

# Quantitative morphologische Untersuchungen am Pankreas Wachstumshormon-transgener Mäuse

H.D. Kluge

**Zusammenfassung:** In der vorliegenden Arbeit wurde das exo- und endokrine Pankreas bei MT-bGH- und PEPCK-bGH-transgenen Mäusen mittels morphometrischer Methoden untersucht. Zusätzlich wurden klinisch-chemische Parameter bestimmt. Die transgenen Tiere zeichnen sich durch permanent hohe Wachstumshormon (GH)-Serum-Spiegel aus. Das Organ wurde nach anatomischen Kriterien dreigeteilt, um einer vermuteten topographischen Heterogenität der Inseln bezüglich der Volumendichten von A- und PP-Zellen Rechnung tragen zu können. Das Volumen des unfixierten Pankreas wurde durch Flüssigkeitsverdrängung bestimmt. Das Volumen des Pankreas und der Inseln nach Paraffineinbettung konnte nach der Methode von Cavalieri geschätzt werden. Die Volumendichte der Inseln im Pankreas sowie die der einzelnen endokrinen Zellpopulationen in der Insel wurden unter Anwendung des Prinzips von Delesse bestimmt. Das Gesamtvolumen der endokrinen Zellen wurde als Produkt aus der jeweiligen Volumendichte und dem Gesamtvolumen der Langerhansschen Inseln erhalten. Das Körpergewicht, das exo- und endokrine Pankreasvolumen und die Volumendichte der Inseln im Pankreas wie auch das Inselvolumen in Relation zum Körpergewicht waren bei den transgenen Tieren hochgradig erhöht, wobei PEPCK-bGH-transgene Tiere höhere Werte als MT-bGH-transgene Mäuse aufwiesen. Gleiches galt für die Inselzahl und das mittlere Inselvolumen, während für die Pankreas-Körpergewichtsrelation keine Unterschiede zur Kontrollgruppe festgestellt werden konnten. Das Volumen aller endokrinen Zellpopulationen in den Langerhansschen Inseln nahm bei beiden transgenen Tiergruppen zu, während sich für die jeweiligen Volumendichten in der Insel bei den drei Tiergruppen keine signifikanten Unterschiede zeigten. Für die Volumendichte der A- und PP-Zellen sowie der D-Zellen bei der Kontrollgruppe konnte eine topographische Heterogenität zwischen Milz- und Duodenalschenkel des Pankreas nachgewiesen werden. Beide transgenen Mäusekollektive zeigten eine Hyperinsulinämie bei gleichzeitiger Normoglykämie. Die bGH-Konzentrationen der MT-bGH-transgenen Mäuse lagen unter denen der PEPCK-bGH-transgenen Tiere. Immunhistochemisch konnte bGH nur bei MT-bGH-transgenen Tieren innerhalb der Inseln in den B-Zellen nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sprechen für einen endokrinen Wirkungsmechanismus des ekto gebildeten GH. Hinweise auf einen zusätzlichen auto- oder parakrinen Effekt waren nicht gegeben. Da bGH beim Nager keine laktogene Wirkung besitzt, können die morphologischen und funktionalen Veränderungen als rein somatotrop beurteilt werden.

**Summary:** In the present study the exo- and endocrine pancreas of MT-bGH- and PEPCK-bGH-transgenic mice was analyzed by morphometric means. In addition, clinico-chemical parameters were determined. The transgenic mice show permanent high levels of growth hormone (GH). The organ was divided into three parts according to anatomical criteria to consider a regional heterogeneity of the volume fraction of A- and B-cells in the islet. The volume of the unfixed pancreas was measured by fluid displacement. Cavalieri's principle was applied to estimate the volume of the pancreas and the total volume of the pancreatic islets after paraffin embedding. The volume fraction of the pancreatic islets and of each of the endocrine cell populations within the islets were determined following Delesse's principle. The total volume of the endocrine cells was obtained as the product of the respective volume fraction and the total volume of the endocrine pancreas. The body weight, the volume of the exo- and endocrine pancreas and the volume fraction of the islets in the pancreas as well as the islet-to-body weight ratio were significantly increased in transgenic animals, whereby PEPCK-bGH-transgenic mice had higher values compared to MT-bGH-transgenic animals. Likewise the number and the medium size of islets were increased in transgenic animals, whereas the pancreas-to-body weight ratio did not differ from control values. The absolute volume of all endocrine cells in the islets were increased in both transgenic groups, whereas for the respective volume

fractions in the islets no significant differences could be observed in the three animal groups. A topographic heterogeneity for the volume fraction of A- and PP-cells in all groups as for the D-cells in the control group could be demonstrated between caput and cauda of the pancreas. Both transgenic groups were hyperglycemic and normoglycemic. The concentration of bGH in MT-bGH-transgenic mice was lower compared to PEPCK-bGH-transgenic animals. Immunohistochemically, bGH within the islets could only be demonstrated in B-cells of MT-bGH-transgenic mice. The results demonstrate an endocrine mechanism of action by the ectopically produced GH. No additional auto- or paracrine effects could be observed. Since bGH has no lactogenic activity in rodents, the morphological and functional alterations can be considered purely somatotropic.