch. Physiol., 4, 403-411.

TWEDT, D.C. (1999):

Laparoscopy of the Liver and Pancreas.

In: Tams, T.R.: *Small Animal Endoscopy*.

The C.V. Mosby Company, St. Louis. 377-391.

TWEDT, D. C. (2001):

Diagnostic laparoscopy.

Conference Proceeding, 19th ACVIM Forum, Denver.

UCHIDA, N.; KAMADA, H.; TSUTSUI, K.; ONO, M.; ARITOMO, Y.; MASAKI, T.;

KUSHIDA, Y.; HABA, R.; NAKATSU, T.; KURIYAMA, S. (2007):

Utility of pancreatic duct brushing for diagnosis of pancreatic carcinoma.

J. Gastroenterol., 42, 657-662.

VANDERVOORT, J.; SOETIKNO, R. M.; MONTES, H.; LICHTENSTEIN, D. R.; VAN

DAM, J.; RUYMANN, F. W.; CIBAS, E. S.; CARR-LOCKE, D. L. (1999):

Accuracy and complication rate of brush cytology from bile duct versus pancreatic duct.

Gastrointest. Endosc., 49, 322-327.

VENTRUCCI, M.; CIPOLLA, A.; MIDDONNO, M.; RACCHINI, C.; SIMONI, P.;

AFANDI, K.; GRAMMATICO, F.; CAMPIERI, C. (2000):

Impaired fecal elastase excretion in uremic pancreopathy.

Dig. Dis. Sci., 45, 2265-2269.

VENU, R.P.; GEENEN, J. E.; KINI, M.; HOGAN, W. J.; PAYNE, M.; JOHNSON, G. K.;

SCHMALZ, M. J. (1990):

Endoscopic retrograde brush cytology. A new technique.

Gastroenterology, 99, 1475-1479.

VOGEL, H.M. (1993):
Bildgebende Verfahren bei Pankreaserkrankungen.
medwelt, 44, 49-53.

WAKATSUKI, T.; IRISAWA, A.; BHUTANI, M.; HIKICHI, T.; SHIBUKAWA, G.;
TAKAGI, T.; YAMAMOTO, G.; TAKAHASHI, Y.; YAMADA, Y.; WATANABE, K.;
OBARA, K.; SUZUKI, T.; SATO, Y. (2005):
Comparative study of diagnostic value of cytologic sampling by endoscopic ultrasonography-
guided fine-needle aspiration and that by endoscopic retrograde pancreatography for the
management of pancreatic mass without biliary stricture.
J. Gastroenterol. Hepatol., 20, 1707-1711.

WATSON, P.J. (2003):
Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs.
J. Small Anim. Pract., 44, 306-312.

WEIDENHILLER, S.; STOLTE, M.; KOCH, H.; SCHWAMBERGER, K.; FLÜGEL, H.
(1975):
Pancreatic duct abrasion and selective aspiration of secretion - experiments in dogs.
Endoscopy, 7, 10-17.

WESTERMARCK, E. (1980):
The hereditary nature of canine pancreatic degenerative atrophy in the German shepherd dog.
Acta Vet. Scand., 21, 389-394.

WESTERMARCK, E.; PAMILO, P.; WIBERG, M. (1989):
Pancreatic degenerative atrophy in the collie breed: a hereditary disease.
J. Vet. Med. A, 36, 549-554.

WIBERG, M.E. (2004):
Pancreatic acinar atrophy in German shepherd dogs and rough-coated collies.
Etiopathogenesis, diagnosis and treatment. A review.
Vet. Q., 26, 61-75.

WIBERG, M.E.; NURMI, A. K.; WESTERMARCK, E. (1999a):
Serum trypsinlike immunoreactivity measurement for the diagnosis of subclinical exocrine
pancreatic insufficiency.
J. Vet. Intern. Med., 13, 426-432.

WIBERG, M.E.; SAARI, S. A.; WESTERMARCK, E. (1999b):
Exocrine pancreatic atrophy in German shepherd dogs and rough-coated Collies: an end result
of lymphocytic pancreatitis.
Vet. Pathol., 36, 530-541.

WIBERG, M.E.; SAARI, S. A.; WESTERMARCK, E.; MERI, S. (2000a):
Cellular and humoral immune responses in atrophic lymphocytic pancreatitis in German shepherd dogs and rough-coated collies.
Vet. Immunol. Immunopathol., 76, 103-115.

WIBERG, M.E.; WESTERMARCK, E. (2002):
Subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 220, 1183-1187.

WIBERG, M.E.; WESTERMARCK, E.; SPILLMANN, T.; TEIGELKAMP, S.; EIFLER, R. (2000b):
Canine faecal pancreatic elastase (cE1) for the diagnosis of subclinical exocrine pancreatic insufficiency in dogs.
Europ. J. Comp. Gastroenterol., 5, 21-25.

WILLARD, M. (1998):
The exocrine pancreas.
In: Nelson, R.W. ; Couto, C.G.: Essentials of small animal internal medicine.
Mosby Year Book, St. Louis. 555-571.

WILLIAMS, D.A. (1987):
New tests of pancreatic and small intestinal function.
Comp. Small Anim., 9, 1167-1174.

WILLIAMS, D.A. (1991):
Exocrine pancreatic disease.
In: Chandler, E.A.; Thompson, D.J.; Sutton, J.B.; Price, C.J.: Canine Medicine and Therapeutics.
Blackwell Scientific Publications, Oxford. 561-577.

WILLIAMS, D.A. (1996):
The pancreas.
In: Strombeck, D.A.; Guilford, W.G.: Small Animal Gastroenterology.
Saunders, Philadelphia. 381-392.

WILLIAMS, D.A. (2000):
Exocrine pancreatic disease.
In: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C.: Textbook of Veterinary Internal Medicine.
Saunders, Philadelphia. 1345-1367.

WILLIAMS, D.A.; BATT, R. M. (1983):
Diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency by the assay of serum trypsin-like immunoreactivity.
J. Small Anim. Pract., 24, 583-588.

WILLIAMS, D.A.; BATT, R. M. (1988):

Sensitivity and specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency.

J. Am. Vet. Med. Assoc., 192, 195-201.

WILLIAMS, D.A.; STEINER, J. M. (2000):

Canine pancreatitis.

Kirk's current veterinary therapy XIII. W.B. Saunders, 697-700.

8. ANHANG

Abbildung 8.1.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 1



Abbildung 8.2.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 3



Abbildung 8.3.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 4

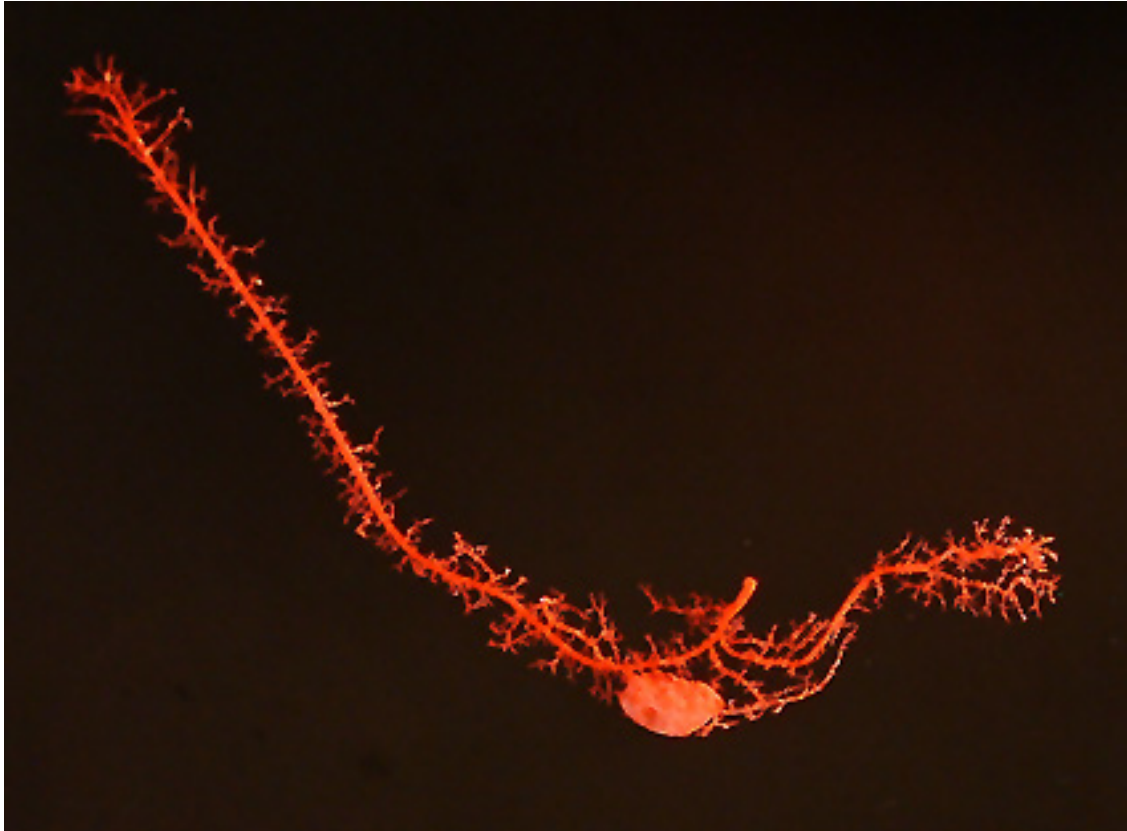


Abbildung 8.4.: Fotografie Pankreas-Cast von den Patienten Nr. 5 und Nr. 6

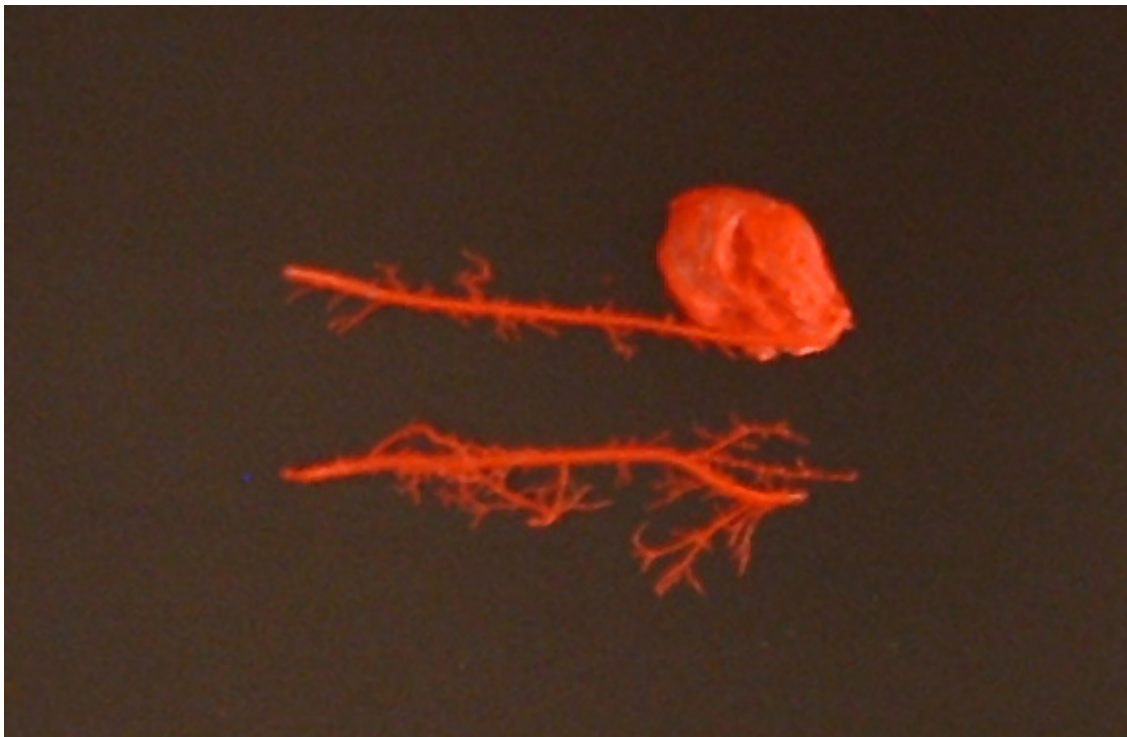


Abbildung 8.5.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 7

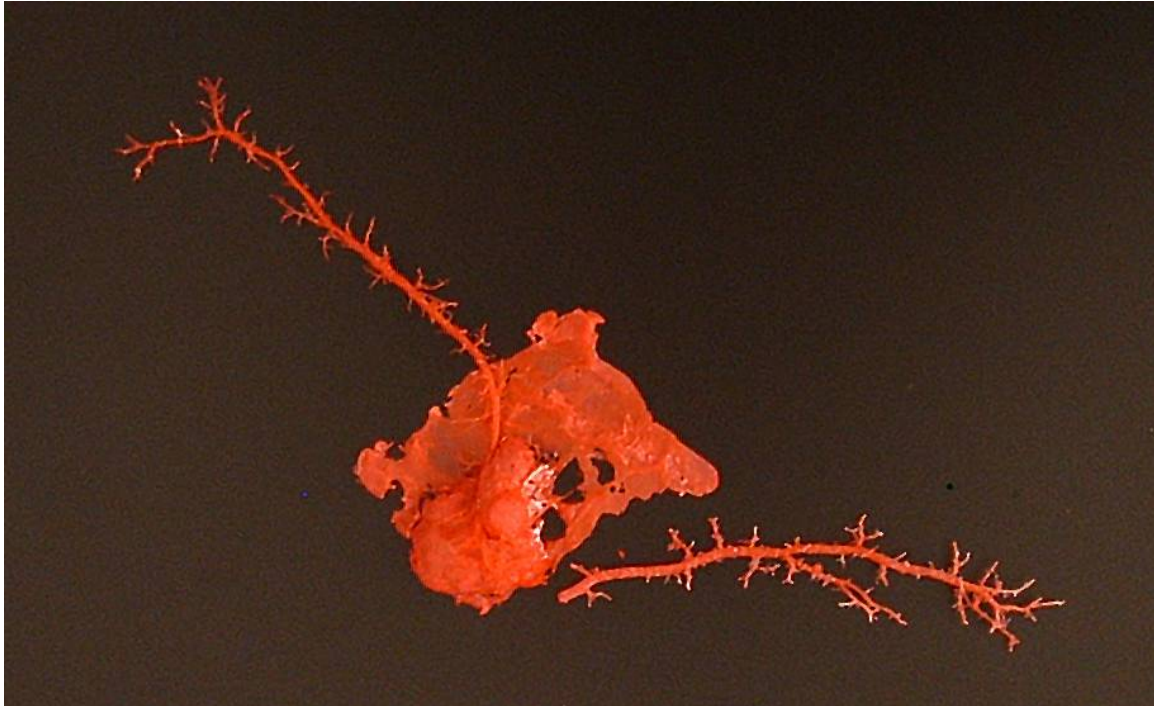


Abbildung 8.6.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 8

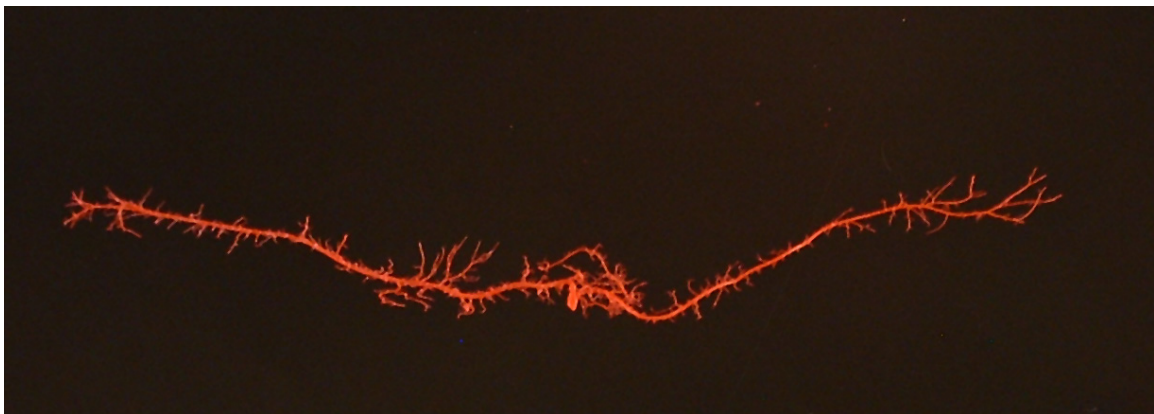


Abbildung 8.7.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 9

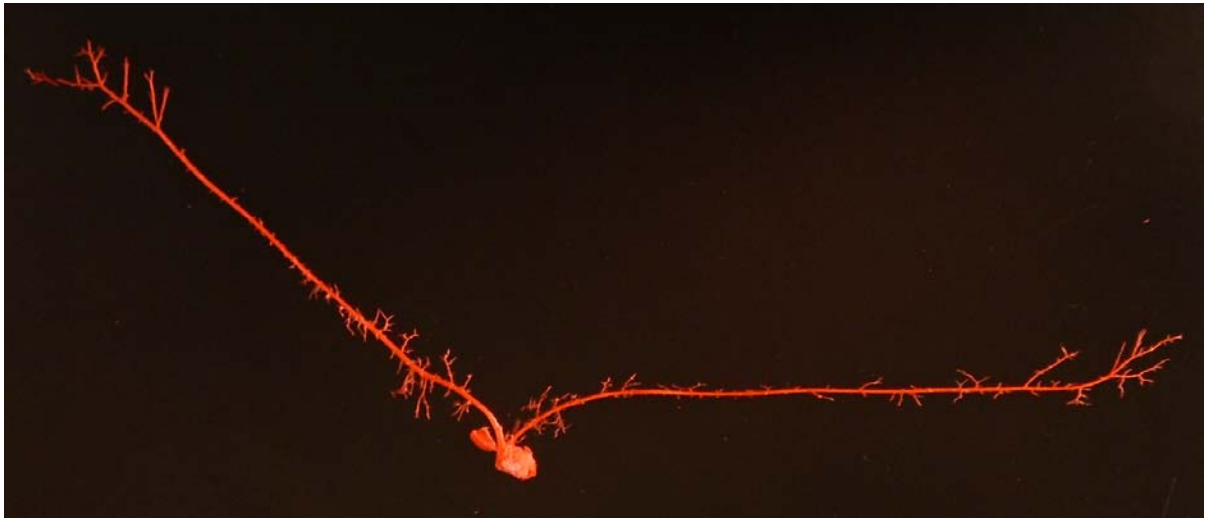


Abbildung 8.8.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 10



Abbildung 8.9.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 11

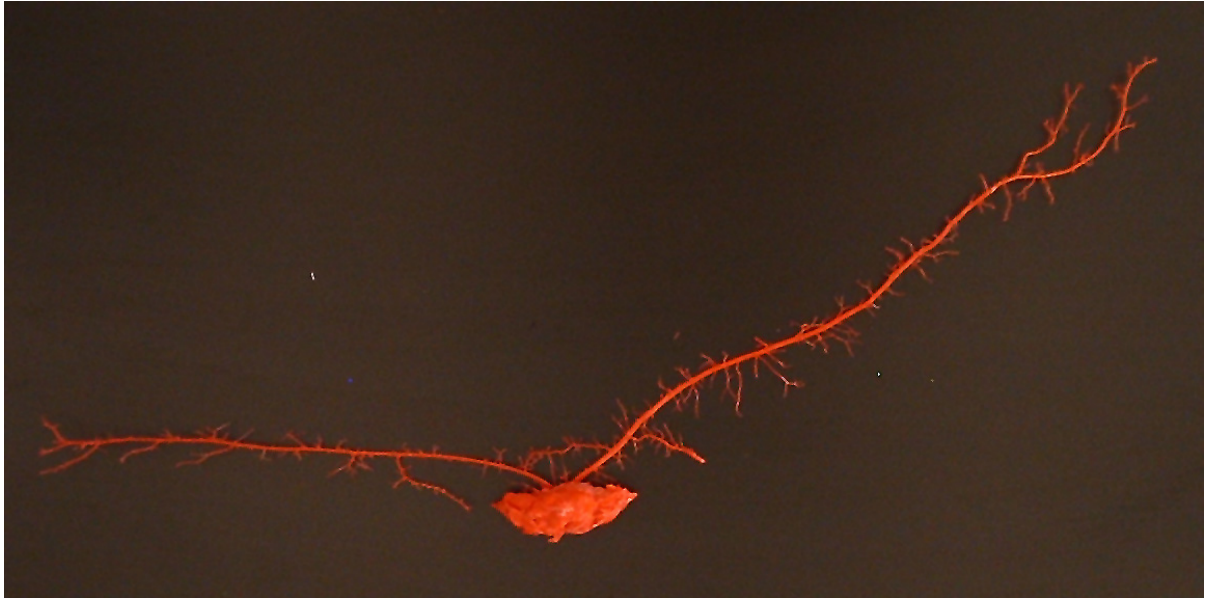


Abbildung 8.10.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 12

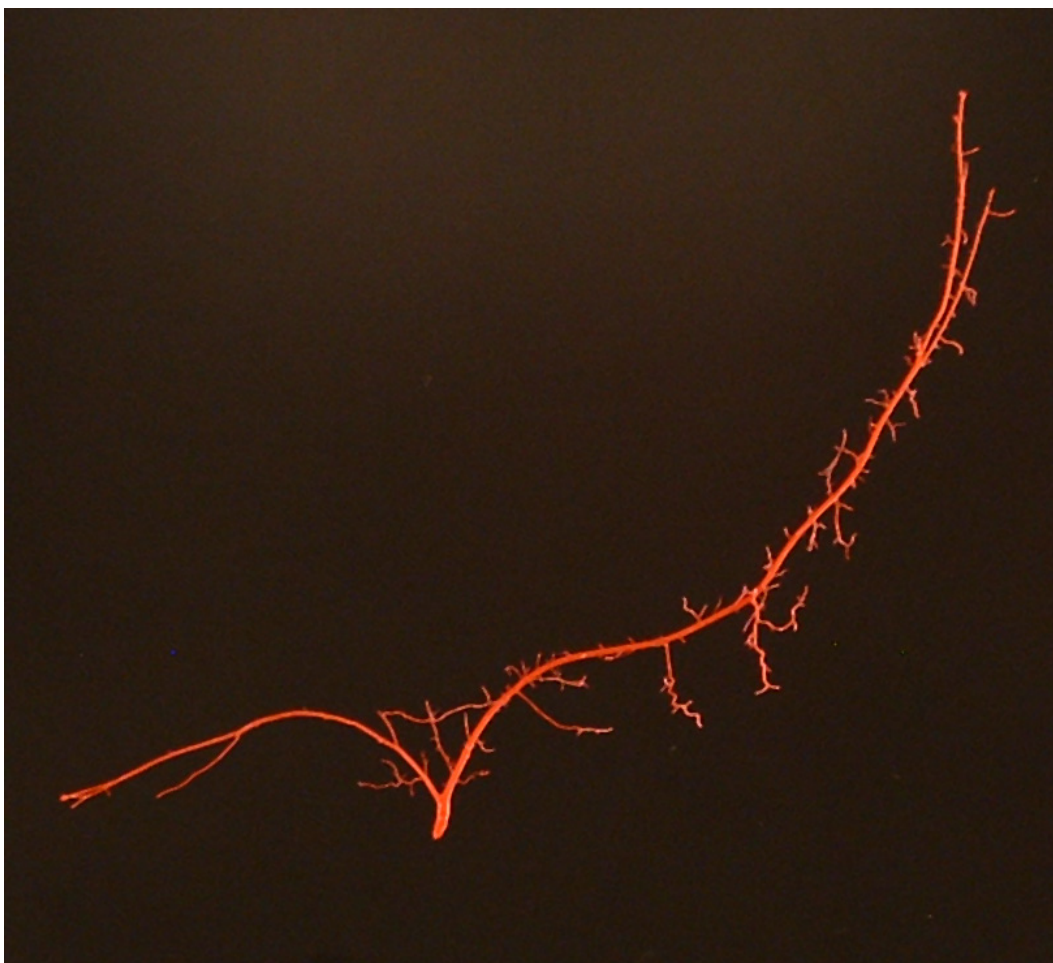


Abbildung 8.11.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 13



Abbildung 8.12.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 14

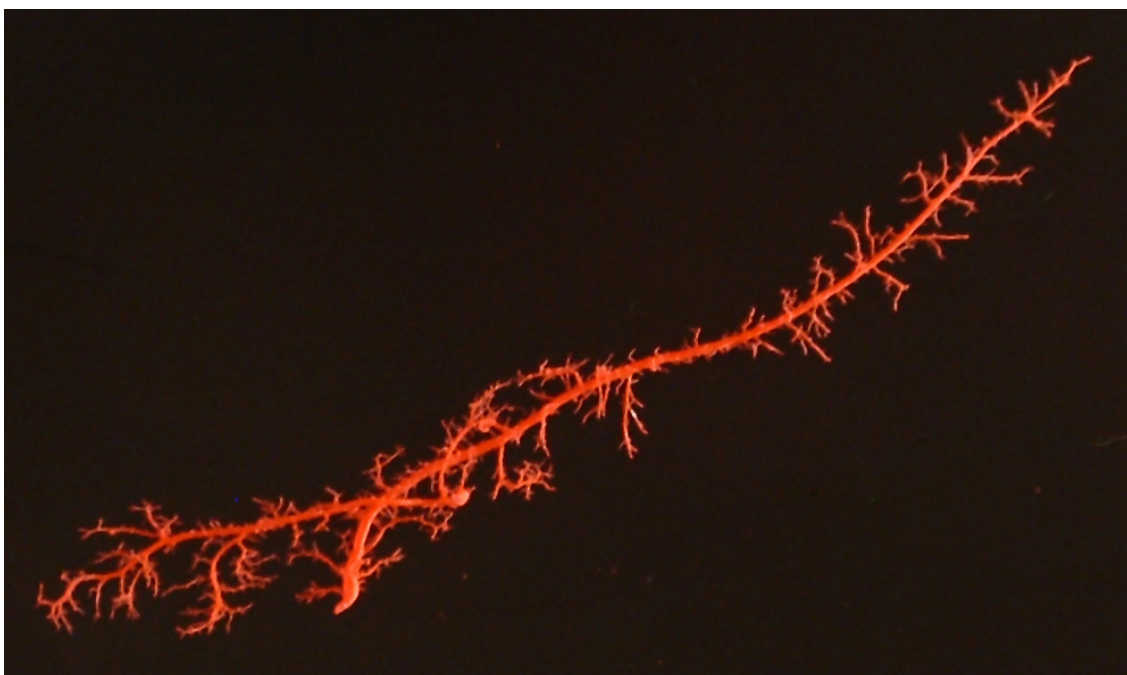


Abbildung 8.13.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 15

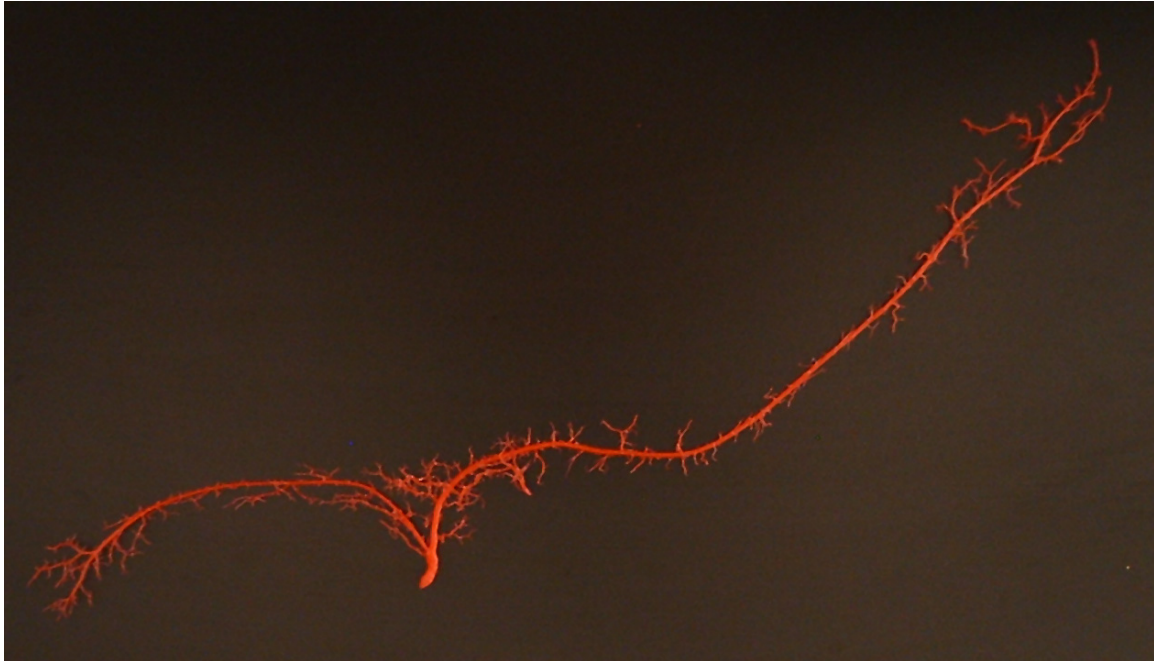


Abbildung 8.14.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 16



Abbildung 8.15.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 17

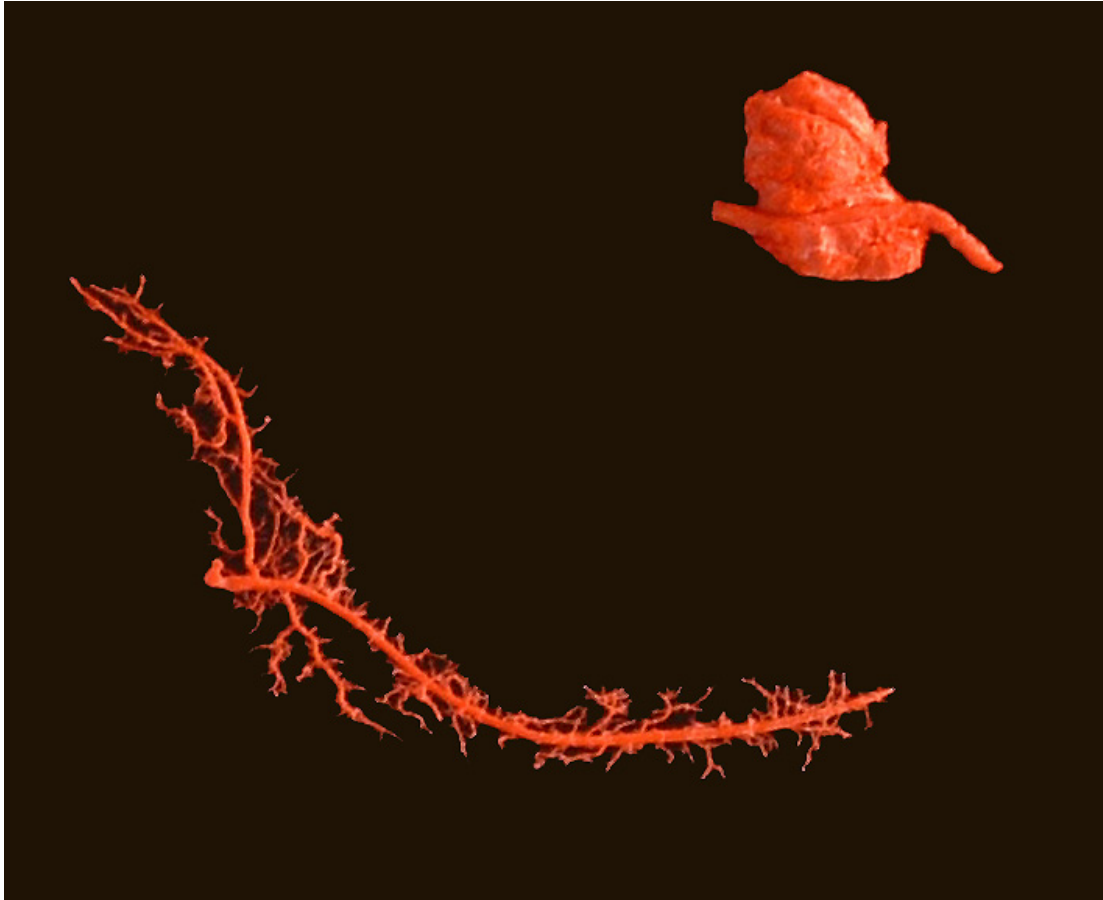


Abbildung 8.16.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 18



Abbildung 8.17.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 19

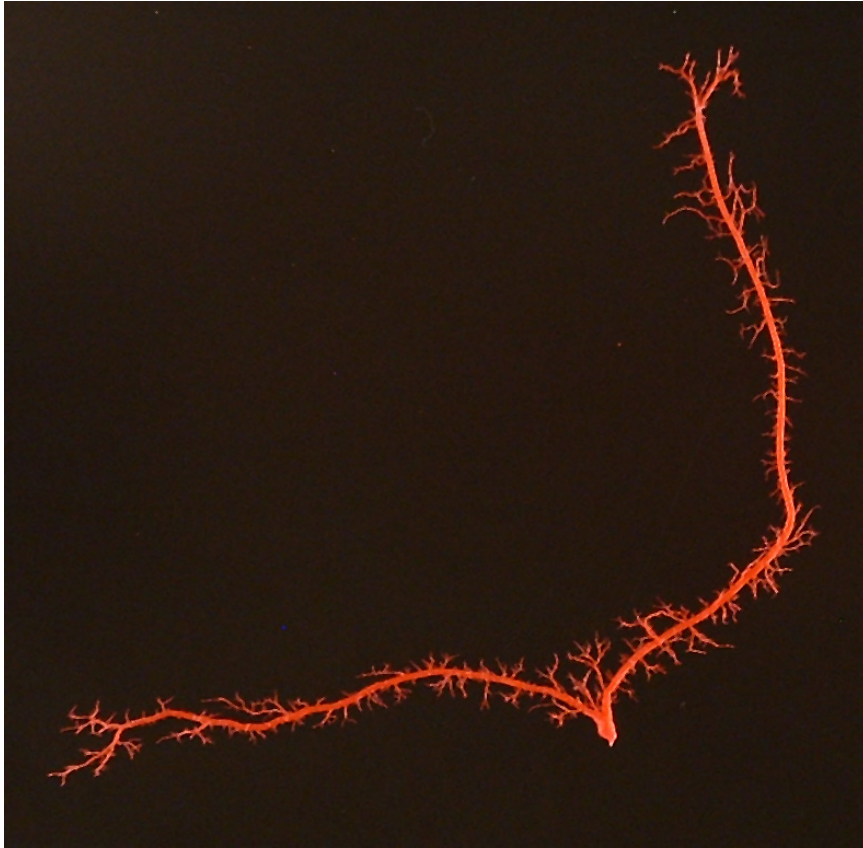


Abbildung 8.18.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 20

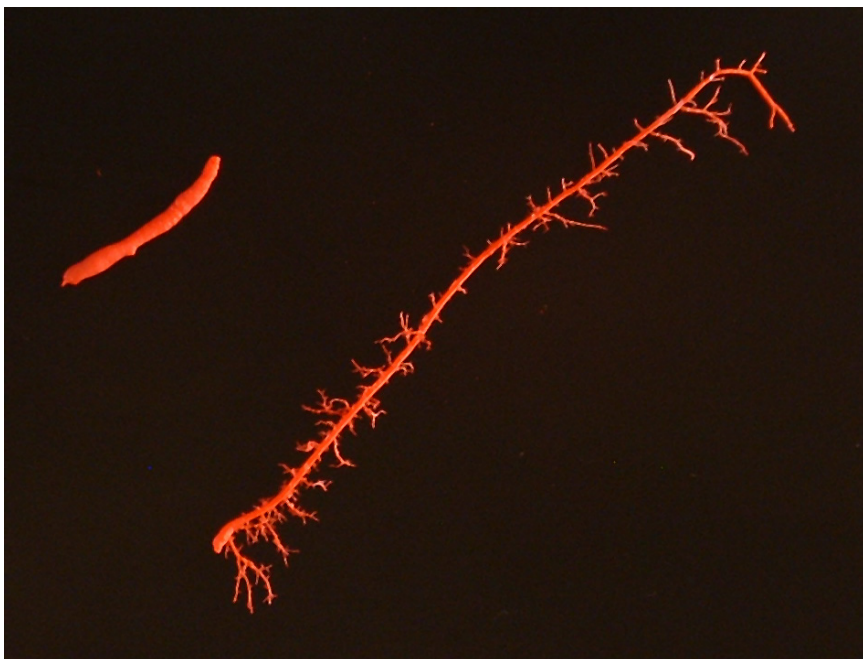


Abbildung 8.19.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 21

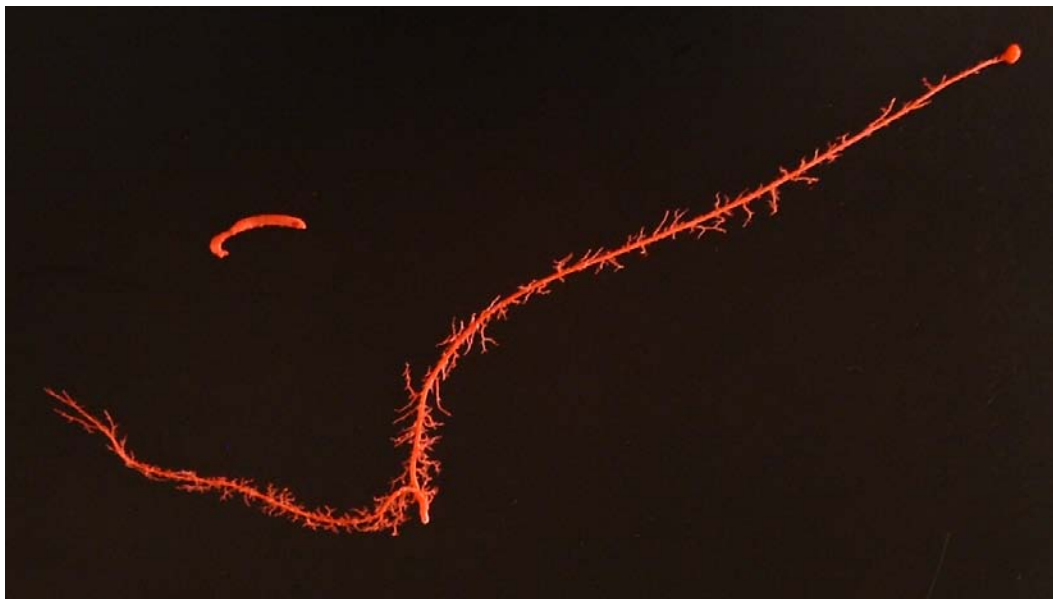


Abbildung 8.20.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 22

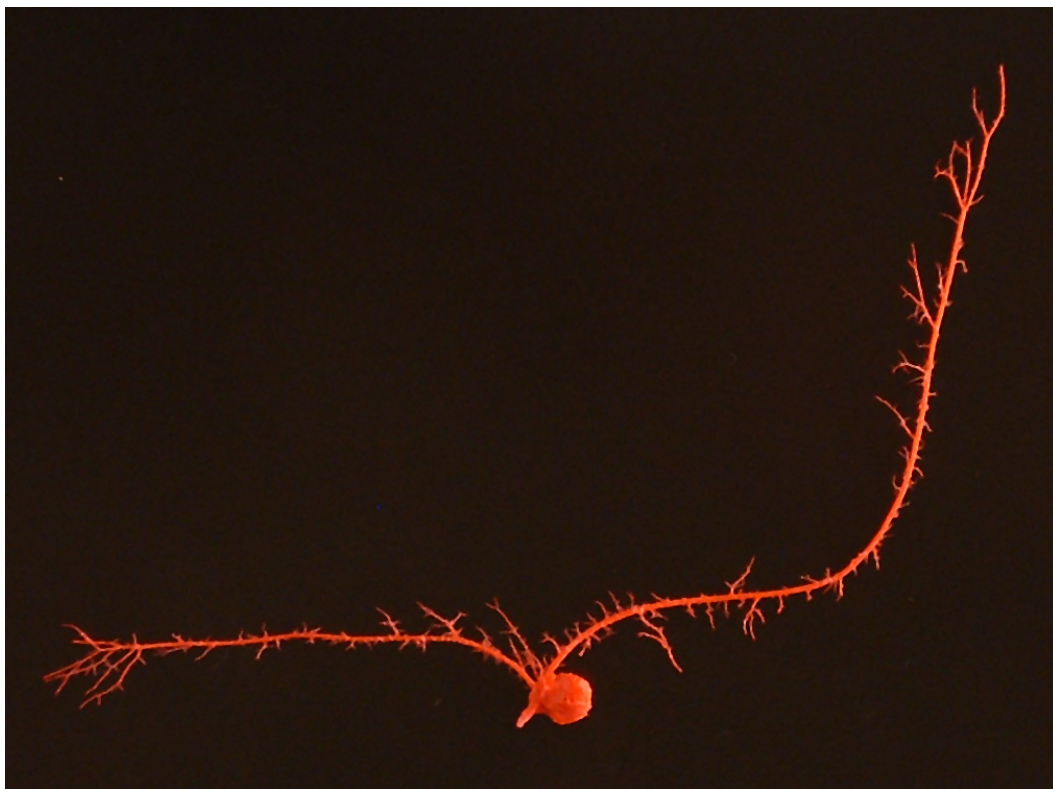


Abbildung 8.21.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 23



Abbildung 8.22.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 24



Abbildung 8.23.: Fotografie Pankreas-Cast von Patient Nr. 25

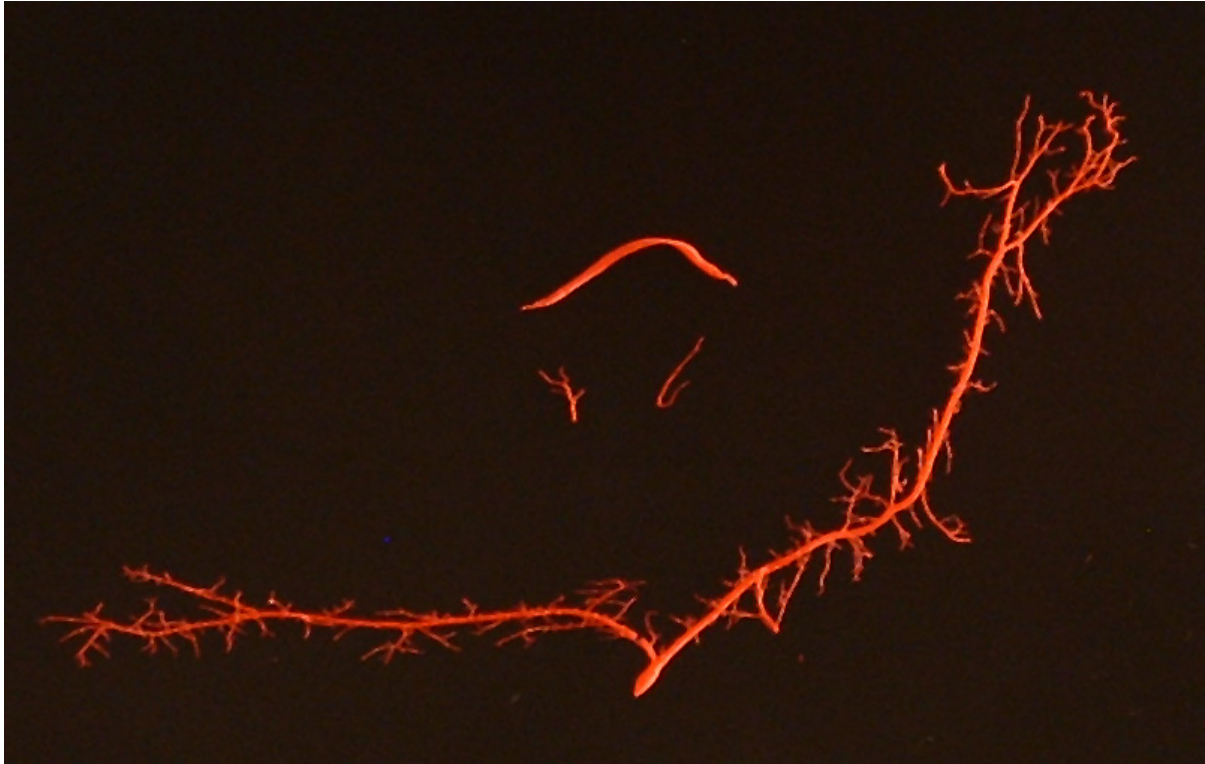


Tabelle 8.1.: Messdaten der Pankreas-Casts

Patient Nr.	4	7	9	10	11
LreAstmm	102,85	*	244,87	169,06	146,24
LliAstmm	250,90	117,50	240,08	256,01	231,82
DreMP1mm	0,97	*	1,61	1,06	1,85
DreMP2mm	1,39	*	1,36	1,03	1,03
DreMP3mm	1,39	*	0,91	0,81	0,57
DliMP1mm	1,09	1,28	2,37	2,07	1,45
DliMP2mm	1,57	1,83	1,29	1,45	1,45
DliMP3mm	0,90	0,77	0,51	0,73	0,57
reAnAb1O	46	*	74	58	36
liAnAb1O	115	39	75	101	77
Ductpanc	1	0	0	0	1
Extravasat	1	1	1	1	1

Patient Nr.	12	13	14	15	16
LreAstmm	101,61	*	101,27	150,92	92,43
LliAstmm	231,86	*	247,55	305,20	157,29
DreMP1mm	2,11	*	1,34	1,22	0,72
DreMP2mm	1,06	*	1,09	1,01	0,45
DreMP3mm	0,57	*	0,53	0,69	0,68
DliMP1mm	1,72	*	2,26	1,71	1,14
DliMP2mm	1,28	*	1,42	1,03	0,91
DliMP3mm	0,92	*	0,37	1,31	0,72
reAnAb1O	9	*	34	47	35
liAnAb1O	64	*	89	93	65
Ductpanc	1	*	1	1	0
Extravasat	0	1	0	1	1

LreAstmm: Länge des rechten Astes in Millimeter

LliAstmm: Länge des linken Astes in Millimeter

DreMP1mm: Durchmesser des rechten Astes am Messpunkt 1

DreMP2mm: Durchmesser des rechten Astes am Messpunkt 2

DreMP3mm: Durchmesser des rechten Astes am Messpunkt 3

DliMP1mm: Durchmesser des linken Astes am Messpunkt 1

DliMP2mm: Durchmesser des linken Astes am Messpunkt 2

DliMP3mm: Durchmesser des linken Astes am Messpunkt 3

reAnAb1O: Anzahl der Abzweigungen 1. Ordnung am rechten Ast

liAnAb1O: Anzahl der Abzweigungen 1. Ordnung am linken Ast

Ductpanc: Vorliegen eines Ductus pancreaticus

Extravasat: Vorliegen eines Extravasats

*: keine Daten

Fortsetzung Tabelle 8.1.: Messdaten der Pankreas-Casts

Patient Nr.	17	18	19	20	21
LreAstmm	132,80	192,59	164,59	*	170,26
LliAstmm	74,25	240,47	208,41	260,17	291,75
DreMP1mm	1,28	1,50	1,72	*	1,31
DreMP2mm	1,38	1,31	1,50	*	1,06
DreMP3mm	0,81	0,81	0,77	*	0,36
DliMP1mm	1,28	2,36	2,05	2,13	1,62
DliMP2mm	0,92	1,15	1,79	1,52	1,38
DliMP3mm	0,57	0,77	0,51	0,86	0,57
reAnAb1O	73	36	62	*	65
liAnAb1O	26	100	98	76	103
Ductpanc	1	1	0	0	1
Extravasat	1	0	0	0	0

Patient Nr.	22	23	24	25
LreAstmm	148,34	151,13	158,42	131,16
LliAstmm	266,23	170,35	256,87	185,16
DreMP1mm	1,53	1,05	0,97	1,18
DreMP2mm	0,81	1,32	1,08	0,83
DreMP3mm	0,54	0,59	0,27	0,28
DliMP1mm	1,73	2,12	1,91	1,39
DliMP2mm	1,64	1,12	0,97	1,24
DliMP3mm	0,54	0,59	0,76	0,56
reAnAb1O	43	55	58	41
liAnAb1O	80	64	69	58
Ductpanc	1	1	1	1
Extravasat	1	0	1	0

LreAstmm: Länge des rechten Astes in Millimeter

LliAstmm: Länge des linken Astes in Millimeter

DreMP1mm: Durchmesser des rechten Astes am Messpunkt 1

DreMP2mm: Durchmesser des rechten Astes am Messpunkt 2

DreMP3mm: Durchmesser des rechten Astes am Messpunkt 3

DliMP1mm: Durchmesser des linken Astes am Messpunkt 1

DliMP2mm: Durchmesser des linken Astes am Messpunkt 2

DliMP3mm: Durchmesser des linken Astes am Messpunkt 3

reAnAb1O: Anzahl der Abzweigungen 1. Ordnung am rechten Ast

liAnAb1O: Anzahl der Abzweigungen 1. Ordnung am linken Ast

Ductpanc: Vorliegen eines Ductus pancreaticus

Extravasat: Vorliegen eines Extravasats

*: keine Daten

Abbildung 8.24.: Fotografie eines zytologischen Präparates von Patient Nr. 9,
als Beispiel für einen Normalbefund mit cuboidalem Epithel

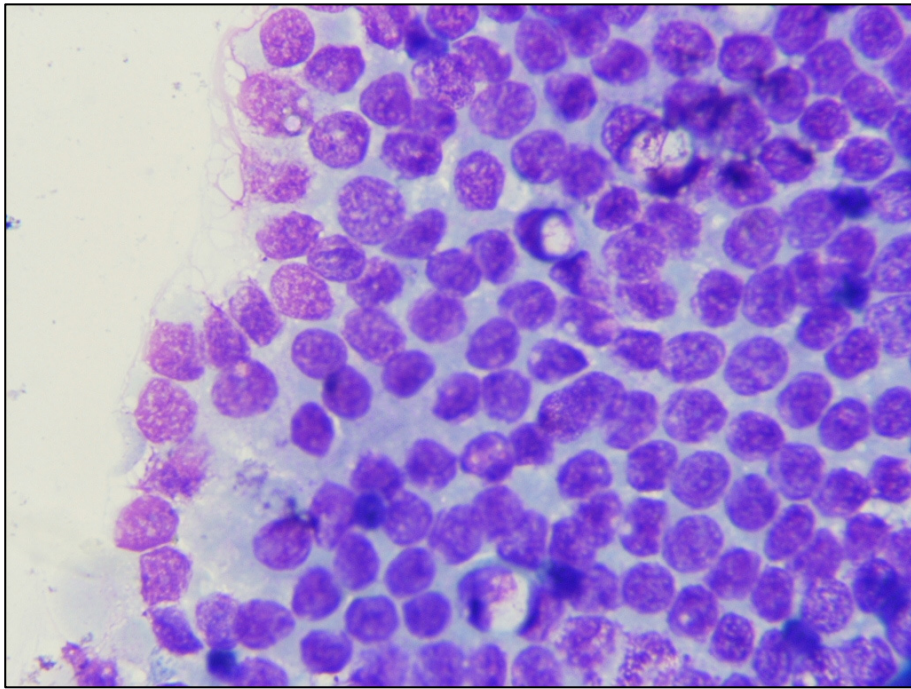


Abbildung 8.25.: Fotografie eines zytologischen Präparates von Patient Nr. 15,
als Beispiel das Vorliegen einer Dysplasie

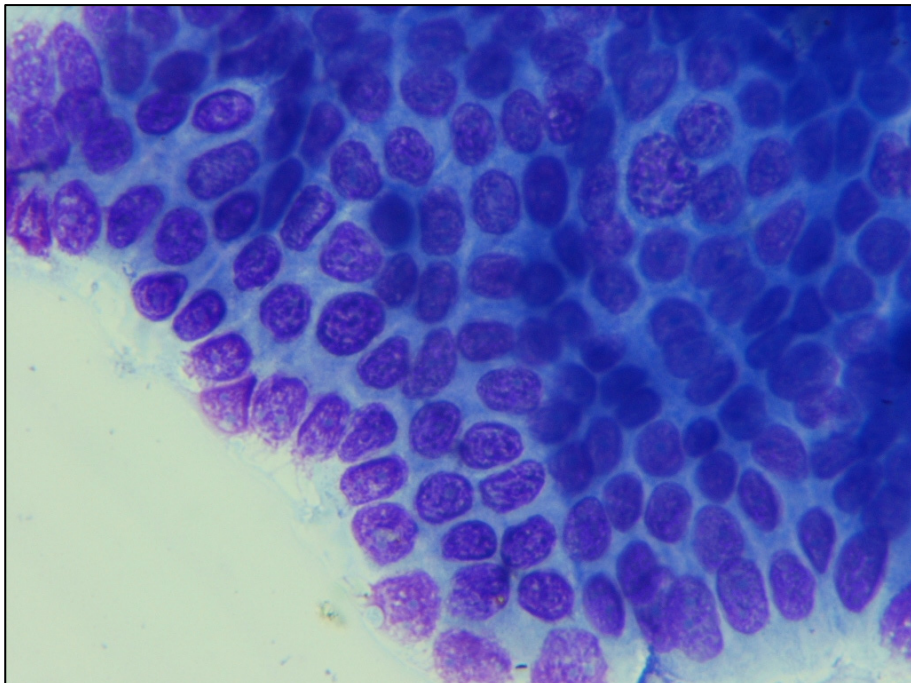


Abbildung 8.26.: Fotografie eines zytologischen Präparates von Patient Nr. 13,
als Beispiel für das Vorliegen einer squamösen Metaplasie

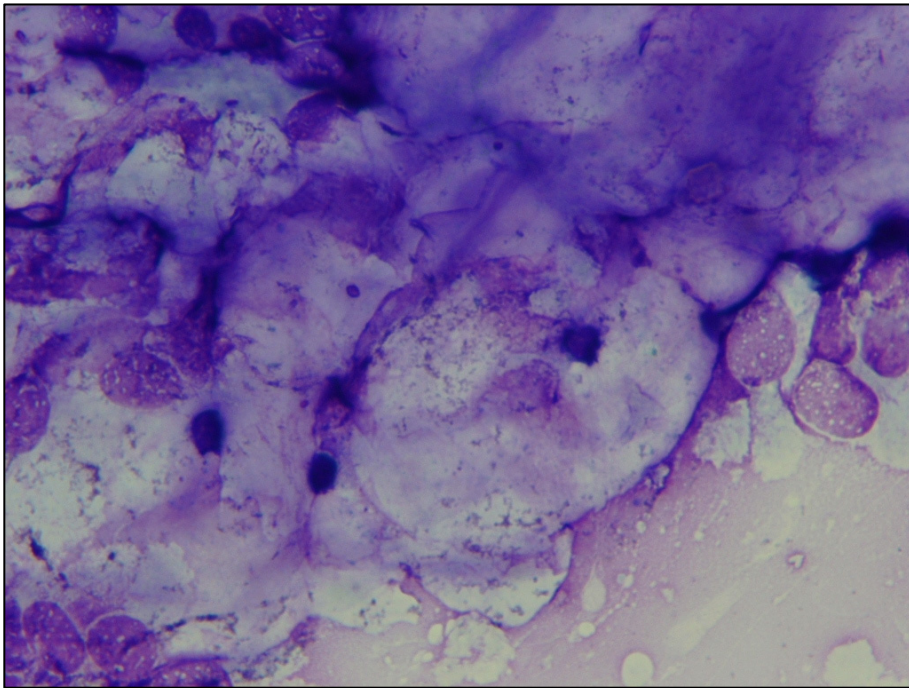


Abbildung 8.27.: Fotografie eines zytologischen Präparates von Patient Nr. 5,
als Beispiel für das Vorliegen einer zellulären Nekrose

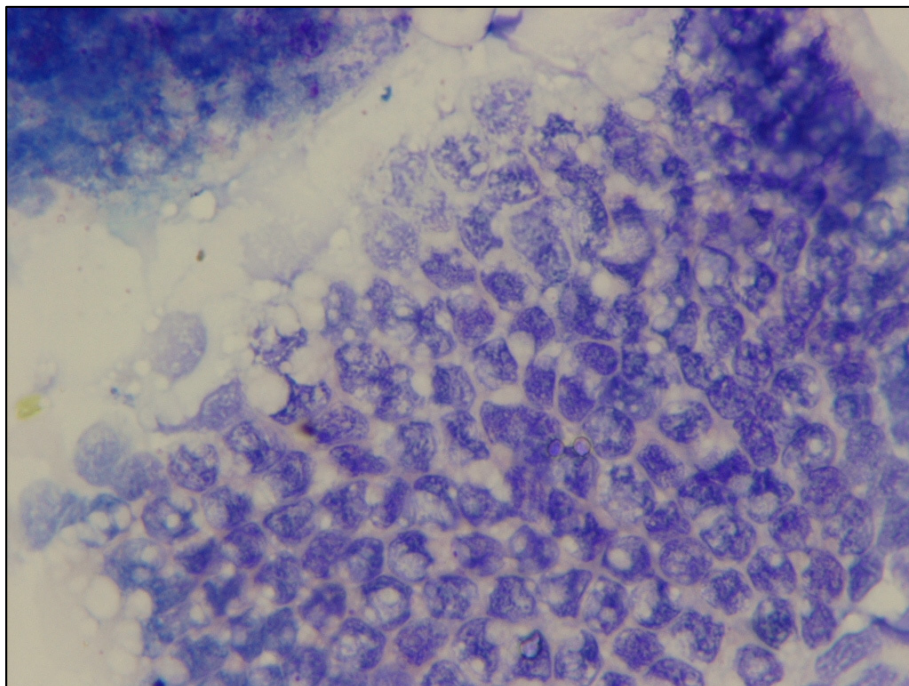
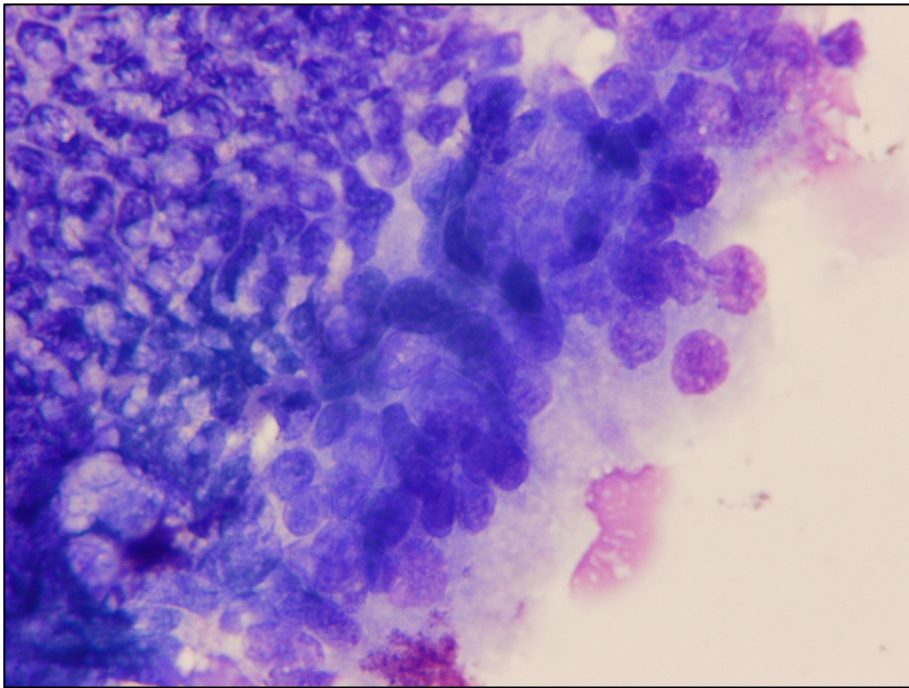


Abbildung 8.28.: Fotografie eines zytologischen Präparates von Patient Nr. 24,
als Beispiel für den Verdacht auf das Vorliegen eines Karzinoms



Fortsetzung der Tabelle 8.2.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus choledochus

Patient Nr.	4	5	6	7	8	9	10	11
Beschreibung der reaktiven Zellen	83 mit Überlappungen und normale r Chromatinstruktur, 39 mit aufgelockerter Chromatinstruktur	0	aufgelockerte Chromatinstruktur	geringgradige Kernüberlappung	geringgradige Kernüberlappung	72 mit feiner Chromatinstruktur und Überlappung, Rest mit aufgelockerter Chromatinstruktur, z.T. mit Überlappung	177 mit feiner Chromatinstruktur mit Überlappung, 360 mit aufgelockerter Chromatinstruktur, mit Überlappung	0
Beschreibung der dysplastischen Zellen	0	geringgradig: Chromatinstruktur Grad 2, Rest hat ein hohes Kern-Plasma-Verhältnis, hochgradig: mittelgradige Anisokariose und ungeordnete Ausrichtung der Zellen sowie hochgradige Überlappung	Chromatinstruktur Grad 2, ähneln metaplastischen Zellen ohne Vakuolen, geringgradig unregelmäßige Kernbegrenzung	0	0	0	0	0
Chromatinstruktur	961	0	108	1000	270	447	640	0
0 = fein, dicht 1 = aufgelockert	39	0	136	0	730	553	360	0
2 = granuliert mit milder Klumpung, Chromatin aufgeheilt	0	1000	756	0	0	0	0	1000
3 = rau	0	0	0	0	0	0	0	0
Kernbegrenzung	0	1	1	0	0	0	0	0
Nucleoli	2	3	1	0	1	1	1	1

Fortsetzung der Tabelle 8.2.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus choledochus

Patient_Nr.	12	13	14	15	16	17	18	19	
Beschreibung der reaktiven Zellen	0	0	Kernüberlappung /Überlappung und vereinzelt eine aufgelockerte Chromatin- struktur	311 mit aufgelockelter Chromatinstruktur und Überlappung, 161 mit normaler Chromatinstruktur und Überlappung	244 mit normaler Chromatinstruktur und Überlappung, 116 mit aufgelockelter Chromatinstruktur	0	mit aufgelockelter Chromatin- struktur und geringgradiger Überlappung	mit aufgelockelter Chromatin- struktur und geringgradiger Überlappung	
Beschreibung der dysplastischen Zellen	raue Chromatin- struktur, vereinzelt Kernüberlappung	wenige Bereiche mit kleinen Nuclei und Kernüberlappung und Überlappung, einige Bereiche mit Zellen mit größeren Nuclei und aufgelockelter Chromatinstruktur. Die Zellen zeigen geringe bis mittlere Mengen eines basophilen Zytoplasmas.	0	geringgradig: Nuclei vergrößert, feines aufgelockertes und granuliertes mild geklumpertes Chromatin, glatte Kernbegrenzung, z.T. prominente Nucleoli. Hochgradig: mittelgradige Anisokariose, z.T. vergrößerte Nuclei mit aufgelockelter rauer Chromatinstruktur	0	0	0	Kern- überlappung, z.T. geringgradige Überlappung und eine Chromatinstruktur ur Grad 2 mit feinen Nucleoli, Kernbegrenzung geringgradig unregelmäßig	0
Chromatinstruktur	35	25	990	483	539	0	5	0	
0 = fein, dicht	0	139	10	311	461	0	210	80	
1 = aufgelockert									
2 = granuliert mit milder Klumpung, Chromatin aufgehellt	965	0	0	105	0	1000	785	920	
3 = rau	0	836	0	68	0	0	0	0	
Kernbegrenzung	0	0	0	0.1	0	2	0.1.2	1	
Nucleoli	1	3	1	1.2.3	0	1	1	2	

Fortsetzung der Tabelle 8.2.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus choledochus

Patient Nr.	20	21	22	23	24	25
Beschreibung der reaktiven Zellen	0	dichtes Chromatin und Überlappung	71 mit feinem Chromatin und Überlappung, 66 mit aufgelockerter Chromatinstruktur	0	19 mit feinem Chromatin und Überlappung, 2 mit aufgelockerter Chromatinstruktur	0
Beschreibung der dysplastischen Zellen	0	wie metaplastische Zellen, aber ohne Vakuolen	raues Chromatin mit Aufhellungen, ohne Vakuolen (wie Drüsenzellen ohne Vakuolen)	0	Geringgradig: Überlappung, mehrere deutliche aber kleine Nucleoli, gering- bis mittelgradige Anisonukleose, geschwollene Kerne, geringgradig unregelmäßige Kernwände. Hochgradig: mittelgradige Anisokariose und Anisonukleose, z.T. vergrößerte Nuclei mit aufgelockerter, rauer Chromatinstruktur	0
Chromatinstruktur	27 0	16 0	86 66	1 0	44 2	0 0
2 = granuliert mit milder Klumpung, Chromatin aufgeheilt	972	984	811	999	954	1000
3 = rau	0 0,1	0 1	0 1	0 1	0 1	0 1
Kernbegrenzung						
Nucleoli	1	3	1	3 bei Karzinomzellen, Rest 2	2	1

Tabelle 8.3.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus pancreaticus

Patient Nr.	4	5	6	7	8	9	10	11
Zellularität	1	2	2	2	2,3	3	2	2
Cluster?	1	1	1	1	1	1	1	1
Zellen im Cluster	1	1	1	1	1	1	1	1
cuboidal								
hochprismatisch-schmal	1	0	1	1	1	1	1	1
Anzahl ausgezählter Zellen	397	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Gangepithel	253	15	42	934	679	349	262	192
davon:	174	15	42	661	679	343	262	192
physiologisch								
hochprismatisch-schmal	79	0	0	273	0	6	0	0
physiologisch-reaktiv	119	9	336	50	320	651	738	808
dysplastisch	0	0	0	0	0	0	0	0
hochgradig								
geringgradig	7	335	562	0	0	0	0	0
Mitosefiguren (Anzahl)	0	0	0	0	1	0	0	0
Acinuszellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0	0	0
Entzündungszellen (Anzahl)	0	0	0	6	0	0	0	0
Lymphozyten								
Neutrophile	0	0	0	0	0	0	0	0
Makrophagen	0	0	0	9	0	0	0	0
Eosinophile	15	0	0	0	0	0	0	0
Karzinomzellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0	0	0
Metaplastische Zellen	0	741	60	1	0	0	0	0
Anzahl								
Beschreibung der Metaplasie	0	vakuoliges Zytoplasma, Chromatinstruktur Grad 2	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen	0	0	0	0
Drüsenzellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0	0	0
mit groben azurophilen Granula								
mit feinen azurophilen Granula	3	0	0		0	0	0	0
Kernschatten (Anzahl)	massenhaft	0	0	55	50	0	0	0
blau-grau, bei Zellen mit geringgradiger Dysplasie basophil								
Zytoplasma (Farbe)		grau-blau	grau-blau	basophil	grau-blau	grau-blau	grau-blau	grau-blau

Fortsetzung Tabelle 8.3.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus pancreaticus

Patient.Nr.	4	5	6	7	8	9	10	11
Beschreibung der reaktiven Zellen	84 mit aufgelockerter Chromatinstruktur, 35 mit Überlappung	normale Chromatinstruktur und Überlappung	79 mit aufgelockerter Chromatinstruktur, 257 mit Überlappung	tief-basophiles Zytoplasma, geringgradige Kernüberlappung	Kernüberlappung/ geringgradige Überlappung	Kernüberlappung	39 mit Überlappung und normalem Chromatin, 699 mit aufgelockerter Chromatinstruktur, z.T. mit Überlappung	93 mit Überlappung und normalem Chromatin, 715 mit aufgelockerter Chromatinstruktur, z.T. Überlappung
Beschreibung der dysplastischen Zellen	Chromatinstruktur Grad 2	raue Chromatinstruktur und vereinzelt Zellen mit Überlappung, geringgradig unregelmäßige Kernbegrenzung	geringgradig: Chromatin Grad 2	0	0	0	0	0
Chromatinstruktur	288	24	299	1000	1000	349	301	285
0 = fein, dicht 1 = pulvrig mit Aufhellung	84	0	79	0	0	651	699	715
2 = granuliert mit milder Klumpung, Chromatin aufgehell	7	976	622	0	0	0	0	0
3 = rau	0	0	0	0	0	0	0	0
Kernbegrenzung	0	0, 1	1 bei vakuoligen Zellen	0	0	0	0	0
Nucleoli	1	1	1	0	0	1	1	1

Fortsetzung Tabelle 8.3.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus pancreaticus

Patient Nr.	12	13	14	15	16	17	18	19
Zellularität	2	3	1	2	2	2	2	2
Cluster?	1	1	1	1	1	1	1	1
Zellen im Cluster	1	1	1	1	1	1	1	1
	hochprismatisch-schmal							
Anzahl ausgezählter Zellen	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Gangepithel	498	6	229	139	294	54	1	296
davon:	447	6	99	139	294	54	1	296
	hochprismatisch-schmal							
	148	0	264	778	706	14	23	697
physiologisch-reaktiv	0	79	0	0	0	0	0	0
dysplastisch	0	19	18	0	0	928	973	7
geringgradig	0	0	0	0	0	0	0	0
Mitosefiguren (Anzahl)	0	0	0	0	0	0	0	0
Acinuszellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0	0	0
Entzündungszellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lymphozyten							
	Neutrophile							
	Makrophagen							
	Eosinophile							
Karzinomzellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0	0	0
Metaplastische Zellen	354	896	489	83	0	4	3	0
	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen	881 mit Vakuolen und rauem Chromatin, 15 mit squamöser Metaplasie	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen	0	squamös	squamös	0
Beschreibung der Metaplasie								
Drüsenzellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0	0	0
	mit groben azurophilen Granula							
	mit feinen azurophilen Granula							
Kernschatten (Anzahl)	0	0	massenhaft	0	0	0	0	vorhanden
Zytoplasma (Farbe)	grau-blau	grau bis grau-blau	basophil	blau-grau	grau-blau	grau-blau	grau-blau	grau-blau

Fortsetzung Tabelle 8.3.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus pancreaticus

Patient Nr.	12	13	14	15	16	17	18	19
Beschreibung der reaktiven Zellen	Überlappung und feines Chromatin	0	Überlappung und feines Chromatin, z.T. größere Nuclei	632 mit aufgelockelter Chromatinstruktur und z.T. Überlappung, 146 mit normalem Chromatin, aber Überlappung	283 mit normaler Chromatinstruktur und Kernüberlappung, 423 mit aufgelockelter Chromatinstruktur	aufgelockerte Chromatinstruktur	Chromatinstruktur fein mit Überlappung und Kernüberlappung	427 mit glattem Chromatin und Überlappung, 270 mit aufgelockelter Chromatinstruktur
Beschreibung der dysplastischen Zellen	0	hochgradig: Kern vergrößert und mit feiner Chromatinstruktur, regelmäßige Kernbegrenzung, wenige kleine Nucleoli, geringgradig: deutliche Kernüberlappung, raue Chromatinstruktur mit Aufhellung, unregelmäßige Kernwandbegrenzung	Kernüberlappung, Überlappung	0	0	geringgradig: granuliert mit milder Verklumpung, aufgelockertes Chromatin	geringgradig: Kernüberlappung und Überlappung, Chromatinstruktur: granuliert mit milder Verklumpung, aufgelockert	Chromatinstruktur Grad 2, Kernbegrenzung unregelmäßig
Chromatinstruktur	646 0 354 0	40 0 881 79	248 264 488 0	285 632 83 0	577 423 0 0	58 14 928 0	27 0 973 0	723 270 7 0
Kernbegrenzung	0	0, 2	0	0	0	2	dysplastische Zellen: 2, Rest 0	dysplastische Zellen: 1, Rest 0
Nucleoli	1	1	3	1	0	3	3	1

Fortsetzung Tabelle 8.3.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus pancreaticus

Patient Nr.	20	21	22	23	24	25
Zellularität	1	2	2,3	2,3	2,3	2
Cluster?	1	1	1	1	1	1
Zellen im Cluster	1	1	1	1	1	1
	1	0	1	1	1	1
	87	1000	1000	1000	1000	1000
Anzahl ausgezählter Zellen						
Gangepithel	0	313	77	179	28	0
davon:	0	313	77	179	28	0
physiologisch	0	0	0	0	0	0
hochprismatisch-schmal	61	274	222	57	95	0
physiologisch-reaktiv	12	0	0	0	0	0
dysplastisch	0	0	389	62	170	0
hochgradig	0	0	0	0	0	0
geringgradig	0	0	0	0	0	0
Mitosefiguren (Anzahl)	0	0	0	0	0	0
Acinuszellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0
Entzündungszellen (Anzahl)	13	0	0	0	0	0
Lymphozyten	0	0	0	0	0	0
Neutrophile	1	0	0	0	0	0
Makrophagen	0	0	0	0	0	0
Eosinophile	0	0	0	0	0	0
Karzinomzellen (Anzahl)	0	0	0	702	106	0
Metaplastische Zellen	0	413	312	0	601	1000
	0	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen	0	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen	Vakuolen und raues Chromatin mit Aufhellungen
Drüsenzellen (Anzahl)	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0
Kernschatten (Anzahl)	massenhaft	0	wenige	einige	massenhaft	wenige
Zytoplasma (Farbe)	grau-blau bis tief-basophil	grau-blau bis basophil	blau-grau	basophil	blau-grau, bei Karzinomzellen tief basophil	grau-blau

Fortsetzung Tabelle 8.3.: Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Bürstenzytologien aus dem Ductus pancreaticus

Patient Nr.	20	21	22	23	24	25
Beschreibung der reaktiven Zellen	aufgelockerte Chromatinstruktur und geringgradig geschwollene Nuclei	226 mit feinem Chromatin und Überlappung, 48 mit aufgelockerter Chromatinstruktur	165 mit feinem Chromatin und Überlappung, 57 mit aufgelockerter Chromatinstruktur	39 mit feinem Chromatin und Überlappung, 18 mit aufgelockerter Chromatinstruktur	43 mit feinem Chromatin und Überlappung, 52 mit aufgelockerter Chromatinstruktur	0
Beschreibung der dysplastischen Zellen	hochgradig erhöhtes Kern-Plasmaverhältnis, geringe Mengen eines tief basophilen Zytoplasmas, mittel- bis hochgradige Anisozytose und Anisokariose und klumpige Chromatinstruktur, geringgradige Überlappung	0	raues Chromatin mit Aufhellungen, ohne Vakuolen (wie Drüsenzellen ohne Vakuolen)	geringgradig: Grad 2 Chromatin und prominente Nucleoli	geringgradig: Grad 2 Chromatin	0
Chromatinstruktur	0 = fein, dicht	539	242	39	71	0
	1 = pulvrig mit Aufhellung	48	57	18	52	0
	2 = granuliert mit milder Klumpung, Chromatin aufgehell	413	701	62	771	1000
	3 = rau	0	0	0	106	0
Kernbegrenzung	dysplastische Zellen: 1, Rest 0	0, bei metaplastischen Zellen 1	physiologische Zellen: 0, andere: 1	1 bei den meisten Zellen	1	1
Nucleoli	2	0	2	3	3	1

Legende zu den Tabellen 8.2. und 8.3.

Zellularität:	0 = keine Zellen nachweisbar 1 = geringgradig 2 = mittelgradig 3 = hochgradig
Cluster:	0 = nein 1 = ja
Kernbegrenzung:	0 = glatt 1 = geringgradig unregelmäßig 2 = mittelgradig unregelmäßig 3 = hochgradig unregelmäßig
Nucleoli:	0 = keine 1 = klein, einzeln oder viele 2 = eines oder zwei kleine, aber deutlich 3 = deutlich, prominent

DANKSAGUNG

Mein ausdrücklicher Dank geht an die Herren Prof. Dr. E.-G. Grünbaum und Prof. Dr. Dr. h.c. R. Leiser für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ganz besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Thomas Spillmann, der mich zur Anfertigung der Dissertation anregte und mir mit seiner uneingeschränkten Unterstützung, nicht zuletzt bei der Bewerbung um das Stipendium, jederzeit fachlich und menschlich helfend zur Seite stand. Mit seiner Hilfe wurde mir der Berufseinstieg in der „Inneren Kleintier“ ermöglicht und durch seine Leitung der Gastroenterologie-Gruppe erhielt meine berufliche und wissenschaftliche Arbeit eine solide Grundlage. Als direktem Betreuer der Studie danke ich ihm für seine Geduld, wertvolle Hinweise und schnelle Korrekturen.

Bei der Durchführung des praktischen Teils in der Anatomie und jederzeit danach war mir Frau Prof. Dr. Christiane Pfarrer eine kompetente, aufmerksame und freundliche Ansprechpartnerin, für deren Hilfe ich mich hier herzlich bedanken möchte.

Für die Befundung der histologischen Präparate in vielen lehrreichen Sitzungen bedanke ich mich bei dem Pathologen Herrn Prof. Dr. Eberhard Burkhardt.

Bei Frau Dr. Natali Bauer (Dipl. ECVCP) bedanke ich mich für die vielen Stunden, in denen sie die Pankreaszytologien beurteilte und mir dabei einen Teil ihres Fachgebietes näher brachte.

An Herrn Dr. K. Failing und Frau Sparenberg von der AG Biomathematik geht ein herzlicher Dank für die Betreuung der statistischen Auswertungen in dieser Arbeit.

Ein herzlicher Dank auch an die LaborantInnen der „Anatomie“ und der „Inneren“, die stets geduldig mein plötzliches Erscheinen hinnahmen und mir einen Platz und ihre Hilfe boten.

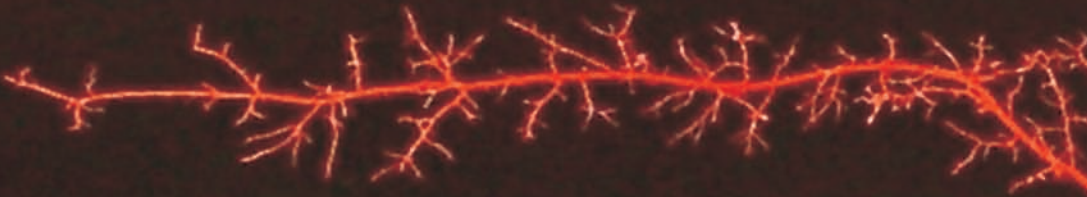
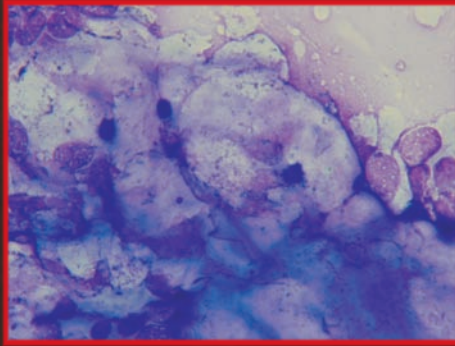
Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Reto Neiger. Dadurch, dass ich unter seiner Klinikleitung als Supervisorin in Teilzeit arbeiten durfte, hatte ich die für mich erforderliche Zeit und Ruhe zum Abschluss des praktischen Teils und zur Niederschrift der Arbeit. Unter seiner Leitung zu arbeiten hat mir Spaß gemacht und mich beruflich vorangebracht.

Der praktische Teil wäre nicht möglich gewesen ohne die Unterstützung meiner tierärztlichen KollegInnen und der Tierpflegerinnen in der „Inneren Kleintier“. Mit ihnen zu arbeiten ist wunderbar.

Irmgard und Bianca danke ich fürs Lesen, Leslie für die Hilfe am Summary, Martina ganz allgemein.

Meinen Eltern, meinem Bruder und seiner Frau sei hier für die Möglichkeit gedankt, jederzeit nachhause kommen zu können, um dort, auf dem Bauernhof, die Wurzeln dessen zu spüren, was mich den Tierarzt-Beruf hat wählen lassen.

Dir, Christine, danke ich fürs Dasein. Das Suchen hat ein Ende.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

ISBN 3-8359-5291-9



9 783835 119329 11

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de