

## UNTERSUCHUNG DER SEKRETORISCHEN INNERVATION DER MAGENSCHLEIMHAUT MITTELS KERNVARIATIONSSTATISTIK

A. Salamon

(Eingegangen am 21. Januar, 1954)

### Einleitung

Es ist seit langem bekannt, dass die Kerne von Drüsenzellen während sekretorischer Aktivität schrumpfen und sich infolge Verteilung derselben Chromatinmenge in einem kleineren Raum dunkler färben. Diese Tatsache legt den Gedanken nahe, bei Drüsen, wo verschiedene Zellarten im Sekretionsvorgang teilnehmen, oder wo die Sekretion nicht unmittelbar beobachtet werden kann, es zu versuchen, ob die Sekretionsvorgänge nicht mittelbar durch variationsstatistische Untersuchungen der Kernvolumina der in Frage stehenden Drüsenzellen verfolgt werden könnten. Die Brauchbarkeit dieses Gedankenganges beabsichtigten wir an den Corpusdrüsen der Magenschleimhaut nachzuprüfen, wo wir an Hand von Durchschneidungs- und Reizungsexperimenten am Nervus vagus das Verhalten der Kernvolumina der Drüsenzellen untersuchten.

Die sekretorische Versorgung der Magenschleimhaut durch den Nervus vagus wurde durch die klassischen Experimente von *Pawlow* [6] klargelegt. Seither beschäftigten sich zahlreiche Autoren mit diesem Gegenstand von welchen Untersuchungen wir nur jene von *Babkin* [1], *Litthauer* [7] und *Hou-Lim* [4] hervorheben möchten, da in ihnen die sogenannte «paralytische» Magensekretion behandelt wird, welche für die vorliegenden Untersuchungen von Bedeutung ist. Von Untersuchungen, die den Einfluss der sekretorischen Innervation auf die Drüsenzellen der Magenschleimhaut morphologisch zu verfolgen trachteten, haben wir keine Kenntnis.

### Untersuchungsmaterial und Technik

Die vorliegenden Untersuchungen wurden grösstenteils an Albinoratten ausgeführt, für einzelne Experimente mussten jedoch Hunde herangezogen werden, da sich Albinoratten nicht zur Ausführung von Wurzel durchschneidungen und zentralen Kernläsionen des Nervus vagus eignen.

An Albinoratten wurden: 1. Durchschneidung sämtlicher Vagusäste an der Cardia, 2. Durchtrennung des N. vagus (einseitig) am Halse, 3. Elektrische Reizung des peripherischen Vagusstumpfes am Halse unternommen. Tiere der Versuchsgruppen 1 und 2 wurden mehrere

Tage bis Wochen am Leben gelassen, jene der Versuchsgruppe 3 sogleich nach Beendigung der Reizung getötet. Bei Hunden wurden einseitig Durchschneidungen der Vaguswurzeln und Läsionen des *Nucleus alae cinereae medialis* (mittels Freilegung dorsal vom Foramen occipitale magnum) vorgenommen. Diese Tiere wurden 7 Tage lang am Leben erhalten. Im akuten Reizungs-experiment an Hunden wurde der Nervus vagus am Halse in Längsrichtung auf  $\frac{2}{3}$  und  $\frac{1}{3}$  geteilt und der  $\frac{1}{3}$  Teil durchschnitten, sodann dessen zentraler Stumpf elektrisch gereizt. Die Corpus-schleimhaut der seit 12 St. hungernden und dann getöteten Tiere wurde in Heidenhains «Susa» fixiert, in Zelloidin-Paraffin nach Apáthy eingebettet und mit Hämatoxylin-Kongo gefärbt. Die Zellkerne wurden in 1000-facher Vergrößerung projiziert und ihre Konturen nachgezeichnet. Die Kerne wurden als Rotationsellipsoide aufgefasst und ihre Volumina an den Abszissen der Abbildungen nach *Hintzsche* [3], in logarithmischem Anstieg dargestellt. Für jeden Fall wurden 200 Zellkerne bestimmt.

### Befunde

Zur Kontrolle dienten fünf erwachsene Albinoratten, deren Corpusdrüsen sehr einheitliche Kernverhältnisse zeigten. Sowohl bei den etwas grösseren

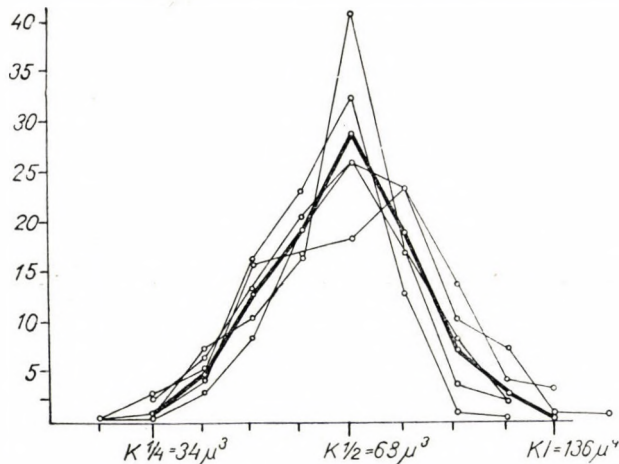


Abb. 1. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Belegzellen der Corpusdrüsen des Magens normaler Albinoratten. Die dick ausgezogene Kurve entspricht den Durchschnittswerten von 5 Fällen

Kernen der Belegzellen (Abb. 1), als auch bei den Hauptzellen (Abb. 2) decken sich die empirischen Variationskurven weitgehend. Die aus diesen fünf Fällen gewonnenen Durchschnittswerte sind durch die dick ausgezogenen Kurven angezeigt, die in den weiteren Abbildungen als Vergleichskurven ebenfalls dick ausgezogen sind.

Bei der ersten ebenfalls fünf Tiere enthaltenden Versuchsgruppe wurde die Versorgung des Magens durch den Nervus vagus mittels eines an der Cardia ausgeführten zirkulären Schnittes unterbrochen. Ein Woche nach diesem Eingriff zeigten vor allem die Kerne der Belegzellen einen ausgesprochenen Rückgang des Volumens. Die empirischen Variationskurven zeigen einen zwei-

ten Gipfel in der Mitte zwischen der normalen Regelklasse  $K_{1/2} = 68\mu^3$  und der Klasse  $K_{1/4} = 34\mu^3$  d. h. bei dem Kernvolumen  $48.9\mu^3$  (Abb. 3). Obwohl bei den Hauptzellen die Verschiebung in einigen Fällen ausgesprochen ist, ist sie

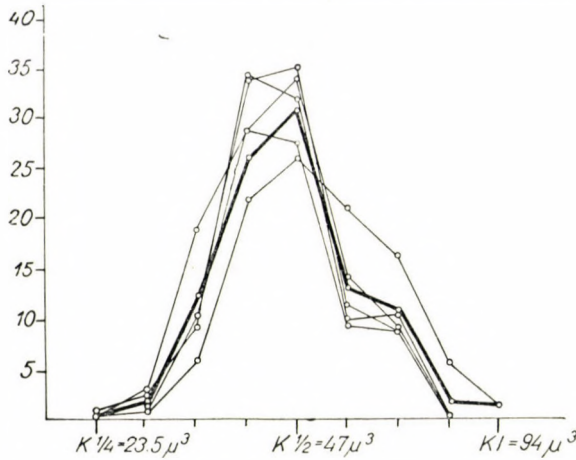


Abb. 2. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Hauptzellen der Magen-Corpusdrüsen normaler Albinoratten. Die dick ausgezogene Kurve entspricht den Durchschnittswerten von 5 Fällen

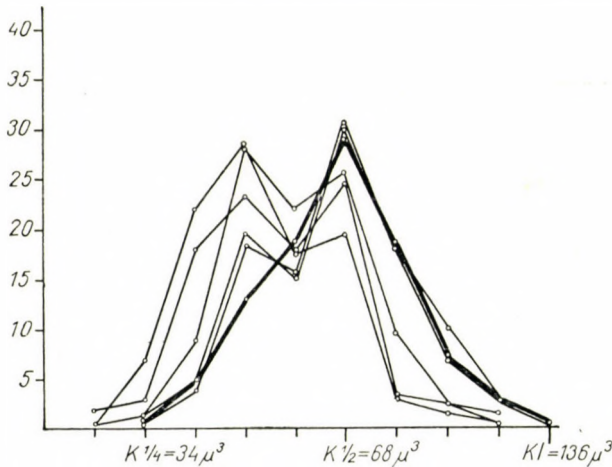


Abb. 3. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Belegzellen der Magen-Corpusdrüsen bei 5 Albinoratten, bei denen durch zirkulären Einschnitt an der Cardia vor einer Woche die Nervenversorgung durch den Vagus unterbrochen wurde. Die dick ausgezogene Kurve entspricht dem Kontrolldurchschnitt

jedoch bei weitem weniger einheitlich (Abb. 4). Im Laufe dieser Untersuchungen beschäftigen wir uns deshalb weiter nur mit den Belegzellen.

Wurden die Tiere anstatt einer Woche, 3—4 Wochen lang nach dem zirkulären Einschnitt an der Cardia am Leben gelassen, so ging diese Veränderung

zurück, aber die bei den Kontrolltieren beobachtete Einheitlichkeit der Kernvolumenverhältnissen war nicht wieder hergestellt. Die Variationskurven waren verbreitert und abgeflacht, ihre Maxima lagen jedoch grösstenteils in der ursprüng-

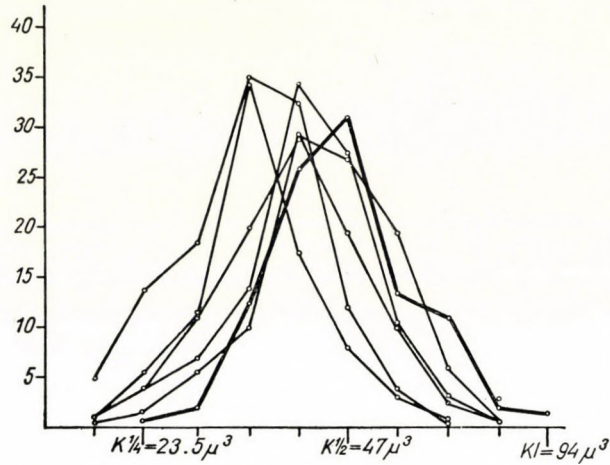


Abb. 4. Verhalten der Hauptzellen bei denselben Fällen, die auf Abb. 3. dargestellt sind

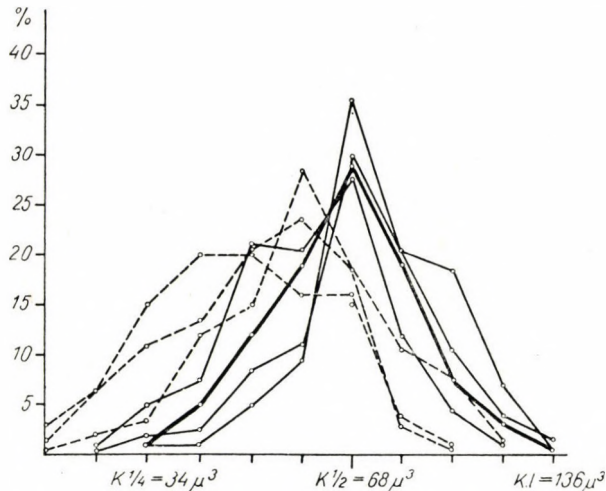


Abb. 5. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Belegzellen der Magencorpusdrüsen eine Woche nach Durchschneidung des linken N. vagus bei 3 Albinoratten. Die dünnen unterbrochenen Linien entsprechen den Kernvolumina der vorderen, die dünn ausgezogenen jenen der hinteren Magenwand. Die dick ausgezogene Kurve entspricht dem Kontrolldurchschnitt

lichen Regelklasse, was darauf hindeutet, dass die Volumina der Kerne sich weniger einheitlich als normalerweise verhielten.

Bei einer dritten Versuchsgruppe (6 Tiere) wurde der N. vagus einseitig (bei drei Tieren links, bei dreien rechts) am Halse durchgetrennt. Die Tiere

wurden nach 7 Tagen getötet und die Corpusschleimhaut längs der kleinen und grossen Krümmung in der vorderen und hinteren Magenwand in entsprechende Stücke getrennt und gesondert aufgearbeitet. In jenen Fällen, wo der linke N. vagus durchgeschnitten war, zeigte sich eine Schrumpfung der Belegzellenkerne an der vorderen Magenwand, wogegen sich die Kerne der hinteren Wand als nahezu normal erwiesen (Abb. 5). Bei Durchschneidung des rechten N. vagus waren die Kerne der Belegzellen an der hinteren Magenwand geschrumpft und an der vorderen Magenwand normal (Abb. 6).

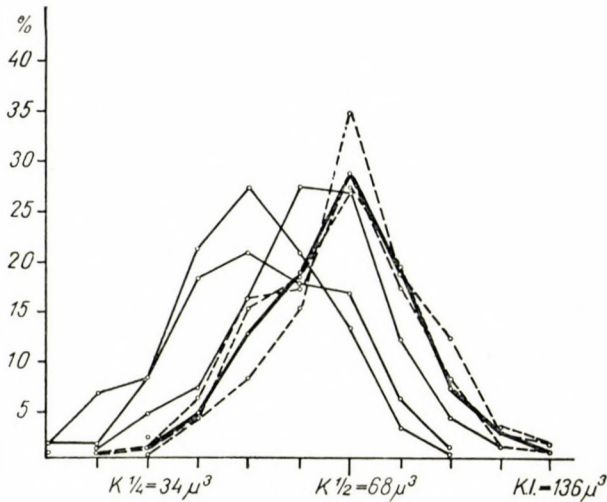


Abb. 6. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina von Belegzellen der Magencorpusdrüsen eine Woche nach Durchschneidung des rechten N. vagus am Halse bei 3 Albinoratten. Die dünn unterbrochenen Linien entsprechen den Kernvolumina der vorderen, die dünn ausgezogenen Linien jenen der hinteren Magenwand. Die dick ausgezogene Linie entspricht dem Kontrolldurchschnitt

Der Kernverkleinerungseffekt, der nach zirkulärem Einschnitt an der Cardia beobachtet wurde, kommt also infolge Unterbrechung von Vagusfasern zustande und dehnt sich nur auf das Ausbreitungsgebiet des durchtrennten Nerven aus.

In einer weiteren Versuchsserie (3 Tiere) wurde der linke N. vagus am Halse durchtrennt und sein peripherer Stumpf mit einem rektanguläre Stromschwankungen abgebenden Reizgerät (Frequ. : 70, — Spannung : 1.5 V.) während 1 Stunde gereizt. Die Verarbeitung des sogleich nach Beendigung der Reizung fixierten, und ebenso wie der vorhergehenden Serie aufgearbeiteten Materials ergab sich eine Schrumpfung der Belegzellenkerne an der Vorderwand, wogegen die Zellkerne der Hinterwand eher eine geringe Verschiebung nach dem grösseren Volumen zeigten, die jedoch nur auf Grund eines wesentlich grösseren Materials verifiziert werden könnte (Abb. 7).

Den «Kernverkleinerungseffekt» der Belegzellen suchten wir nun am Hunde für den intrakranialen Teil des N. vagus zu verwerten. Als Kontrolle wurde stets die durch den nicht lädierten Vagus versorgte Magenwand desselben Tieres verwendet. Bei 2 Tieren wurden die Wurzeln des linken N. vagus vor ihrem Eintritt in das Foramen jugulare durchtrennt. In beiden Fällen war eine ausgesprochene Verkleinerung der Belegzellenkerne der vorderen Magenwand zu beobachten. — Bei 5 Hunden wurde das Gebiet der Ala cinerea (bei drei Tieren links, bei zwei Tieren rechts) zerstört. Die Vaguskerne in der Ala

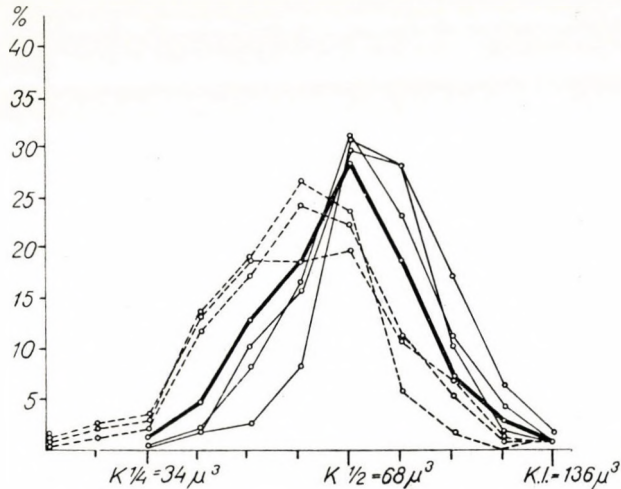


Abb. 7. Logarithmische Darstellung der Kernvolumina der Belegzellen der Magencorpusdrüsen unmittelbar nach 1 stündiger elektrischer Reizung des linken peripheren Vagusstumpfes. Unterbrochene Linien entsprechen den Zellen der vorderen, ausgezogene Linien der hinteren Magenwand, die dick ausgezogene Linie dem Kontrolldurchschnitt

cinerea zeigten sich bei histologischer Prüfung des Operationsgebietes in 4 Fällen als zerstört. In allen Fällen war die Verkleinerung der Kerne an der entsprechenden Magenwand gegenüber der Gegenseite deutlich ausgeprägt. Bei einem Fall, wo sich besonders der mediale Kern als unversehrt erwies, waren die Kernvolumina beider Seiten vollkommen gleich. Um dabei die Rolle einer auf den afferenten Schenkel einer sekretorischen Reflexbahn ausgeübten Einwirkung auszuschließen, wurde ein weiterer, schon im II. Kapitel erwähnter Versuch unternommen. Der N. vagus der einen Seite wurde am Halse in Längsrichtung auf  $\frac{2}{3}$  und  $\frac{1}{3}$  gespalten und der kleinere Zweig durchschnitten. Nach einstündiger Reizung des zentralen Stumpfes war an der entsprechenden Magenwand keine Veränderung des Zellkernvolumens zu verzeichnen. Bei der Läsion des dorsalen Vagusernes kann es sich also nicht um eine Folge der Zerstörung der sensiblen Kerne, sondern lediglich um jene der Zerstörung des vegetativ präganglionären Kernes der Magenschleimhautinnervation handeln.

### Besprechung der Befunde

Diese Befunde erwecken den Eindruck, dass die variationsstatistische Bestimmung der Kernvolumina in Drüsenzellen eine Handhabe zur Verfolgung der Sekretionsprozesse mittels exakter morphologischer Methoden bietet. Besonders an Stellen, wo der Anteil verschiedener Zellsorten an der Produktion zusammengesetzter Sekrete schwer zu beurteilen ist, mag diese Methode wertvolles leisten. Wir beabsichtigen deshalb die verschiedensten Drüsenzellen des Magendarmkanals mit dieser Methode unter verschiedenen physiologischen Bedingungen, nach der Reizung verschiedener Nerven und Verabreichung verschiedener Pharmaka einer Analyse zu unterwerfen und hoffen die Teilnahme der verschiedensten Drüsenzellen an den bekannten Sekretionsprozessen und ihre Innervationsverhältnisse von einer bisher unbekanntem Seite beleuchten zu können.

Die Innervation der Corpusschleimhaut des Magens betreffend geben unsere Befunde ebenfalls etlichen Aufschluss. Nicht ganz klar ist die Ursache der Verringerung des Kernvolumens nach Vagotomie, wo doch dieser Eingriff gerade durch Verhinderung der reflektorischen Sekretion eine Verringerung der Aktivität der Drüsenzellen voraussetzen liesse. Durch die Untersuchungen von *Litthauer* und *Rabinkova* ist jedoch die sogenannte «paralytische» Sekretion der Magenschleimhaut bekannt, die nach den verschiedensten Eingriffen am Magen (*Babkin*), besonders aber nach Vagotomie eintritt und zur ständigen Absonderung eines schwach sauren Sekretes führt. Als wahrscheinlichste Ursache des Kernverkleinerungseffektes der Corpusdrüsenzellen nach Vagotomie ist diese «paralytische» Sekretion anzusehen, umso mehr als eine 1 stündige Reizung eines peripheren Vagusstumpfes denselben Effekt hervorbringt. In diesem Effekt nehmen beide wichtigsten Zellsorten der Corpusdrüsen, Haupt- und Belegzellen Teil, die Volumveränderung der letzteren ist jedoch ausgeprägter. Es wäre interessant, wenn man durch verschiedene pharmakologische Einwirkungen einen getrennten Effekt der beiden Zellsorten beobachten und mit der Zusammensetzung des jeweiligen Sekretes in Einklang bringen könnte.

Eigentümlich ist die strenge Lokalisation der Veränderungen sowohl bei Durchtrennung, als auch bei Reizung des linken N. vagus an der vorderen und jener des rechten auf der hinteren Magenwand. Man wäre doch geneigt aus der häufigen Plexusbildung der Nervi vagi am unteren Teil des Ösophagus darauf zu schliessen, dass die Versorgungsgebiete der beiden Nerven sich ziemlich weitgehend vermischen. Aus unseren Befunden geht ziemlich eindeutig hervor, dass dem, wenigstens quantitativ betrachtet, nicht so sei.

Der Kernverkleinerungseffekt ist unabhängig von der Höhe der Durchschneidung oder der Reizung des N. vagus auslösbar. Allerdings können wir die Veränderungen nach Durchschneidung der Vaguswurzeln oder Zerstörung der Ala cinerea Kerne nicht einfach mit den kaudalwärts vorgenommenen Eingriffen

vergleichen, da wir sie nur an Hunden ausführen konnten. Immerhin ist die Übereinstimmung der Befunde auch so augenfällig.

Bezüglich des zentralen Ursprungs der sekretorischen Nerven der Magenschleimhaut deuten unsere Befunde entschieden auf die Rolle des Nucl. alae cinereae medialis. Die laterale Kerngruppe der Ala cinerea ist mit Bestimmtheit als sensibler Endkern des N. vagus zu betrachten und da unser Versuch der Reizung eines zentralen Stumpfteiles bei erhaltenem grösseren Teil des N. vagus vollkommen ohne Effekt blieb, ist seine Rolle auszuschliessen.

Die Bedeutung des Nucleus alae cinereae medialis als präganglionärer Vagus Kern ist nicht klar entschieden. Durchschneidung des N. vagus unterhalb des Diaphragma soll eine ausgebreitete Chromatolyse der Zellen dieses Kernes hervorrufen. (Getz und Sirnes [2]). — Dagegen hat *Szentágothai* [8] nach Zerstörung des Nucl. alae cinereae medialis in keinem Teil des N. vagus sekundäre Degenerationserscheinungen auffinden können. Den Ursprung der präganglionären Fasern für Ösophagus, Herz und Lunge konnte *Szentágothai* mittels der Achsenzylinderdegenerationsmethode in zerstreuten Zellen dorsolateral von der kranialen Hälfte des Nucl. ambiguus (mit diesem Kern teils vermischt) lokalisieren. Die zur Innervation der Baueingeweide dienenden vegetativen Vagusfasern zeigen nach *Szentágothai* keine mit den zur Verfügung stehenden Methoden nachweisbaren sekundären Degenerationserscheinungen, sodass sie nach Zerstörung ihrer Ursprungszellen nicht verfolgt werden konnten. Unsere Untersuchungen deuten also dahin, dass die sekretorische Magenschleimhautinnervation ihren Ursprung im Nucl. alae cinereae medialis hat.

#### Zusammenfassung

1. Nach Durchschneidung des Nervus vagus in beliebiger Höhe sinkt das Kernvolumen der Drüsenzellen der Magencorpuschleimhaut deutlich ab. Die Verminderung des Kernvolumens ist bei den Belegzellen ausgeprägter und eindeutiger, jedoch auch bei den Hauptzellen klar nachweisbar. Der Effekt erreicht seinen Höhepunkt etwa eine Woche nach Durchtrennung des Nerven und verlischt allmählich 3—4 Wochen nach dem Eingriff.

2. Elektrische Reizung des peripheren Stumpfes bringt schon nach einer Stunde denselben Effekt hervor.

3. Die Verminderung des Kernvolumens wird im ersteren Falle mit einer andauernden «paralitischen» Sekretion, im zweiten mit der bei anderen Drüsen (Speicheldrüsen) bekannten Kernschrumpfung während intensiver sekretorischer Tätigkeit erklärt.

4. Die sekretorischen Innervationsgebiete der beiden Nervi vagi sind an der Corpusschleimhaut des Magens nach den Ergebnissen des Kernschrumpfungseffektes scharf getrennt, indem an der Vorderfläche des Magens der Effekt nur vom linken und an der Hinterfläche nur vom rechten Vagus ausgelöst werden kann.

5. Der Kernschrumpfungseffekt war an Hunden nach Zerstörung der Ala cinerea auslösbar. Da die Rolle eines Reflexes mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, deutet dies auf die Rolle des Nucl. alae cinereae medialis als Ursprungsort der sekretorischen Fasern der Magenschleimhaut.

6. Die Verminderung des Kernvolumens von sezernierenden Drüsenzellen lässt bei variationsstatistischen Erhebungen über die Kerngrösse von Drüsen unter verschiedenen Bedingungen (Nervenreizungen, pharmakologischen Einwirkungen) wahrscheinlich wichtige Schlüsse über die Innervationsverhältnisse und Funktionsbedingungen der Drüsenzellen zu, was besonders bei Drüsen von Wichtigkeit sein dürfte, die aus verschiedenen Zellsorten aufgebaut sind, bzw. deren Sekretproduktion nicht unmittelbar beobachtet werden kann.

#### LITERATUR

1. Babkin, B. P.: (1950) Secretory Mechanism of the Digestive Glands. pp. 128—132, 188—189, 219—224. — 2. Getz, B. and Sirnes, T.: (1949) The localisation within the dorsal motor vagal nucleus. — Journal of Comparative Neurology 90, 95—110. — 3. Hintzsche, Zit. nach Arnold, A.: (1951) Beitrag zur quantitativen Histologie des Alloxandiabetes der Albinoratte: die Kerngrössen der Einzelzellen. — Acta Anatomica 12, 396—428. — 4. Hou and Lim, Zit. nach



Babkin, B. (1950) Secretary Mechanism of the Digestive Glands. pp. 188—189. — 5. **Litthauer, M.** : (1919—20) Über die Folgen der Vagusdurchschneidung insbesondere ihre Wirkung auf die Funktionen des Magens. — Arch. Klin. Chir. 113, 712. — 6. **Pavlov, I. P.** : Ausgewählte Schriften (ung.) Akad. Verl. Budapest, 1951. (p. 180—208). — 7. **Rabinkova, L. M.** : (1926) Zur Lehre von der Innervation der Magendrüsen. — J. russe. Physiol. 9, 241. — 8. **Szentágothai, J.** : (1952) The general visceral efferent column of the brain stem. — Acta Morphologica 2, 318—324.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СЕКРЕТОРНОЙ ИННЕРВАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПУТЕМ ЯДЕРНО-ВАРИАЦИОННО-СТАТИСТИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ

А. ШАЛАМОН

После пересечения блуждающего нерва на различных участках его протекания, уменьшается кубический объем ядер обкладочных и главных клеток в железах желудочного корпуса. Сморщивание ядер достигает своего максимума после 7 дней и прекращается через 3—4 недели после вмешательства. Подобное уменьшение кубического объема ядер можно наблюдать при электрическом раздражении на одной стороне периферической культи шейного блуждающего нерва. Следует предполагать, что причиной сморщивания ядер в первом случае является появление т. н. «паралитического» выделения, а в последнем случае секреторная деятельность соответствующих желез. После пересечения левого шейного блуждающего нерва, авторы наблюдали изолированно уменьшение кубического объема ядер на передней стенке желудка, а после пересечения правого шейного блуждающего нерва, на задней стенке желудка. Из этого можно сделать заключение о большой изолированности областей иннервации обеих сторон блуждающих нервов. Эффект сморщивания ядер можно вызвать также и путем разрушения медиального ядра серого крыла на одной стороне, и поэтому авторы считают, что в этой ядерной группе берут начало секреторные волокна.

*Antal Salamon, Pécs, Dischka Győző u. 5. Ungarn*