

EINE METHODE ZUR EXPERIMENTELLEN ERZEUGUNG VON CHRONISCHEM MAGENGESCHWÜR

F. Freisinger und Magda Bikali

(Eingegangen am 1. Dezember 1953)

Bykow und *Kurzin* [1] weisen im Vorwort der zweiten Auflage ihres Werkes »Kortikoviszzerale Theorie der Pathogenese der Ulkuskrankheit« darauf hin, dass sich zahlreiche Verfasser bemühten, ein dem menschlichen Magengeschwür ähnliches experimentelles Geschwür hervorzurufen, doch bis jetzt erfolglos. Nach obigen Verfassern unterscheiden sich die bisherigen experimentellen Geschwüre bezüglich ihres klinischen und morphologischen Bildes von den Veränderungen in der menschlichen Ulkuskrankheit. Sie schliessen daraus, dass man die Ulkuskrankheit vorläufig nur klinisch studieren kann, im Laboratorium dagegen muss weiterhin nach einem experimentellen Modell dieser Krankheit geforscht werden, welches — mindestens bis zu einem gewissen Grade — die menschliche Pathologie nachahmt. »Das Ausarbeiten eines solchen Modells würde unsere Kenntnisse bezüglich der Ätiologie, Pathogenese und Behandlung der menschlichen Ulkuskrankheit in grossem Masse fördern.«

Frank C. Mann [2] gelangt zu ähnlichen Folgerungen.

Von den durch pharmakologische Methoden hervorgerufenen Modellgeschwüren kommt das Atophangeschwür den in der menschlichen Ulkuskrankheit stattfindenden Veränderungen am nächsten (*Hámori*, *Scossa*, *Hetényi* [5]). Zuletzt fanden *Matwejeva* und *Nilowa* eine Parallele zwischen den Veränderungen des intramuralen Nervensystems des Magens bei der menschlichen Ulkuskrankheit und bei dem Atophangeschwür.

Pathologisch-anatomische Beobachtungen sprechen dafür (*Baló*, *Freisinger—Lapis—Baló*, *Freisinger—Lapis—Takácsi Nagy*, *P. Endes* [6, 7, 8, 9]), dass ausser den funktionellen Störungen der höheren Nervenfunktion, das periphere oder Zentralnervensystem berührende — auch morphologisch nachweisbare — Veränderungen (Apoplexie, den Vagus drückende Geschwulst, Lymphknoten usw.) ebenfalls zur Entstehung eines Geschwürs führen können. In solchen Fällen kommen die die Widerstandskraft der Magenschleimhaut schwächenden pathologischen Impulse nicht »als Resultat der infolge funktioneller Störungen der Hirnrinde chaotisch gewordenen Funktion« der subkortikalen Zentren zustande (*Bykow* und *Kurzin* [2]), sondern diese werden »von unterwegs eingreifenden pathologischen Prozessen auf der Vagusbahn in

Richtung des Magens gesandt«. Im wesentlichen werden diese menschlichen Fälle durch die Versuche nachgeahmt, in denen man trachtet, durch einen am Vagusstamm ausgeführten Eingriff ein Geschwür hervorzurufen. Dies gelang vielen Forschern. Der ungarische Forscher *J. Keppich* [3] konnte durch dauernde elektrische Reizung des Vagus Geschwüre — von teils chronischem Charakter — erzeugen; akute Erosionen und Geschwüre, seltener chronische Ulzera wurden mittels Vagusdurchtrennung von *Günzburg* [10], *Zironi* [11] und anderen verursacht. *Kobayashi* [12] stellte bei an Kaninchen ausgeführten Vagusligaturen fest, dass die Läsion des linken Vagus an der vorderen, die des rechten an der hinteren Magenwand eine Veränderung hervorruft. Zugleich führte jedoch die einfache Vagotomie oft zu negativen Resultaten.

In einer früheren Arbeit [4] berichteten wir, dass bei Kaninchen die Abbindung des Vagus unter dem Zwerchfell mit einem in KarbolxyloL getauchten Faden — hauptsächlich wenn der Eingriff in Urethannarkose erfolgt — zur Entstehung von akuten Geschwüren und Erosionen führt. Die Veränderungen sind mehrfacher Art und befinden sich am Fundus. Wurde vor der Abbindung Papaverin subkutan verabreicht, so waren die Ulzera ausgedehnter, schwereren Verlaufs und perforierten häufig. Daraus schlossen wir, dass die im Augenblick der Abbindung bestehende Atonie das Zustandekommen des akuten Geschwürs fördert.

Im weiteren versuchten wir, die das akute Geschwür hervorrufende Reizung dauerhaft zu gestalten. Wir hofften dadurch die Kompensationsmöglichkeiten des Organismus zu erschöpfen und in dieser Weise einen chronischen experimentellen Ulkus herbeizuführen. Zu diesem Zwecke wurde statt des Fadens ein 2 cm langer, 1 cm breiter, mit 25% KarbolxyloL (1 Teil Acid. carbol. cryst., 4 Teile XyloL) enthaltendem Paraffin getränkter Gazestreifen unter dem Zwerchfell um beide der Speiseröhre entlang verlaufende Stämme des Vagus gewickelt. Der Schmelzpunkt des mit XyloL vermischten Paraffins fällt von den normalen 56—67° C auf 37—38° C. Nach unserer Auffassung schmilzt dieses Paraffindepot bei der Körpertemperatur des Kaninchens langsam, und so dosiert es dem Nerven dauernd die Karbolsäure. Diese Vorstellung wurde dadurch gerechtfertigt, dass der Gazestreifen bei der Sektion kein Paraffin mehr enthielt.

Der Eingriff wurde bisher an 16 Kaninchen durchgeführt. Davon gingen 9 wegen Operationskomplika-tionen vorzeitig zugrunde: bei 2 Kaninchen war die Perforation der am Fundus entstandenen akuten Geschwüre die Todesursache, bei 6 kam neben den akuten Geschwüren eine hämorrhagische Pneumonie zustande; ein Tier ging am 9. Tag infolge von Kardiospasmus ein. 7 Kaninchen lebten noch eine längere Zeit nach der Operation. Diese wurden binnen 24—67 Tagen getötet. In allen 7 Fällen fanden wir etwas über dem Pylorus ein rundes oder ovales, hartes, tiefes Geschwür mit erhobenem Rand von 5—15 mm Durchmesser (Abb. 1). Die Ulzera traten in 5 Fällen einzeln, in 2 Fällen doppelt



Abb. 1. Kaninchen Nr. 39. Makroskopisches Bild eines 42 Tage alten chronischen, präpylorischen, experimentellen Geschwürs.

Abb. 2. Kaninchen Nr. 39. Querschnitt eines Geschwürs mit Lupenvergrößerung. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Es ist ersichtlich, dass der Grund des Geschwürs von nekrotisiertem Gewebe, darunter liegender leukozytärer Infiltration und einer Fibroblastenschicht gebildet wird.

Abb. 3. Der Grund des Geschwürs mit Mallory-Färbung. In der tiefen Schicht ist Bindegewebsbildung (dunkelblaue Fasern) zu beobachten.

Abb. 4. Epithel von der Umgebung des Geschwürs: im Stroma sind mit roten Blutkörperchen überfüllte erweiterte Arterien und leukozytäre Infiltration zu sehen.

auf. Die jüngeren Geschwüre (24—42 Tage) waren eher rund, die älteren eher länglich. Bei histologischer Untersuchung ist ersichtlich, dass sich die Geschwüre teils bis zur Muscularis (Abb. 2), teils in die Muscularis selbst ausdehnen; die wuchernde Mukosa hängt von den Rändern über den Grund des Ulkus über. Letzterer wird von nekrotischen Geweberesten und von einer darunter liegenden Infiltration (Abb. 2) gebildet, die aus Leukozyten und Lymphozyten sowie Fibroblasten besteht, während in den tieferen Schichten Bindegewebe-wucherung zu beobachten ist (Abb. 3). In der Umgebung des Ulkus sind erweiterte, prästatische Arterien sowie leukozytäre Infiltration des Stromas zu sehen (Abb. 4). In manchen Arterien des Geschwürbodens sind Endothelwucherung und Verengung des Lumens zu beobachten. Das histologische Bild entspricht jenem des chronischen menschlichen Ulkus. Dasselbe gilt auch für die Lage des Geschwürs und das makroskopische Bild. Nach unserer Ansicht eignet sich die beschriebene Methode aus folgenden Gründen für das weitere experimentelle Studium der Ulkuskrankheit:

1. Das Geschwür wird durch einen am peripheren Nervensystem ausgeführten Eingriff hervorgerufen, dadurch werden die pathologischen Beobachtungen am Menschen nachgeahmt.

2. Bei den überlebenden Kaninchen entsteht das Geschwür regelmässig — bisher in jedem Fall — und immer auf derselben Stelle.

3. Das histologische Bild des entstandenen Geschwürs entspricht den bei der menschlichen Ulkuskrankheit nachweisbaren Veränderungen.

4. Auf Grund der obigen Angaben scheint die Methode geeignet, das experimentelle Geschwür vom Gesichtspunkt der Morpho- und Pathogenese in seiner Entwicklung — vom Beginn bis zur vollständigen Entfaltung — zu verfolgen.

LITERATUR

1. **К. М. Биқов и И. Т. Курцин:** (1952) Кортиковисцеральная теория патогенеза язвенной болезни. Акад. Мед. Наук СССР, Москва.
2. **Frank C. Mann:** (1951) A Critical Analysis of the Various Experimental Ulcers and their Relationship to Human Ulcer (D. J. Sandweiss »Peptic Ulcer«, Sammelband herausgegeben von W. B. Saunders).
3. **J. Keppich:** (1921) Künstliche Erzeugung von chronischen Magengeschwüren mittels Eingriffe am Magen-vagus. Wien. Klin. Wchnschr. 34 : 118, 1921.
4. **F. Freisinger und M. Bikali:** (1953) Experimentelle Angaben zum Entstehungsmechanismus der Ulkuskrankheit. Acta Morphologica, 4: Fasc. 2.
5. **A. H. Hámori, K. Scossa, G. Hetényi:** (1951) A nervus vagus kiiktatásának hatása a kutyák atophanfekélyére (Wirkung der Ausschaltung des Nervus vagus auf das Atophangeschwür der Hunde). Magyar Belorvosi Archivum, 3 : 1951. (Ung.)
6. **J. Baló,** (1941) Gehirnblutung und peptisches Geschwür. Wien. klin. Wchnschr. 54. Nr. 16, 326 a. —
7. **F. Freisinger, K. Lapis, J. Baló:** (1950) Apoplexia és gyomorfekély (Apoplexie und Magengeschwür). Orvosi Hetilap, 91, 26. (Ung.)
8. **F. Freisinger, K. Lapis, L. Takácsi Nagy:** (1950) The Peripheral Nervous System and Peptic Ulcer. Act. Morph. 1 : Fasc. 2.
9. **P. Endes:** (1952) Adatok az ú. n. cardio spasmus patológiájához (Angaben zur Pathologie des sog. Kardiospasmus). Orvosi Hetilap 93 : 18. (Ung.)
10. **Günzburg:** (1902) Arch. phys. Heilkunde, 8 : 255, 411.
11. **Zironi:** (1910.) Arch. f. klin. Chir. 91 : 662, 1910.
12. **M. Kobayashi:** (1909) Über experimentelle Erzeugung von peptischen Erosionen. Inaug. Dissert. Marburg, 1909.

МЕТОД ВЫЗЫВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЫ
ЖЕЛУДКА

Ф. Фрейзингер и М. Бикали

Резюме

Авторы старались воспроизвести патологоанатомические наблюдения, согласно которым опухоль или туберкулезная лимфатическая железа и т. п., оказывающие давление на ствол блуждающего нерва, могут вызвать возникновение язвы желудка. Продолжая свои собственные экспериментальные исследования, в ходе которых им удалось вызвать острые язвы на дне желудка кроликов путем перевязки ствола блуждающего нерва, авторы выработали в настоящем исследовании метод вызывания хронической экспериментальной язвы желудка.

Суть метода состоит в том, что авторы, обнаружив путем парамедиальной лапаротомии оба ствола блуждающего нерва на пищеводе, обматывали оба ствола полоской марлей, пропитанной смесью парафина, ксилола и карболовой кислоты. Авторы рассчитывали при этом, что депо парафина отравляет нерв мелкими дозами карболовой кислоты и таким образом оно является в течение продолжительного времени источником небольших раздражений. Метод был применен до сих пор над 16 кроликами. Среди этих 9 животных преждевременно погибли (причина смерти: перфорация острых язв, возникших на дне желудка, геморрагическая пневмония и в одном случае — спазм кардии). 7 кроликов переживали операцию более длительное время. Авторы убивали этих животных через 24 — 67 дней и обнаружили в них во всех случаях глубокую язву, расположенную несколько выше привратника, круглой или овальной формы, диаметром в 5 — 15 мм, с плотным возвышенным краем. В 5 случаев была обнаружена одна язва, а в двух случаях по две язвы. Ввиду того, что язва была вызвана вмешательством в области периферической нервной системы и далее, что она, как по своей макроскопической картине, гистологии и своим расположением напоминает хроническую язву человека, авторы считают предложенный метод пригодным для изучения патогенеза и морфогенеза экспериментальной язвы.