

## EXPERIMENTELLE ANGABEN ZUM ENTSTEHUNGS- MECHANISMUS DER ULKUSKRANKHEIT

F. Freisinger und M. Bikali

(Eingegangen am 16. Juni 1953)

### Einleitung

Nach der kortikoviszeralen Theorie *Bikows* entsteht die Ulkuskrankheit des Menschen primär durch Störungen der höheren Nervenfunktion und sekundär durch die chaotisch gewordene Funktion der vegetativen Zentren. Die Störungen im Zentralnervensystem wirken sich auf das »Erfolgsorgan«, in diesem Fall auf den Magen oder das Duodenum, aus und schwächen dort an einer umschriebenen Stelle die — noch bei weitem nicht geklärte — physiologische Widerstandsfähigkeit der Schleimhaut gegenüber der Magensaftwirkung; gegebenenfalls in dem Masse, dass die Schleimhaut dem hyperaziden Magensaft, jedoch auch dem von normaler Azidität, vielleicht sogar dem hypaziden nicht zu widerstehen vermag und verdaut wird. Andererseits kann die sonst hochgradige Regenerationsbereitschaft der Schleimhaut nicht zur Geltung gelangen, und der akute Schleimhautmangel entwickelt sich zum chronischen Ulkus. Auf der gesamten Schleimhaut geht also — auch unter normalen Verhältnissen — ein ständiger Kampf vor sich zwischen dem zur Verdauung allen Eiweisses bereiten Magensaft und der oberen Schicht des Epithels, welche letztere sich — auf eine vorläufig unbekannt Weise — gegen die Verdauungswirkung des Magensaftes wehrt. Die Störungen im Zentralnervensystem, welche die Ulkuskrankheit hervorrufen, treten demnach im Magen in der Form in Erscheinung, dass sie dem Schauplatz des erwähnten Kampfes irgendeinen — oder wahrscheinlich mehrere — *neue Faktoren* zuführen (pH-Veränderungen, lokale Hypoxie u. a. neurohumorale Faktoren), die diesen Kampf zugunsten des Magensaftes entscheiden. Es liegt auch auf der Hand, dass diese neuen Faktoren bei der Bildung eines akuten Ulkus ihre Wirkung nur eine kurze Zeit ausüben und danach die Regenerationsbereitschaft der Schleimhaut wieder zur Geltung kommen kann, d. h. dass das Ulkus heilt. Bei der Entstehung des chronischen Ulkus gelangen dagegen andauernd pathologische Impulse in den Magen, welche die Substitution des Epithelmangels verhindern, so dass der Organismus gezwungen ist, sich mit einer reparativen Fibrose zu verteidigen.

Das Endziel der Therapie kann zweifellos nur die Ausschaltung der Störungen sein, die in der höheren Nervenfunktion auftreten und die primäre Ursache der Ulkuskrankheit bilden. Indessen vertreten wir die Ansicht, dass sämtliche konkreten morphologischen, histochemischen u. a. Angaben, die den einen oder anderen — bei der Ulkulentstehung eine Rolle spielenden — Faktor beleuchten, auch die Interessen der Therapie fördern, da sie die auf Ausschaltung aller negativen und Unterstützung der positiven Faktoren gerichtete Komplexbehandlung nur vollständiger zu gestalten vermögen.

Zur Erreichung dieses Ziels wählten wir die folgende Methode: *Baló* (1941, [1]), ferner *Freisinger, Lapis, Baló* (1950, [6]) und *Freisinger, Lapis, Takács—Nagy* (1951, [5]) hatten auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen Fälle beschrieben, in denen sich teils zu Gehirnblutungen, teils zu pathologischen Prozessen, die auf den peripheren Vagusabschnitt einwirken (auf den Vagusstamm drückende Geschwulst, tuberkulöser Lymphknoten, Aneurysma usw.), Magen- und Duodenalulzera gesellten. Hierhin gehört auch das von *Endes* [4] beschriebene, nach Ösophagusoperation aufgetretene Ulkus. Diese Fälle deuteten darauf hin, dass nicht nur die bei der Ulkuskrankheit allgemein vorkommenden, in der höheren Nervenfunktion in Erscheinung tretenden »funktionellen« (mit anderen Worten: die mit unseren heutigen Methoden morphologisch noch nicht nachweisbaren) Störungen, sondern in einzelnen Fällen weit größere, morphologisch sichtbare, »unterwegs« auftretende pathologische Prozesse ebenfalls imstande sind, den Vagusstamm mit Impulsen zu beschicken, welche die obenerwähnten, die Widerstandsfähigkeit des Magens stellenweise schwächenden Faktoren zustande bringen. Ähnliche Beobachtungen gab auf Grund eines grossen Materials (1000 Fälle) auch *Bogoljefow* bekannt (1948, [3]).

Wir entschlossen uns, diese pathologisch-anatomischen Fälle experimentell zu reproduzieren, einerseits um den von seiten einiger Autoren geäusserten »post hoc sed non propter hoc«-Zweifeln den Boden zu entziehen, andererseits um eine Methode zu finden, mit deren Hilfe wir über das Nervensystem ein experimentelles Geschwür hervorzurufen vermögen. Die Mehrzahl der bisher erzeugten experimentellen Ulzera war von akutem Charakter und erinnerte im Auftreten, in der Lokalisierung sowie im histologischen Bild an die akuten Ulzera beim Menschen, die dem pathologischen Anatomen und teilweise auch dem Chirurgen gut bekannt sind, welche jedoch der Internist — im Hinblick auf die Dürftigkeit der klinischen Symptome — nur selten festzustellen vermag. Gleichzeitig finden sich in der Literatur nur ab und zu experimentelle Ulzera, die dem bei der menschlichen Ulkuskrankheit vorkommenden chronischen, kallösen Ulkus in bezug auf Lage, Zahl und histologische Struktur ähneln (*Keppich*, 1921, [12]). Bisher verfügen wir über keine sichere Methode, um ein chronisches, mit der menschlichen Ulkuskrankheit vergleichbares Ulkus hervorzurufen. Von den bisher angewandten Methoden kam diesem Ziel vielleicht

das Atophan-Ulkus am nächsten (*Hetényi*, [9]; *Hámori*, *H. Scossa*, *Hetényi*, [10]).

Bei unseren eigenen Versuchen stellten wir uns die Aufgabe, am Vagusstamm einen Eingriff auszuführen, der — ähnlich den obenerwähnten pathologischen Prozessen — zum Magen Impulse schickt, welche die Widerstandsfähigkeit der Magenwand an einer umschriebenen Stelle herabsetzen. Falls es auf diese Weise gelingt, akute Ulzera hervorzurufen, wollten wir als nächsten Schritt die Faktoren untersuchen, welche die Entstehung dieser experimentellen Ulzera fördern bzw. hemmen. Von der Überzeugung ausgehend, dass der Unterschied zwischen dem akuten und chronischen Ulkus in erster Linie davon abhängt, ob die pathologischen Impulse nur kurze Zeit oder aber dauernd — in einem die Kompensationsmöglichkeiten des Organismus erschöpfenden Masse — in den Magen gelangen, hofften wir schliesslich, dass es durch Anwendung unserer Methode während einer längeren Zeit gelingen würde, ähnliche Ulzera hervorzurufen, wie sie beim Menschen auftreten. Im letzteren Falle wäre es uns möglich, die Morphogenese des chronischen Ulkus histologisch und histochemisch Schritt für Schritt zu verfolgen und die auf die Entwicklung wirkenden Faktoren zu untersuchen.

Im Verlauf unserer vorliegenden Arbeit verwirklichten wir den ersten und teilweise auch den zweiten Teil dieser Zielsetzung.

### *Material und Methoden*

Die Untersuchungen führten wir an 31 jungen, aber erwachsenen männlichen Kaninchen von 1,5–2 kg Gewicht aus. Durch paramediane Laparotomie suchten wir subphrenisch den am Ösophagus verlaufenden vorderen und hinteren Vagusstamm auf und banden diese mit dicken Seidenfäden, die in Karbol-Xylol (1 Teil Acid. carbolicum, 4 Teile Xylol) getaucht worden waren, ab. In den bisherigen Versuchen ist der Vagus gereizt oder durchschnitten worden. Unsere Methode nimmt etwa die Mitte zwischen diesen beiden Wirkungen ein. Die Abbindung wählten wir, um die mechanische Wirkung der erwähnten pathologischen Prozesse (Geschwulst, Thc usw.) nachzuahmen. Das spezifische Nervengift Karbolsäure benutzten wir als Ergänzungsfaktor (s. unten).

In der ersten Versuchsgruppe (3 Tiere) narkotisierten wir die Kaninchen nach Morphinvorbehandlung mit Äther. Die Ergebnisse sind aus Tabelle I ersichtlich.

In dieser Gruppe entstanden also von 3 Tieren nur bei einem oberflächliche und unbedeutende Erosionen. Interessant erscheinen die auffallend intensive Schleimbildung und die in den Submucosagefässen sichtbare Stase (Abb. 1). Da während der Narkose mehrere Tiere verendeten, gingen wir zur Urethanarkose über (1 g/kg intraperitoneal, in 20%iger Lösung). Die Ergebnisse bei den mit Urethan narkotisierten Tieren weist Tabelle II auf.

Bei sämtlichen 7 Tieren dieser Gruppe sind kleinere oder grössere Epithelmängel entstanden (Abb. 2, 3), mit Ausnahme des Kaninchens Nr. 5, das die Abbindung des Nervs nur um eine Stunde überlebte. Es fällt auf, dass die Magen-

TABELLE I

Untersuchungsergebnisse der Vagusabbindung mit Karbol-Xylol an Kaninchen mit Morphinumvorbehandlung (0,01 g/kg) und Äthernarkose

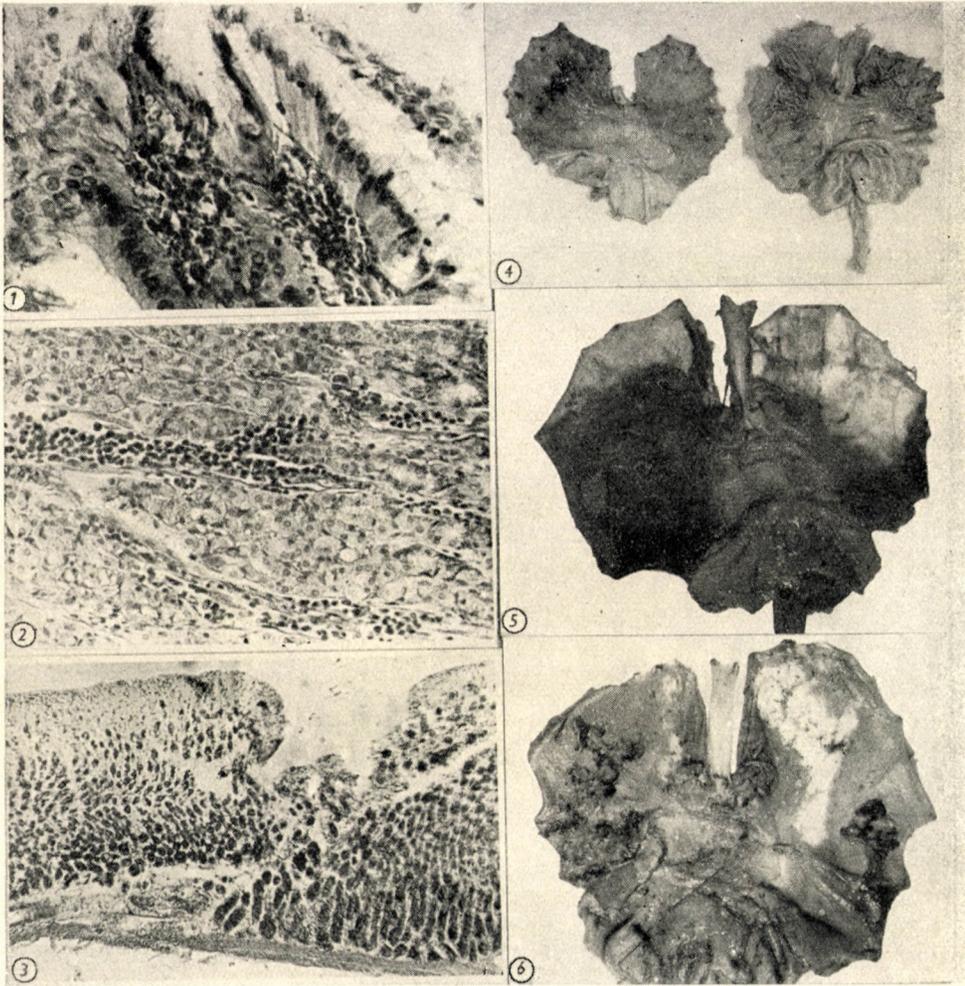
Nr.	Postoperative Lebensdauer (Stunden)	Magenveränderungen	Histologischer Befund	Perforiert?
1	71	Zahlreiche stecknadelkopfgrosse, mit kaffeesatzartigem Schorf bedeckte <i>Erosionen</i> am Fundus	Typische, bis zur Submucosa reichende <i>Erosionen</i>	nein
2	71	Blutreicher Fundus, Schleimhaut <i>unversehrt</i> , mit dicker Schleimschicht bedeckt.	Stase in den Gefässen der Submucosa	nein
3	75	Blutreicher Fundus, Schleimhaut <i>unversehrt</i> , mit dicker Schleimschicht bedeckt	Stase in den Gefässen der Submucosa	nein

TABELLE II

Untersuchungsergebnisse der Vagusabbindung mit Karbol-Xylol an Kaninchen in Urethanarkose (1 g/kg i. p. in 20%-iger Lösung)

Nr.	Postoperative Lebensdauer (Stunden)*	Magenveränderungen	Histologischer Befund	Perforiert?
4	94	Zehnhellergrosse <i>umschriebene</i> Schleimhautblutung unter der Kardia	In der Schleimhaut Stase und leukozytäre Infiltration, im Muskel blutender Infarkt	nein
5	1*	Fundus blutreich, Schleimhaut <i>unversehrt</i>	Stase in der Schleimhaut	nein
6	28	Ein 3 × 2 mm grosses und ein 7 × 3 mm grosses, mit braunem Schorf bedecktes, unregelmässig geformtes <i>akutes Ulkus</i> am Fundus; <i>punktartige</i> Blutungen an der kleinen Kurvatur	Bis zum Muskel dringendes akutes Ulkus mit lebhafter V.talreaktion	nein
7	10*	Magen völlig faltenfrei, <i>geglättet</i> , an <i>zahlreichen</i> Stellen recht grosse und <i>tiefdringende</i> , mit braunem Schorf bedeckte <i>akute Ulzera</i> im Fundus	Einzelne Ulzera sind oberflächlich, reichen bis zur Submucosa, andere bis zur Serosa. Kräftige Zellreaktion und Stase in der Umgebung der Ulzera	nein
8	163	Zahlreiche oberflächliche <i>Erosionen</i> am Fundus, zwei <i>akute Ulzera</i> an der kleinen Kurvatur	Die beiden Ulzera dringen bis zum Muskel	nein
9	47	Akute <i>Ulzera</i> am Fundus. Daneben Papillome in der Pylorusregion	Reichen bis in den Muskel	nein
10	69	Tiefe, mit Schorf bedeckte <i>Erosionen</i> am Fundus	Reichen bis in die Submucosa	nein

Die mit \* bezeichneten Tiere verendeten von selbst, die übrigen liessen wir nach Ablauf der vermerkten Zeit aus beiden Karotiden verbluten.



*Abb. 1.* Kaninchen Nr. 4. Stase in den Schleimhautkapillaren.

*Abb. 2.* Kaninchen Nr. 4. Rundzellige Infiltration in der Magenschleimhaut.

*Abb. 3.* Kaninchen Nr. 7. Histologisches Bild der Erosion.

*Abb. 4.* Links weist der atonische Magen (Kaninchen Nr. 7) eine schwerere Veränderung auf als der rechtsseitige Magen mit normaler Faltenbildung (Kaninchen Nr. 6).

*Abb. 5.* Kaninchen Nr. 15. Ulzeration des Fundus nach Papaverinbehandlung und subdiaphragmatischer Vagusabbindung.

*Abb. 6.* Kaninchen Nr. 16. Ausgebreitetes Ulkus am Fundus nach Papaverinbehandlung und subdiaphragmatischer Vagusabbindung.

veränderungen weit entwickelter sind als in der vorhergehenden Gruppe. Die schwerste Veränderung weist Kaninchen Nr. 7 auf (Abb. 4). Es schien uns, dass bei diesem Kaninchen der Magen besonders glatt und atonisch war. In der Annahme, dass vielleicht der herabgesetzte Tonus der Magenmuskulatur einer der Faktoren ist, welche die Ulkusbereitschaft steigern, injizierten wir den 14 Tieren der folgenden Gruppe eine halbe Stunde vor der Abbindung einzeln subkutan 0,02 g Papaverinlösung. Die Ergebnisse gehen aus Tabelle III hervor.

TABELLE III

Untersuchungsergebnisse der Vagusabbindung mit Karbol-Xylol an Kaninchen in Urethanarkose (1 g/kg 20%ige Lösung i. p.) nach vorheriger subkutaner Injektion von 0,02 g Papaverin

Nr.	Postoperative Lebensdauer (Stunden)	Magenveränderungen	Histologischer Befund	Perforiert?
11	38*	Zahlreiche grosse und tiefe Ulzera am Fundus, davon 2 perforiert. Zahllose kleinere Erosionen	Typische akute Ulzera, Perforations-Peritonitis	ja
12	30,5*	Zahlreiche grosse und tiefe Ulzera am Fundus, davon 2 perforiert. Zahllose kleinere Erosionen	Typische akute Ulzera, Perforations-Peritonitis	ja
13	71	Zahlreiche Epithelmängel am Fundus	Bis zur Muskelmucosa reichende Erosionen	nein
14	47	Über dem Pylorus 7×4 mm grosses, mit braunem Schorf bedecktes akutes Ulkus, ein ähnliches in der kleinen Kurvatur	Die Ulzera erstrecken sich bis zum Muskel	nein
15	46	Am gesamten Fundus ist die Magenwand nekrotisch und verdaut	Bis zur Serosa reichender Epithelmangel mit scharfen Konturen, in der angrenzenden Schleimhaut Zellinfiltration	nein
16	45	Am Fundus unregelmässig geformter, bis zur Serosa reichender Epithelmangel von 74×23 mm, zwei ähnliche kleinere Ulzera unter der Kardie	Idem	nein
17	44	60×50 mm grosses, bis zur Serosa reichendes Ulkus	Idem	nein
18	46	Guldengrosses akutes, bis zur Serosa reichendes Ulkus am Fundus	Idem	nein
19	46	Zweiguldengrosses akutes Ulkus am Fundus	Idem	nein
20	46	Der gesamte Fundus bis zur Serosa voller Ulzera	Idem	nein

TABELLE III (Fortsetzung)

Nr.	Postoperative Lebensdauer (Stunden)	Magenveränderungen	Histologischer Befund	Perforiert?
21	22	Am Fundus ein linsengrosses und ein fünfhellergrosses, scharf konturiertes, sehr tiefes Ulkus	Idem	nein
22	37*	Zehnhellergrosses tiefes, scharf konturiertes Ulkus unter der Kardial	Idem	nein
23	44*	Zahlreiche Erosionen, 3 tiefere Ulzera, 1 perforiert	Akute Ulzera, Perforation	ja
24	96	Zweiguldengrosses, bis zur Serosa reichendes Ulkus am Fundus	Scharf konturierter Epithelmangel bis zur Serosa, in der Umgebung leukozytäre Infiltration	nein

Die mit \* bezeichneten Tiere verendeten von selbst, die übrigen liessen wir nach Ablauf der vermerkten Zeit aus der Karotis verbluten.

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass nach vorheriger Verabreichung von Papaverin die Ulzera in grösserer, schwererer und tieferer Form auftreten. Von 14 Tieren wiesen 3 perforierte Geschwüre auf. Interessant ist die ausgebreitete, zusammenhängende, bis zur Serosa reichende Nekrose des Fundus (Abb. 5 und 6), die wir bei den 14 Tieren in 7 Fällen beobachteten. *Talma* (1890) nahm ähnliche Veränderungen wahr, als dem Magen von Kaninchen nach Abbindung des Pylorus der Mageninhalt starke Spannung verlieh; *Iwanow* (1952) sah auch nach Einspritzung von Krotonöl in das Ganglion nodosum n. vagi die ausgebreitete Ulzeration der Magenwand, die in seinen Fällen zur Magenwandruptur führte. In unseren Fällen fiel schon bei Herausnahme des Magens der völlig durchsichtige, bis zur Serosa verdünnte Fundus auf, der bereits auf den geringsten Druck hin breite Rupturen zeigte.

Die verschlimmernde Wirkung von Papaverin auf das Ulkus lässt sich, so vermuten wir, dadurch erklären, dass sich die im Augenblick der Abbindung atonisch gewordene und über erweiterte Gefässe verfügende Magenwand dem durch die Abbindung verursachten pathologischen Impuls nicht anzupassen vermag. Deshalb führten wir bei 3 Tieren den Versuch in der Weise aus, dass wir das Papaverin nicht vorher, sondern eine halbe Stunde nach der Abbindung eingaben. Das Ergebnis dieses Versuchs weist Tabelle IV auf.

Wie hieraus ersichtlich, entsprechen die Magenveränderungen in diesem Falle im wesentlichen den in der II. Gruppe beschriebenen Veränderungen: in allen drei Fällen unbedeutende Erosionen und kleinere Ulzera. Die erschwerende Wirkung von Papaverin kommt demnach nur dann zur Geltung, wenn es vor der Abbindung verabreicht wird.

TABELLE IV

Untersuchungsergebnisse der Vagusabbindung mit Karbol-Xylol an Kaninchen in Urethannarkose (1 g/kg 20%ige Lösung i. p.) bei *nachträglicher* Papaverin-Verabreichung (0,02 g subkutan)

Nr.	Postoperative Lebensdauer (Stunden)	Magenveränderungen	Histologischer Befund	Perforiert?
25	93	Kleine Erosionen am Fundus	Oberflächliche Erosionen	nein
26	93	Blutung unter der Kardia	Stase	nein
27	94	Guldengrosses oberflächliches Ulkus am Fundus	Oberflächliches Ulkus bis zur Muskelmucosa	nein

Es ergab sich die Frage, ob nicht die Urethannarkose und Papaverin allein imstande sind, ähnliche Veränderungen hervorzurufen. Das Ergebnis der zur Beantwortung dieser Frage ausgeführten Kontrolluntersuchung an 3 Tieren ist aus Tabelle V zu ersehen :

TABELLE V

Kontrollversuch an Kaninchen : Urethannarkose und vorherige Papaverin verabreichung wie bei der III. Gruppe, jedoch ohne Eingriff

Nr.	Postoperative Lebensdauer (Stunden)	Magenveränderungen	Histologischer Befund	Perforiert?
28	72	Schleimhaut normal	Normale Schleimhaut	nein
29	72	Schleimhaut normal	Normale Schleimhaut	nein
30	—	Schleimhaut normal	Normale Schleimhaut	nein

Hieraus geht hervor, dass Urethannarkose und Papaverinverabfolgung *allein*, ohne Eingriff, nicht zur Entstehung von Ulzera führen. Noch immer bestand jedoch die Möglichkeit, dass unter den erwähnten Bedingungen doch nicht die Abbindung des Nerven, sondern der intraabdominale Eingriff selbst, das Bewegen des Magens usw., reflektorisch die Entstehung der Ulzera verursachen. Um auch diese Möglichkeit auszuschliessen, führten wir einen weiteren Kontrollversuch durch :

TABELLE VI

Kontrollversuch am Kaninchen : Nach Urethannarkose Laparotomie, Herausnahme und wiederholtes Drücken des Magens, danach Wiedereinsetzung. Keine Nervenabbindung

Nr.	Postoperative Lebensdauer (Stunden)	Magenveränderungen	Histologischer Befund	Perforiert?
31	99	Schleimhaut normal	Normale Schleimhaut	nein

Auch in diesem Fall ist kein Ulkus entstanden.

### *Besprechung der Ergebnisse*

Aus dem Vergleich der ersten und zweiten Gruppe geht hervor, dass bei den mit Morphin und Äther narkotisierten Tieren kleinere Erosionen nur in einem Fall auftraten, während nach Urethannarkose stets kleinere oder grössere Veränderungen entstanden. Zur Erklärung dieser Tatsache stellten wir drei Hypothesen auf: 1. Bekanntlich funktioniert der Magen bei gewissen Vergiftungen — so auch bei Äthervergiftung — als exkretorisches Organ. Es besteht die Möglichkeit, dass gerade die durch die Reizwirkung des vom Magen ausgeschiedenen Äthers entstandene stärkere Schleimschicht die Schleimhaut trotz ihrer Kreislaufstörung gegen die Verdauungswirkung des Magensaftes schützte. Bei den mit Äther narkotisierten Tieren haben wir in allen Fällen eine dickere Schleimschicht beobachten können. 2. Bekannt ist ferner, dass bei Narkose mit Karbamidderivaten Hyperämie in den vorderen Kernen des Hypothalamus entsteht. Diese besitzt zweifellos eine Wirkung auf den funktionellen Zustand des vegetativen Nervensystems. 3. Morphinium besitzt eine steigernde Wirkung auf den Magentonus. Die mit Papaverin durchgeführten Versuche zeigen, dass Magenatonie die Ulkusbildung fördert. Andererseits kann auch die entgegengesetzte Wirkung vorliegen: der erhöhte Magentonus stellt einen Schutz gegen die Ulkusbildung dar. In Ermangelung einer entsprechenden Versuchsreihe sei hier nur erwähnt, dass wir einem Kaninchen nach Urethannarkose subkutan Glanduitrin verabreicht hatten und sodann in gewohnter Weise den Vagus abbanden. Bei diesem sowie bei einem trächtigen Kaninchen blieb die Schleimhaut normal. Mit dieser Frage wollen wir uns in weiteren Versuchen beschäftigen.

Im Augenblick der Abbindung entsteht an der Magenwand, und zwar an der Stelle, an welcher sich später das Ulkus befindet, ein Spasmus: die bis dahin weiche, mattrote, glatte Magenwand wird hart, schneeweiss und weist feine Runzeln auf, die vorher weiten, gerade verlaufenden Gefässe werden krumm und danach auf dem Gebiet der späteren Veränderungen unsichtbar. Dieser Spasmus tritt um so stärker auf, je schwerer die spätere Veränderung in Erscheinung tritt. Merkwürdigerweise ist der Spasmus bei den mit Papaverin vorbehandelten Tieren am deutlichsten. Von dieser Erscheinung haben wir auch — in zwei Fällen — eine Filmaufnahme hergestellt. Eben bei dieser Gelegenheit hatte sich infolge des durch die Aufnahme verursachten umständlicheren Eingriffs das Karboxylol aus dem Seidenfaden verflüchtigt, so dass die Abbindung mit einem fast trockenen Faden erfolgte. Hierauf trat der erwartete Spasmus im Augenblick der Abbindung nur in sehr schwacher Form auf. Als wir indessen nachträglich aus der Spritze auf den Knoten des auf den Nerv gebundenen Fadens einen kleinen Tropfen Karboxylol applizierten, trat der Spasmus sofort mit gewohnter Intensität in Erscheinung. Diese Beobachtung zeugt dafür, dass — mindestens bei der Entstehung des Spasmus — die chemische Wirkung des

Karboxylols von grösserer Bedeutung ist als der mechanische Faktor der Abbindung.

Zusammenfassend dürfen wir feststellen, dass wir den ersten und zum Teil auch den zweiten Teil der uns zum Ziel gesetzten Aufgabe gelöst haben. Es gelang, eine Methode zu finden, die es ermöglicht, durch Eingriff am Nerven akute Ulzera hervorzurufen. Diese Methode — die Abbindung mit Karboxylol — ahmt bis zu einem gewissen Grade die zur Ulkusbildung führenden, obenerwähnten pathologisch-anatomischen Veränderungen nach (Geschwulst usw.). Es gelang ferner, einen Faktor festzustellen, der die Ulkusbildung verschlimmert: die durch Papaverin verursachte Atonie. Wir betrachten es nunmehr als unsere Aufgabe, diese Methode so zu variieren, dass der zum Vagus gesandte pathologische Reiz eine Dauerwirkung ausübe und die Kompensationsmöglichkeiten des Organismus erschöpfe. Wenn dies gelingt, so kann dies zur Entstehung chronischer Ulzera führen. Nur in diesem Falle werden wir in der Lage sein, histologische und histochemische Untersuchungen durchzuführen, die mit der menschlichen Ulkuserkrankung Analogie aufweisen.

#### Zusammenfassung

1. Die subdiaphragmatische Abbindung des beiderseitigen Vagus in Morphin-Äthernarkose mit einem in Karbol-Xylol getauchten Faden führte in einem von 3 Kaninchen zur Entstehung geringer Magenrosionen.

2. Bei Anwendung von Urethannarkose entstanden bei 7 mit derselben Methode behandelten Kaninchen im Magenfundus zahlreiche kleine akute Ulzera und Erosionen. Bei Magenatonie erwiesen sich die Veränderungen als schwerer.

3. Im Hinblick auf letztgenannte Beobachtung riefen wir mit Papaverin Atonie hervor, indem wir 14 Kaninchen vor der Abbindung 0,01 g/kg Papaverin verabreichten. Bei diesen Tieren traten die entstehenden akuten Ulzera in sehr schwerer und ausgebreiteter Form auf, in 3 Fällen war der Magen perforiert. Kennzeichnend für diese Veränderung ist die diffuse, sich manchmal auf den gesamten Fundus erstreckende Ulzeration der Magenschleimhaut. Auf dem dem späteren Ulkus entsprechenden Gebiet ist im Augenblick der Abbindung ein lokaler Spasmus wahrzunehmen.

4. Im Duodenum und im Pylorusgebiet konnten wir im Verlauf der Versuche Ulzera nicht feststellen.

5. Wurde Papaverin nach der Abbindung verabfolgt, blieb die verschlimmernde Wirkung aus.

6. Mit der von uns ausgearbeiteten Methode gelingt es, akute Ulzera hervorzurufen. Eine Parallele zum chronischen Ulkus beim Menschen lässt sich jedoch nicht ziehen. Dies wird erst in dem Falle möglich sein, wenn es gelingt, in ähnlicher Weise einen in Bezug auf chronischen Charakter, Lage und histologisches Bild dem menschlichen Ulkus ähnlichen Geschwür hervorzurufen.

#### LITERATUR

1. Baló, I.: (1941) Gehirnblutung und peptisches Geschwür, Wien. Klin. Wschr. **54**, 16, 326. — 2. Bikow, K. M. und I. T. Kurcin: (1951) A fekélybetegség keletkezésének kortikoviszceralis elmélete. (Die kortikoviszzerale Theorie der Entstehung der Ulkuserkrankung.) Budapest, Egészségügyi Kiadó. (Ung.) — 3. Bogoljepow, N. K.: (1948) Zur Pathogenese des Magenulkus, Vratschebnoje Djelo, 1948, 1, 1—3. — 4. Endes, P.: (1952) Adatok az új. n. cardiospasmus pathológiájához. (Beiträge zur Pathologie des sog. Kardiospasmus) Orvosi Hetilap, **93**, 18. (Ung.) — 5. Freisinger, F., K. Lapis und L. Takács-Nagy: (1950) The Peripheral Nervous System and Peptic Ulcer. Acta Morphologica, **1**, 2. — 6. Freisinger, F., K. Lapis und J. Baló: (1950) Apoplexia és gyomorfekély (Apoplexie und Magenulkus). Orvosi Hetilap **91**, 26. (Ung.) — 7.

7. Лазовский, Ю. М.: (1948) Функциональная морфология желудка в норме и патологии. Москва, Изд. Акад. Наук. СССР (Russ). — 8. Иванов, В. А.: (1952) Заметки о воспалении. Хирургия, 9.27—34 (Russ). — 9. Hetényi, G.: (1951) A fekélybetegség patogenezisééről (Über die Pathogenese der Ulkuskrankheit) M. T. A. Orvosi Oszt. közleménye II/1 168—177. (Ung.) — 10. Hámosi, A., K. H. Scossa und G. Hetényi: (1951) A nervus vagus kiiktatásának hatása a kutyák atophan fekélyére (Die Wirkung der Nervus vagus-Ausschaltung auf das Atophanulkus am Hund). Magyar Belorvosi Archivum, 3. (Ung.) — 11. Talma, ». : (1890) Untersuchungen über Ulkus ventriculi simplex, Gastromalacie und Pleus. Ztschr. f. Klin. Med. 17, 10. — 12. Keppich, J.: (1921) Künstliche Erzeugung von Magengeschwüren mittels Eingriffs am Magenvagus. Wien Klin. Wschr. 34, 118.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ К ВОПРОСУ МЕХАНИЗМА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ф. Фрейзингер и М. Бикали

### Резюме

1. При применении эфирного наркоза и морфия вместе, перевязка обоих блуждающих нервов под диафрагмой ниткой, пропитанной карбол-кислотом у трех кроликов только в одном случае привела к возникновению небольших эрозий в желудке.

2. При применении уретанного наркоза среди 7 кроликов, подвергнутых этой же операции, у каждого животного возникли множественные острые язвы небольшого размера и эрозии на дне желудка. В атоническом желудке изменения оказались более тяжелыми.

3. Исходя из этого наблюдения мы нарочно вызвали атонию папаверином — давая 14-ым кроликам 0,01 гр/кг папаверина подкожно до перевязки нерва. У этих животных возникающие после оперативного вмешательства острые язвы оказались весьма тяжелыми и распространялись на большую площадь. В 3 случаях произошла перфорация желудка. Характерной для этого изменения чертой являлся разлитый некроз слизистой желудка, захвативший в некоторых случаях целое дно желудка. В области, соответствующей будущей язве, в момент перевязки блуждающих нервов наблюдался местный спазм.

4. В ходе наших опытов в области двенадцатиперстной кишки и пилорической части желудка язвы не наблюдались.

5. В случае применения папаверина после перевязки нерва это средство не оказало влияние на степень изменений.

6. Выработанное нами вмешательство ведет к возникновению острых язв. Провести параллель с хронической язвой человека, возникающей при язвенной болезни, нельзя. Об этом речь может идти только в том случае, если удастся вызвать подобным способом хроническую язву, являющуюся как в своем гистологическом строении, так и в своей локализации, моделью человеческой язвы.