

## ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DES PEPTISCHEN GESCHWÜRS

Von

A. HÁMORI

Das peptische Geschwür ist ein überall in der Welt häufig vorkommendes Krankheitsbild, das so ein schwieriges ärztliches, soziales und wirtschaftliches Problem darstellt. Ätiologie und manche Einzelheiten der Pathogenese sind unklar, und die Therapie gilt auch heute noch als ungeklärt. Auch wir sammelten seit Jahren die diesbezüglichen experimentellen und klinischen Angaben.

Das Geheimnis des peptischen Geschwürs wird durch drei verschiedene, umfassende Theorien erklärt.

### I. NEUROGENE THEORIE

HETÉNYI [30, 31] hat das peptische Geschwür 1937 unter die vegetativen Krankheiten eingereiht, während die auf dem PAWLOWSCHEN Nervismus beruhende kortikoviszzerale Anschauung mit dem Namen von BYKOW [5, 9] verbunden ist. In bezug auf das primäre Kettenglied des Krankheitsprozesses, nämlich die Funktionsstörung des Zentralnervensystems, sind sich die beiden Theorien einig, hinsichtlich der Einzelheiten gehen aber die Meinungen auseinander. Nach der klassischen Auffassung von HETÉNYI vermögen exogene Noxen den Reizzustand des Dienzephalons auszulösen. Falls die exogenen Reize für längere Zeit anhalten und ihre Intensität das übliche Maß übertrifft, wird der gesteigerte Reiz der Nervenzentren durch die vegetativen Nerven auf den Magen übertragen, welcher Zustand zuerst funktionelle Störungen und später die Entwicklung eines Geschwürs herbeiführt. Dieselben Folgen hat auch die gesteigerte Reizbarkeit der vegetativen Zentren sowie die des Rezeptororgans, des Magens. BYKOW vertrat die Ansicht, daß die von der Hirnrinde ausgehenden zentrifugalen Impulse durch den N. vagus den Spasmus der Magenwandmuskulatur und der dazugehörigen Gefäße zustandebringen. Laut der SPERANSKIJSCHEN [48] Konzeption trifft dagegen den Organismus irgendein Reiz, der sog. »Start-

Reiz«, welcher auch in das Zentralnervensystem ausstrahlt; diese neurodystrophische Störung würde sich — besonders falls sich die Reize wiederholen — auch in der Peripherie manifestieren. Nach der Hypothese von VARRÓ [50] nehmen im Krankheitsprozeß der N. vagus und der N. sympathicus gleichfalls teil. Während durch den N. vagus die Säurebildung gesteigert wird, kommt es durch den N. sympathicus zur Verminderung des Widerstandes der Magenschleimhaut, da sich die Blutversorgung verändert und der Zellstoffwechsel gestört wird; auf diese Weise vermag die verletzte Schleimhaut der Verdauungswirkung des Magensafts keinen Widerstand zu leisten.

Was sind die Beweise? Wie das wohlbekannt ist, befinden sich die Ulkuskranke in einem gespannten geistigen bzw. seelischen Zustand. Dem Rezidiv gehen Aufregungen, Angst, Unruhe und Konflikte voran.

Pathologisch-anatomische Tatsachen: ROKITANSKY [44] hat den zwischen den Gehirnläsionen und der Geschwürbildung bestehenden Zusammenhang bereits 1839 entdeckt. CUSHING [11], der nach Gehirnoperationen die Entwicklung akuter Geschwüre und Perforation zu beobachten vermochte, vertrat die Ansicht, daß infolge der Läsion der vom Dienzephalon her zum Vagus Kern verlaufenden Nervenbahnen die Vaguszentren in einen intensiven Reizzustand gelangen, welcher die Entwicklung eines Geschwürs oder eventuell Perforation verursacht. BALÓ [3] berichtete über ein 240 Ulküsfälle umfassendes Material: In 32% der Fälle ließen sich im Gehirn und auf den Gehirnhäuten Blutungen beobachten, in 20% der Fälle trat Gehirnerweichung in Erscheinung. Unter den speziellen Ursachen werden in der erwähnten Mitteilung die im Gehirn vorgefundenen abgekapselten Parasiten, die Erkrankungen der Dura, sowie die in einigen Fällen registrierbare Erscheinung, nämlich die Erkrankung des N. vagus am zervikalen Abschnitt oder im Mediastinum hervorgehoben.

Experimentelle Angaben: Nach der Feststellung von HETÉNYI und MAGYAR [32] entwickeln sich bei mit Atophan behandelten, am Schlaf behinderten Hunden außerordentlich schwere Geschwüre, während bei den Tieren, die nebst Atophan auch Schlafmittel erhalten, nur kaum nennenswerte Exulzerationen entstehen. Neuestens trachteten PORTER und BRADY [6, 7, 42] die Frage zu beantworten, ob wohl durch experimentell ausgelöste Störungen der höheren Nerventätigkeit ein experimentelles Geschwür herbeizuführen ist. Verfasser prägten 1958 den Begriff »executive monkey« in ihren Experimenten. Das Wesentliche des Experimentes ist, daß in einem Versuchskäfig zwei Affen untergebracht und einzeln, an je einen Stuhl gebunden werden. Neben jedem Stuhl befindet sich ein Hebel, zeitweise flammt eine rote Lampe auf, wonach die Tiere ein Stromschlag trifft. Der Hebel des einen Affen ist unwirksam, mit dem plötzlichen Anziehen des in der Reichweite des anderen Affen befindlichen Hebels kann aber die Entstehung der unangenehmen Umwelt-Impulse verhindert werden. Wichtig ist aber, daß der Hebel sofort beim Aufflammen der roten Lampe angezogen werden muß, da sonst der Stromschlag nicht verhindert wird. Die Tiere werden so selbstverständlich konditioniert. Es wurde festgestellt, daß die unangenehmen Umwelttoxine am intensivsten dann zur Geltung kommen — vorausgesetzt, daß sich die bedingten Reflexe bereits ausgebildet haben —, wenn auf sechs »Arbeitsstunden« sechs Ruhestunden folgen und sich diese Perioden ad infinitum wiederholen. In dieser unerträglichen Lage ändert sich das Verhalten des »executives« Affen zusehends: Er wird gereizt und es melden sich sämtliche Zeichen eines mentalen Stresses. Nach 2—3 Wochen verenden einige Affen an einer Magenperforation, während bei anderen Affen bei der Sektion im Magen-Darmtrakt Geschwüre vorzufinden sind. Augenfällig ist es aber, daß sich bei dem »wehrlosen« Affen, der sein Schicksal nicht beeinflussen kann, weil sein Hebel »taub« ist, kein Magengeschwür entwickelt. Leider konnten diese Experimente anlässlich der Nachforschungen nicht reproduziert werden; die Erklärung liegt nach der Annahme der Forscher darin, daß im Laboratorium die genaue Nachahmung des emotionalen Konflikts nicht gelang [14]. Jüngstens bestätigten zahlreiche tierexperimentelle Ergebnisse die Rolle des Hypothalamus. Aus der langen Reihe dieser Arbeiten stechen die überzeu-

genden Versuche von FRENCH und PORTER [15] hervor: Im Hypothalamus von Affen wurden stereotaktisch bipolare Elektroden eingepflanzt und die sich im Wachzustand befindlichen Tiere längere Zeit hindurch gereizt. Nach 30—86 Tagen entwickelten sich — falls die Reizung an der entsprechenden Stelle geschah — im Magen herdförmige Läsionen und Duodenalgeschwüre. Eins der Duodenalgeschwüre perforierte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß nach der neurogenen Theorie das Geschwür durch das Zentralnervensystem »herbeigeführt« wird.

## II. ENDOKRINE THEORIE

Laut der Streßkonzeption von SELYE [45] ist das Magen- und Duodenalgeschwür eine Folgeerscheinung der Störung des allgemeinen Anpassungsvermögens. Nach schweren Verbrennungsverletzungen, ferner in verschiedenen Streßsituationen sowie bei schweren Infektionen oder großen Operationen entwickeln sich bekanntlich häufig blutende Duodenalgeschwüre. Die wesentlichen Etappen des Prozesses sind — nach SELYE — wie folgt: Auf Wirkung der Stressoren kommt es zur Auströmung von ACTH → Steigerung der Glukokortikoid-Sekretion → Steigerung der Salzsäure Sekretion. SELYE vermochte seine Annahme, laut welcher in Streßsituationen der Magensaft das lebende Gewebe in gesteigertem Maße digeriert, in Modellversuchen zu bestätigen. Die von MYHRE [40] durchgeführten Untersuchungen, in bezug auf die Heilung der experimentellen Magenschleimhautwunden bei Ratten mit mit Tritium markiertem Thymidin führten zur Feststellung, daß Kortison die Regenerationsfähigkeit der Zellen hemmt.

Neuestens wird in der Auslösung der Streßgeschwüre auch den Katecholaminen eine Rolle beimessen. In bezug auf den Mechanismus wird angenommen, daß sich dem vasokonstriktiven Effekt der Katecholamine zufolge Ischämie entwickelt und die verletzte Schleimhaut gegenüber der ulzerogenen Wirkung des Magensafts keinen Widerstand zu leisten vermag [41].

## III. HISTAMIN-THEORIE

EPPINGER und LEUCHTENBERGER [12, 13] beobachteten bei Hunden nach subkutaner Histaminzufuhr die Entwicklung kleiner, akuter Geschwüre. Ihrer Ansicht nach war für die Exulzeration die

histaminbedingte gesteigerte Kapillarpermeabilität verantwortlich, da dies den ödematösen Zustand der Schleimhaut herbeiführt und das über eine stark verminderte Vitalität verfügende Gewebe verletzbar wird. HAY und Mitarb. haben mit Bienenwachs-Histaminverfahren bei Versuchstieren bereits den menschlichen peptischen Geschwüren ähnliche Geschwüre herbeigeführt. Kurz darauf gelangten HÁMORI, SCOSSA und HETÉNYI [27, 28] auf Grund ihrer, unter Anwendung des JANCÓSchen Gelatine-Tuscheverfahrens, durchgeführten Untersuchungen zur Feststellung, daß das Atophangeschwür eigentlich einem indirekten Histamingeschwür entspricht. Dem Umstand zufolge, daß Atophan ein Histamin-Liberator im Magen und im Duodenum ist, kommt es auf Wirkung von exogenem oder endogenem Histamin zur Ulkulentwicklung.

#### IV. SYNTHESE-VERSUCHE

Die Entwicklung der Geschwürkrankheit vermag keine der bekannten Konzeptionen restlos zu erklären. Nicht ein jeder Manager leidet an Magengeschwür. Die Anwendung von Kortison oder anderen Steroidpräparaten allein verursacht nur selten Ulkus. Die Richtigkeit dieser Behauptung läßt sich einfach feststellen — ob nun die Frage mit Hilfe von Tierexperimenten oder klinischen Beobachtungen untersucht wird. Die Ergebnisse der die Histamin-Konzeption unterstützenden Tierexperimente können nicht unmittelbar auf Menschen übertragen werden, die Einheitslehre führt in eine Sackgasse, so daß es durchaus verständlich ist, daß sich mehrere Verfasser mit Interesse den Syntheseversuchen zuwandten. Nach der Auffassung von HETÉNYI [30, 31] »organisiert« das Zentralnervensystem das Geschwür durch den N. vagus, durch Vermittlung von Azetylcholin bzw. Histamin. Die neueste sowjetische Stellungnahme haben RISS und RISS [43] zusammengefaßt. Demnach sind für die peptischen Geschwüre in einem Teil der Fälle neurogene und in anderen Fällen wieder endokrine Faktoren verantwortlich. Das auf den Ergebnissen von FRENCH beruhende Schema von FOLZ [14] lautet wie folgt: Auf Wirkung des mentalen Stresses steigert die Hirnrinde durch den vorderen Hypothalamus und den N. vagus bzw. durch den hinteren Hypothalamus und das Hypophysen-Nebennierensystem die Magensekretion; in Versuchen an Affen ließ sich auch feststellen, daß

während der rein neurogene Weg nur eine halbe Stunde beansprucht, der neuroendokrine Umweg 2—3 Stunden lang andauert. Dieses Schema stellt letzten Endes die Säure-Theorie bzw. die proteolytische Aktivität des Magensafts in den Vordergrund.

Meines Erachtens sind die erwähnten Syntheseversuche nicht befriedigend.

#### V. NEUER VERSUCH ZUR DEUTUNG DER ENTSTEHUNG DES PEPTISCHEN GESCHWÜRS

Vor allem sei betont, daß die sich auf die Entwicklung des peptischen Geschwürs beziehenden Forschungen nur unter Berücksichtigung folgender zwei Prinzipien durchgeführt werden können:

1. Die Untersuchungen dürfen sich lediglich auf die Ergebnisse jener Tierexperimente stützen, in denen das entstandene Geschwür dem menschlichen Geschwür weitgehend ähnlich ist. Solche Modelle gibt es eigentlich nur zwei, und zwar das Atophan- und das Histamingeschwür.

2. Falls sich zwischen den klinischen Angaben und den experimentellen Tatsachen ein Widerspruch meldet, ist stets die klinische Beobachtung entscheidend.

Das erste Moment des Krankheitsprozesses ist — unseres Erachtens — das herdförmige Freiwerden des Histamins in der Magenschleimhaut. Danach entwickelt sich ein winziges Histaminulkus, welches als »Geschwürkeim« zu betrachten ist. Was ist die Ursache des Freiwerdens von Histamin? Offensichtlich das ernährungsbedingte Trauma. Man bedenke, daß sich die Magengeschwüre vornehmlich an der kleinen Krümmung entwickeln, d. h. an jener Stelle, wo der mechanische Insult der Nahrung am ausgeprägtesten zur Geltung kommt (ASCHOFFSche »Magenstraße« [1]). Anschließend sei auch darauf hingewiesen, daß sich die Atophangeschwüre beim Hund hauptsächlich im Antrum bilden. Das Antrum pyloricum des Hundes hat eine außerordentlich starke Muskulatur, so daß es verständlich ist, daß anlässlich der kräftigen Vermengung und Weiterbeförderung der Nahrung die Schleimhaut an dieser Stelle manche Verletzungen erleiden kann.

Das Freiwerden von Histamin hat einerseits die Steigerung der Säuresekretion, andererseits die Entwicklung einer serösen Entzündung zur Folge; angesichts dieser Tatsache ist es verständlich, daß die aufgelockerte Schleimhaut der verdauenden Wirkung des Magensafts leicht zum Opfer fällt.

Die angeführten Feststellungen zusammenfassend dürfte angenommen werden, daß im Krankheitsprozeß des peptischen Geschwürs das sich in der Magenwand abspielende Freiwerden von Histamin der Grundmechanismus wäre.

Aus Abb. 1 ist ein Geschwürsrimm von mikroskopischem Ausmaß im Antrum eines mit Atophan behandelten Hundes ersichtlich (Tascheversuch). An einer Stelle der Schleimhaut hat sich als Zeichen des Freiwerdens von Histamin eine riesige Tasche-

menge angehängt. Nach der ursprünglichen Beobachtung von Jancsó [34] nimmt das auf Wirkung von Histamin aktivierte Endothel der kleinen Venen und Kapillaren an der Speicherungstätigkeit des RES teil, was zur Folge hat, daß sich die i. v. injizierte, mit Gelatine stabilisierte Tusche an jenen Stellen der Gewebe anlagert, wo der Histaminspekt zur Geltung kommt. Obenhalb der induzierten Speicherung kommt es auf einer kurzen Strecke zur Unterbrechung der Epithelkontinuität.

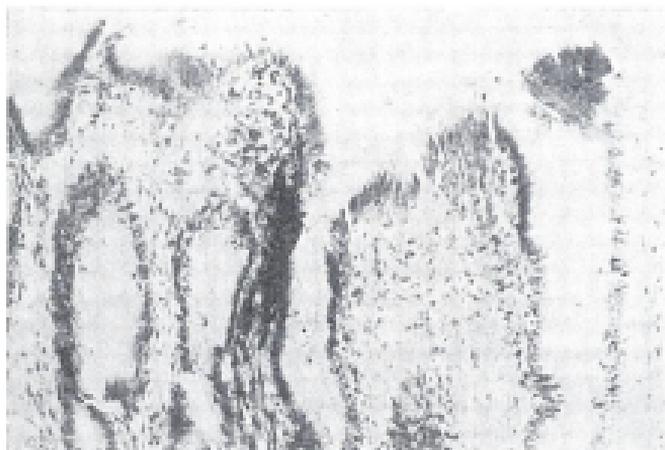


Abb. 1. »Geschwürsrimm« im Antrum. Mit Atophan behandelter Hund. Jancsóische Taschenmethode. In der Schleimhaut, in der Nähe der Oberfläche haben sich riesige Mengen der i. v. injizierten, mit Gelatine stabilisierten Tusche angehängt. An dieser Stelle ist kein Epithel ersichtlich.

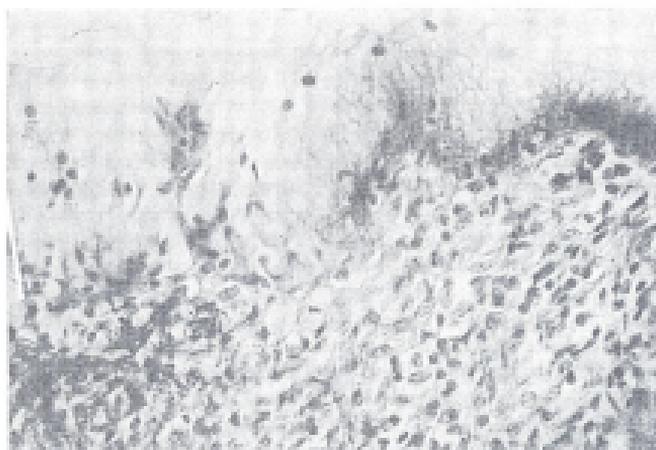


Abb. 2. Epitheldisorganisation am Rand des »Geschwürsrimms«

184. Wie aus Abb. 2 ersichtlich, handelt es sich nicht um einen einfachen mechanischen Epitheldefekt, sondern um eine Epitheldequamation. Oberhalb der am Rand des in Abb. 3 dargestellten



Abb. 3. Rand eines winzigen Atrophengeschwürs beim Hund. Antrum pyloricum. Subepitheliale Tumoranlagerung

winzigen Geschwürs befindlichen Tumoranlagerung ist das Epithel praktisch intakt. Dies spricht dafür, daß sich das Freiwerden von Histamin subepithelial abspielt und das Epithel sekundär abgestoßen wird. Jävea und Varró [34, 35] vermochten mit der Darmkantenmethode damit im Einklang zu beob-

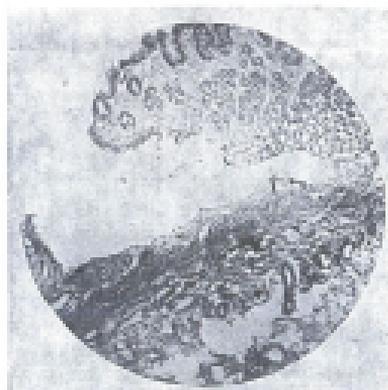


Abb. 4. Winziges Atrophengeschwür am Fundus. Man beachte die Auflockerung der Gewebe am Geschwürsrand (Hund)

achten, daß die Atrophengeschwüre aus der Tiefe, ohne jegliche Vorzeichen sog. explosionsartig hervorbrechen. Abb. 4 und 5 veranschaulichen das Wesentliche des Krankheitsprozesses. Am Rand des winzigen Atrophengeschwürs spielt sich eine seltene Entzündung ab.

Der weitere Verlauf des Geschwürkeims bzw. des Freiwerdens von Histamin steht unter neuroendokriner Kontrolle.

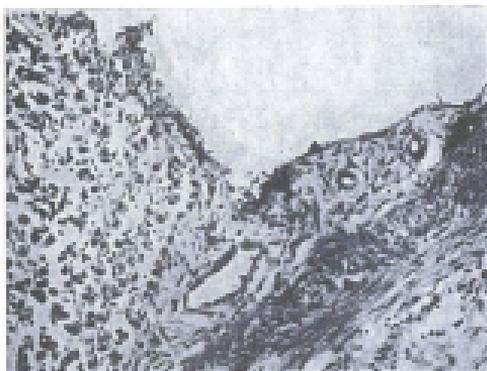


Abb. 5. Vergrößerter Abschnitt aus Abbildung 4. Disintegration der Fundaldrüsen. Dem weißen Exsudat zufolge lösen sich die Drüsenzellen von der basalen Membran ab



Abb. 6. Riesengeschwür beim vagotomisierten und Atropin-behandelten Hund

Das Zentralnervensystem vermag das Schicksal des histaminbedingten Geschwürkeims — ähnlich wie ein durch ein Janus-Gesicht gekennzeichneter Mechanismus — durch den N. vagus sowohl in positiver wie auch in negativer Richtung zu verschieben. Dies bedeutet mit anderen Worten, daß das Zentralnervensystem im Sinne des Schemas von FOLTZ [14] die Exulzeration durch Steigerung der Salzsäuresekretion fördert. Gleichzeitig wird indessen die Neigung zur Exulzeration auch gehemmt, da das Zentralnervensystem die Eutrophie der Magenwand — d. h. den Abwehrmechanismus des Magens gegenüber der proteolytischen Aktivität des Magensafts — auf irgendeine Weise sichert. Aus dem Gesagten folgt, daß sich auch dann ein Geschwür entwickelt, wenn das Zentralnervensystem irgendetwas zu machen versäumt. Nach Vagotomie haben mehrere Verfasser bei verschiedenen Versuchstieren und mit unterschiedlicher Häufigkeit Magengeschwüre vorgefunden, während HÁMORI, SCOSSA und HETÉNYI [25, 26] im Magen des mit Atophan behandelten Hundes nach Vagotomie die Entwicklung eines Riesengeschwürs beobachteten (Abb. 6).

Ähnlicherweise spielt in der Geschwürbildung auch die Nebennierenrinde eine doppelte Rolle, d. h. daß sie die Exulzeration zu fördern, aber auch zu hemmen vermag. Den Antagonismus von DOCA und Kortison vermochten als erste HÁMORI, NEMES und ILLYÉS [21, 22] im Modellversuch des experimentellen Geschwürs nachzuweisen. Erwähnte Verfasser stellten fest, daß Kortison die Größe und

Tiefe der Atophangeschwüre steigert, DOCA dagegen die Entwicklung der Geschwüre dieses Typs beim Hund im Duodenum mit Sicherheit verhindert und im Magen wesentlich hemmt (Abb. 7, 8). Die mit DOCA ermittelten günstigen Resultate hat VAINSTEIN [49] bekräftigt.

Aus Abbildung 9 ist das Schema unseres Syntheserversuchs ersichtlich. Wie darauf die angeführten Angaben hinweisen, kann sich das zwischen den aggressiven und defensiven Faktoren bestehende Gleichgewicht auf verschiedene Weise lösen und den Prozeß demnach in ulzerogene Richtung verschieben.

Der aggressive Faktor ist die Salzsäure. In bezug auf die defensiven Faktoren sind unsere Kenntnisse ziemlich lückenhaft. Die wichtigsten sind jedenfalls die Schleimbarriere sowie die normale Struktur, Motilität, Mikrozirkulation und Regenerationsfähigkeit der Magenwand. Jüngstens wird dem Schleim eine gewisse Schutzwirkung beigemessen. MALHOTRA und Mitarb. [37] beobachteten, daß in bezug auf die Häufigkeit des peptischen Ulkus unter den verschiedenen Gebieten Indiens wesentliche Abweichungen vorzufinden sind. Ihre eingehenden Untersuchungen führten zur Feststellung, daß die Diät in Punjab ein gründliches Kauen erfordert, somit eine bedeutende Schleimsekretion auslöst; auch ist dieser Schleim von höherer Pufferkapazität. In diesem Gebiet ist das Geschwür sozusagen unbekannt.

Heute befinden wir uns bereits in der Lage, daß man verschiedene Ulkustypen unterscheiden und

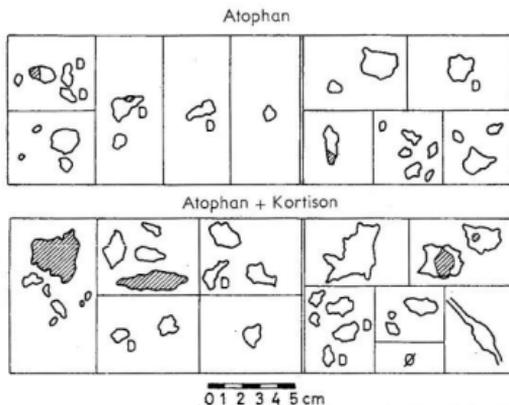


ABB. 7. Einwirkung von Kortison auf die Entwicklung des Atophangeschwüres beim Hund. Schraffiertes Gebiet: Lokalisation der Perforation. D: Duodenalgeschwür

mit gewisser Wahrscheinlichkeit auch das wichtigste Kettenglied der komplizierten Pathogenese der einzelnen Typen erkennen kann.

Die unterschiedliche Pathogenese des Magen- und Duodenalgeschwürs ist eine seit langem vermutete Tatsache. MOYNIHAN [39] war bereits 1928 ein begeisterter Anhänger der Dualitätslehre, seine Konzeption geriet aber in Vergessenheit. Zu Be-

wurde, stellten wir fest, daß die tiefen, penetrierenden Magengeschwüre mit Hypazidität einhergehen [18]. Seitdem haben es die großen Statistiken bereits bewiesen, daß ausschließlich die Duodenalgeschwüre mit regelmäßiger Hyperazidität verbunden sind.

Die Dualitätslehre haben auch die Experimente von HÁMORI, SCOSSA und HETÉNYI [25, 26] unter-

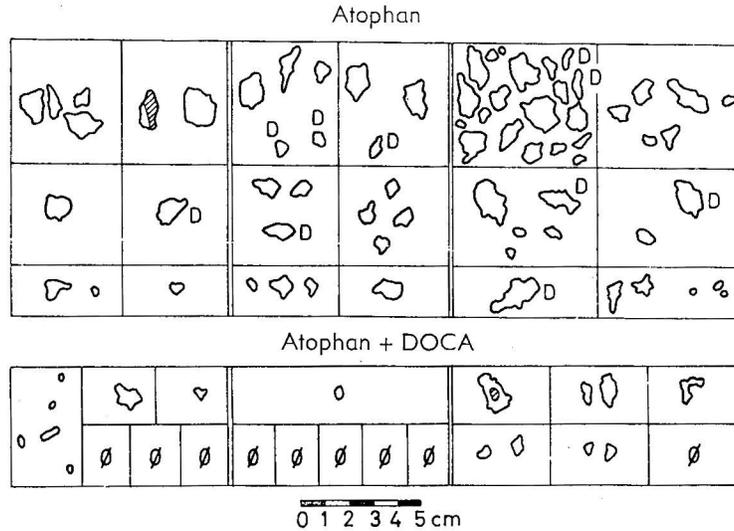


ABB. 8. Einwirkung von DOCA auf die Entwicklung des Atophangeschwürs. Schraffiertes Gebiet: Lokalisation der Perforation. D: Duodenalgeschwür

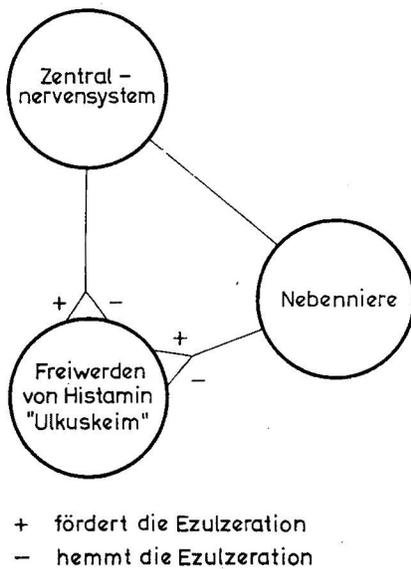


ABB. 9. Schematische Darstellung der Entwicklung des peptischen Geschwürs

ginn der 40er Jahre, als wir uns mit Wirkung des per os verabreichten Prokains auf die Geschwürbildung befaßten und als die Salzsäuretheorie noch als einzig gültige Auffassung betrachtet

stützt, indem es sich herausstellte, daß Vagotomie bzw. die Verabfolgung subtoxischer Atropindosen die Entwicklung des Atophangeschwürs beim Hund im Magen fördert, im Duodenum dagegen hemmt, woraus zu folgern ist, daß die Pathogenese von Magen- und Duodenalgeschwür nicht identisch sein kann. Nach AVERY JONES und GUMMER [2] gilt es heute bereits als allgemein anerkannt, daß bei einem Magengeschwür die Durchführung einer Vagotomie sich nicht lohnt.

Das Duodenalgeschwür, d. h. das echte neurogene Säuregeschwür ist die Krankheit der hyperaktiven Personen; Magengeschwür entwickelt sich dagegen annehmbar in jenen Fällen, in denen das Zentralnervensystem die Leitung des gegenüber der gastrischen Sekretion wirkenden Abwehrmechanismus versäumt.

Im Pathomechanismus des akuten Geschwürs dürfte dem Hyperkortizismus, genauer gesagt der Ausströmung der Glykokortikoide eine entscheidende Rolle beigemessen werden. Man bedenke, daß sich die akuten Geschwüre in Streßsituationen entwickeln, bei den an chronischem Ulkus leidenden Patienten dagegen niedrige Blutdruckwerte

vorliegen und das klinische Bild dem Addisonismus ähnlich ist.

Die schwerste Komplikation der Steroidtherapie ist das sich infolge des exogenen Hyperkortizismus entwickelnde Steroidgeschwür, welches zu schweren Blutungen und Perforation neigt. Kortison, Hydrokortison und die weiterentwickelten Varianten dieser Verbindungen führen die rasche Progression des bereits vorhandenen Geschwürs herbei,



Abb. 10. Prednisongeschwür im Magen. Hämatomene und Melasra. Frühe Nierengerinnung. Beschriftungswort ist, daß das auf der kleinen Kurvatur sitzende Ulkus steil in die Tiefe dringt

selten vermögen sie aber auch in sich selbst ein Geschwür zu verursachen (sechste Steroidgeschwür).

Abb. 10 veranschaulicht ein sechstes Steroidgeschwür. A. T., 34jähriger Patient. Diagnose: Nephritis mit nephrotischem Einschlag. Magenröntgenbefund: negativ. Nach 34tägiger Prednisonbehandlung (40 mg/Tag per os) treten wiederholt Hämatemese und Melasra auf. Die Frühröntgenuntersuchung zeigt eine Ulkusanisole an der kleinen Kurvatur. Das Geschwür dringt steil in die Tiefe, als ob es mit einem Lochstein eingeschlagen worden wäre. Operation. Pathohistologischer Befund des Resektionspräparats: akutes Geschwür. Heilung.

ZOLLINGER-ELIASSON'SCHES SYNDROM: Mit atypischer Eruktion einhergehende auffallende Hyperacidität und Hypersekretion, welche durch ein

Inseladenom nicht  $\beta$ -Zellentypus des Pankreas verursacht wird [32]. Die Krankheit kommt auch bei Kindern vor [34]. Der ulzerogene Tumor produziert eine gastrinartige Substanz, die die Säuresekretion steigert [10, 17, 51]. Die multiplen und häufig blutenden Geschwüre entwickeln sich nur selten im Magen, dagegen häufig an ungewöhnlichen Stellen, hauptsächlich im Ösophagus, im postbulbären Abschnitt des Duodenums und im Jejunum. Bereits diese Tatsache allein spricht dafür, daß die Entwicklung des Magengeschwürs nicht ausschließlich anhand der Säuretheorie erklärt werden kann. Die Geschwüre trotz jeder internistischen bzw. chirurgischen Behandlung, das Entfernen des ulzerogenen Tumors verspricht aber auch ohne Magenoperation vollkommene Heilung [10]. Die günstig verlaufenden Fälle gelten als eine Ausnahme. Der Tumor ist zumeist multipel und verursacht, wenn er bösartig ist, Metastasen in der Leber. Neuestens stellte sich heraus, daß dem Hintergrund der fulminanten Ulkus-Diathese in 28% der Fälle eine multiple Endokrinopathie bildet. Zum inebelligen Pankreastumor können sich auch die Adenome anderer Organe — der Adenohypophyse, der Nebennierenrinde und der Parathyreoidea — gesellen (Polyadenomatose [4, 51]).

Hepato-gene Ulkuse. Nach der allgemeinen Anschauung beträgt bei Leberscirrhose die Häufigkeit des peptischen Geschwürs 28% [47]. Die Ursache dieser Erscheinung ist in mancher Hinsicht ungeklärt. Möglicherweise spielt in der Ulkus-Diathese die portale Stauung eine Rolle. GLENDON und Mitarb. [16] fanden tatsächlich, daß die gastroduodenale venöse Stauung bei Kaninchen die histaminbedingte Ulkeration im Magen fördert, im Duodenum dagegen hemmt. Die gesteigerte Geschwürneigung der zirrhotischen Patienten, die mit oder ohne portokavalen Shunt verlegt, wird neuestens damit erklärt, daß die Leber zur Zerstörung des sekretionsteigernden Histamins nicht fähig ist bzw. daß das Histamin die Leber umgeht [46, 47].

Scalies Riesengeschwür. In den letzten Jahren berichteten mehrere Verfasser darüber, daß sich im hohen Alter im Magen Riesengeschwüre entwickeln können. Obwohl es sich nicht um bösartige Gebilde handelt, ist die Prognose, besonders wenn eine Blutung auftritt, schlecht. In der ungarischen Literatur haben sich mit dem Krankheitsbild MÁRÉ und FARKAS [38] befaßt.

Abb. 11 veranschaulicht ein aus unserem Material stammendes Riesengeschwür. I. V., 65jährige

corpulente Patientin. In der Anamnese keine auf Geschwürweisende Beschwerden. Die Möglichkeit eines mentalen Stresses ist auszuschalten. In den letzten 2 Monaten war die Patientin schlechtkhant, schwach und lag fast den ganzen Tag im Bett. Im Verlauf dieser Zeit traten mehrmals Hämatemese und Meläna auf. Befund der frühen Röntgenuntersuchung: großes Geschwür in



Abb. 11. Seniles Bliesgeschwür in der Kardiagegend. Durchmesser 3,5 cm.

der Kardiagegend. EKG: T-Zacke in der ersten Ableitung negativ. Operation: Angesichts des Herzzustands wählte der Chirurg den einfachsten Eingriff, d. h. die Unterbindung der zum Geschwür verlaufenden Gefäße. Patientin vertrag nicht einmal diesen verhältnismäßig kleinen Eingriff und starb. Histologischer Befund: akutes Geschwür, weder Narbenbildung, noch auf Malignität weisende Zeichen.

Auf welche Weise entwickelt sich das maligne Riesengeschwür? Uns gelang die experimentelle Herbeiführung einer ähnlichen Veränderung auf zweierlei Weise. Wie bereits erwähnt, entwickeln sich beim mit Atophan vergifteten Hund nach Vagotomie Riesengeschwüre [25, 26]; unlangst berichteten wir dagegen darüber, daß sich auf Wirkung von Prednisolon + Atophanverabreichung Riesengeschwüre bilden [19, 20]. Die Ergebnisse der Modellversuche können selbstverständlich nicht direkt auf den Menschen übertragen werden, sie bieten aber zwei mögliche Erklärungen: 1. Im hohen Alter nimmt der Vagus im Abwehrmechanismus der Magenschleimhaut nicht im erforderlichen Maße teil, so daß das senile Riesengeschwür letzten Endes als ein trophisches Geschwür zu betrachten ist. 2. Nach der anderen Er-

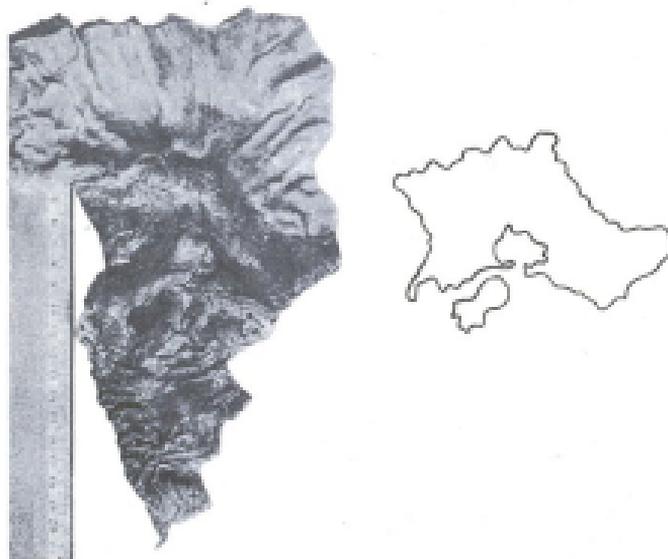


Abb. 12. Kinderhandbreite Ektasie des Antrum pyloricum und ein großes Duodenalgeschwür. Diagnose: paracystische nichtliche Hämangioleptrie

klärung wäre die wichtige Rolle der endokrinen Faktoren im Krankheitsprozeß zu erwägen, genauer gesagt die Verschiebung des Verhältnisses der Glyko- und Mineralkortikoidkonzentration im Blut zu Gunsten der Glykosterkoidoide. In unseren drei Fällen konnte der Streß — laut der Anam-

nese — im Krankheitsprozeß keine Rolle spielen, so daß der neurotrophische Ursprung wahrscheinlicher scheint.

*Paroxysmale, nächtliche Hämoglobinurie und Ulkusdisposition.* Die größte Gefahr der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist die Entwick-

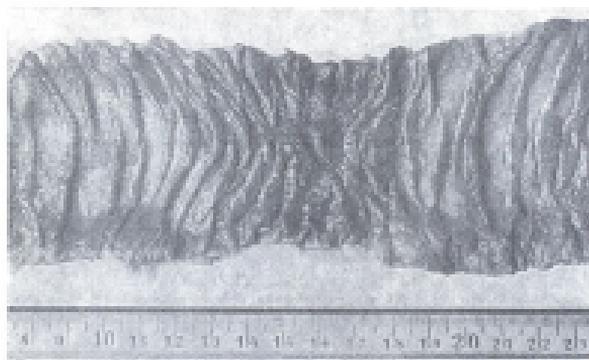


Abb. 13. Jejunales Geschwür. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie



Abb. 14. Venenthrombose in der Submucosa des Antrums. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

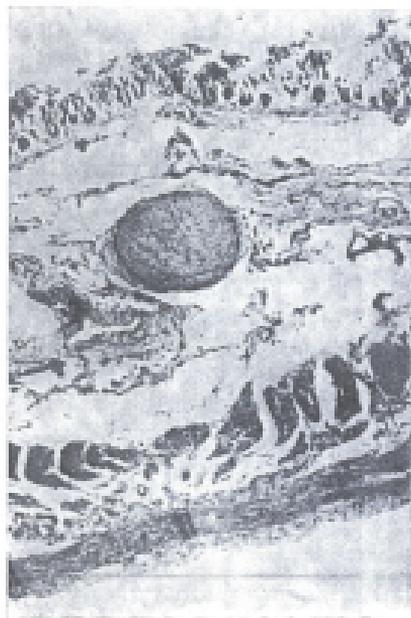


Abb. 15. Venenthrombose in der Jejunarmucosa. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

lung intravasaler Thromben, was zu verschiedenen Komplikationen — mitunter auch zu gastrointestraler Exulzeration und Perforation — führen kann.

Bei Frau J. T., der 58jährigen Patientin verminderte sich die Erythrozytenzahl wegen der sich häufig wiederholenden nächtlichen Hämoglobinurie auf 900 000. Nach 10tägiger Prednisonbehandlung (40 mg/Tag/per os) trat in der ileostökalen Gegend eine unsichere Empfindlichkeit auf. Der Chirurg nahm angesichts des außerordentlich schweren Zustands der Patientin und der Eigenart der Krankheit einen konservativen Standpunkt ein.

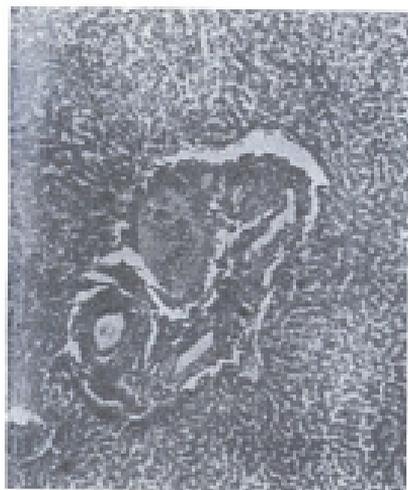


Abb. 16. Thrombose des Zweiges der V. portae. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Patientin starb. Sektionsbefund: Perforation eines jejunalen Geschwüres; im Magen, im Duodenum (Abb. 12), an mehreren Stellen des Jejunums (Abb. 13) und im Zökum sind ebenfalls Geschwüre ersichtlich. Histologischer Befund: In den im Magen und in der Darmschleimhaut verlaufenden Gefäßen haben sich Thrombi gebildet (Abb. 14, 15). Wie aus Abbildung 16 ersichtlich, bildete sich auch im Zweig der V. portae ein Thrombus; dies spricht dafür, daß die Gerinnungsstörung nicht Folge, sondern Ursache der Exulzeration ist.

Schließlich wären noch zwei Fragen zu beantworten: 1. Ist es möglich, daß sich infolge eines allergischen Mechanismus ein peptisches Geschwür

entwickelt? 2. Kann sich auf der Ebene einer Gastritis ein Geschwür entwickeln?

Unsere Experimente unterstützen den allergischen Ursprung nicht. Bei den Versuchskaninchen, denen ein Antiserum (gegenüber Kaninchenmagen

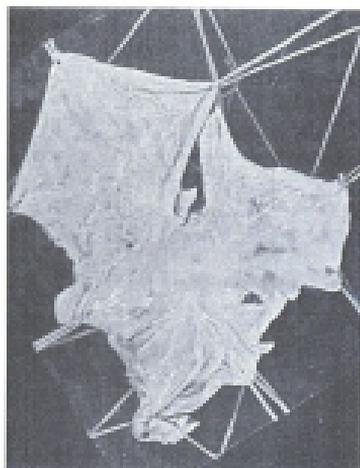


Abb. 17. Auf Wirkung von gastrotoxischem Serum entstandene multiple, multiple, punktförmige Erosionen im Magen. Versuchtter: Kaninchen, Serum produzierendes Tier: Ente

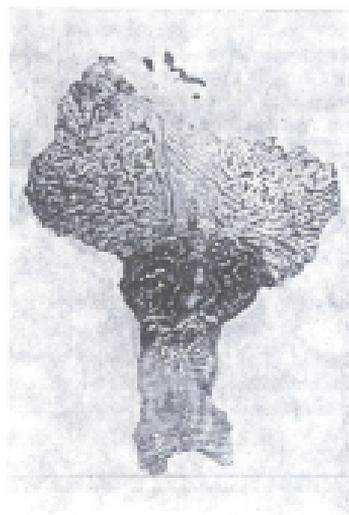


Abb. 18. Hämorrhagische Antralgastritis bei mit Atophan + DOCA behandeltem Hund. Kein Ulkus

in Enten hergestellt) injiziert wurde, entwickelten sich lediglich multiple blutende Erosionen (Abb. 17) [23, 24]. Das zwischen Gastritis und Geschwür bestehende Verhältnis trachteten wir mit Hilfe von Abb. 18 und 19 klarzustellen: Wie ersichtlich,



Abb. 19. Großes Magengeschwür bei mit Atropin + DCCA behandeltem Hund. Keine hämorrhagische Gastritis

kann sich eine schwere Gastritis ohne Geschwür abspielen, und auch ein großes Geschwür kann sich ohne Gastritis hämorrhagica entwickeln, woraus zu schließen ist, daß zwischen den beiden Krankheitsprozessen kein enger Zusammenhang besteht [21, 22].

#### TERAPEUTISCHE FOLGERUNGEN

Zur Anwendung einer ätiologischen Therapie sind keine großen Möglichkeiten vorhanden. Der geschilderten Konzeption entsprechend sollten Antihistaminika gewählt werden, die bekannten Antihistaminika hemmen aber den Histamineffekt auf den Magen nicht. Die Histamin-Desensibilisierung wurde zwar von mehreren Verfassern erprobt, die Ergebnisse sind aber nicht überzeugend. HERBERT [30, 31] hat damit im Zusammenhang auch darauf hingewiesen, daß hohe Dosen Magenblutungen verursachen können und daher als gefährlich gelten.

Mit viel mehr Zuversicht können die Lage auch diejenigen Verfasser nicht betrachten, die die primäre Rolle des Nervensystems verkehren. Die extremen Vertreter der kortikoviszeralen Konzeption drängen uns, die kompetentesten zerebralen Strukturen des Krankheitsprozesses zu erforschen und dann zu verrichten, wozunter sie die Zerstörung des der BRODMANNschen 24. kortikalen Area entsprechenden limbischen Lobus verstehen. FOLTZ [14] empfahl deshalb, daß die Operation BELL-ROTH 24 genannt werde. Bei unbehandelbar qualifiziertem Magen- und Duodenalgeschwür wurde sogar schon präfrontale Elektrokoagulation durchgeführt — ein Handeln, welches wir aufs schärfste verurteilen [8].

Ein therapeutischer Nihilismus ist keineswegs begründet. Laut der geschilderten Konzeption gewinnen Liegekur und Diät einen neuen Sinn. Die Schmerzen des Geschwürkranken hören nach eintägiger Bettruhe fast gesetzmäßig auf, und sollte das nicht der Fall sein, dann müssen wir unsere Diagnose revidieren; Stein, Pankreatitis und nicht zuletzt allergische Gastritis (Milch, Ei) können gleichfalls in Frage kommen.

Die Tierexperimente sprechen dafür, daß DCCA die Abwehrfähigkeit der Magen- und Duodenalschleimhaut gegenüber der gastrischen Sekretion auf irgendeine Weise steigert. Die mit DCCA ermittelten klinischen Beobachtungen sind nicht eindeutig, die Tierexperimente dürfen aber als vielversprechend betrachtet werden. Außerdem gibt es noch zahlreiche Medikamente, welche das Verhältnis der aggressiven und defensiven Faktoren günstig beeinflussen.

Die Therapie kann nicht vollkommen uniformisiert werden. Heutzutage kennen wir bereits mehrere Geschwürtypen, und mit kleinerer oder größerer Wahrscheinlichkeit vermögen wir auch die den einzelnen Typen entsprechenden wichtigsten pathogenen Faktoren zu bezeichnen. Das weitere wollen wir die bei den einzelnen Geschwürtypen zu berücksichtigenden besonderen Gesichtspunkte erläutern.

*Magengeschwür:* Bettruhe, Diät, Alkalien. Weder internistische, noch chirurgische Vagotomie sind indiziert, eine Ausnahme bilden vielleicht die chronisch hyperaciden Fälle.

*Duodenalgeschwür:* Anticholinergika.

*Akutes Geschwür:* Nach Behebung der Stresssituationen kommt es in der Regel rasch zur Heilung.

*Chronisches Geschwür: DOCA.*

Das Steroidgeschwür bedeutet eine tödliche Gefahr und muß deshalb rechtzeitig röntgenologisch entdeckt werden. Nach unseren Beobachtungen stellt sich — falls die Steroidtherapie rechtzeitig eingestellt wird — die Heilung rasch ein.

Die kausale Therapie des ZOLLINGER-ELLISONschen Syndroms ist die Entfernung des Adenoms bzw., falls dies auf Schwierigkeiten stößt, totale Gastrektomie.

*Seniles Riesengeschwür:* strengste Bettruhe und Diät (erdenkbar leichtverdaulichste Nahrung), DOCA.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Die Anwendung der zur Behandlung der Grundkrankheit empfohlenen Steroide scheint wegen der Ulkusdisposition gefährlich. Kumarinderivate verringern die Thrombusbildung und die Hämolyse und dienen demzufolge auch der Ulkusprävention. Das Bestehen einer gastrointestinalen Ulzeration

# DOPEGYT

TABLETTEN

(alpha-Methyldopa)

## Antihypertonikum

*Das Präparat hemmt durch kompetitiven Antagonismus die Synthese der im Zustandekommen der Hypertonie eine Rolle spielenden biogenen Amine.*

*Ein verlässliches Mittel gegen jede Form der Hypertonie, in erster Linie ist es aber zur Behandlung von seit längerer Zeit bestehenden, jeder sedativen Therapie trotzens mittelschweren Hypertonien geeignet.*

*Kann gut mit anderen Antihypertonika kombiniert werden.*

*Ein besonderer Vorteil des Präparates ist, dass es die Blutversorgung der Nieren und die Glomerulusfiltration nicht herabsetzt, deshalb ist es zur Behandlung von auch mit einer Erhöhung des Restnitrogens einhergehenden renalen Hypertonien besonders vorteilhaft.*



VEREINIGTE HEIL-  
UND NÄHRMITTELWERKE  
BUDAPEST · UNGARN

bildet aber die absolute Kontraindikation der Antikoagulantientherapie, da es selbst bei einem therapeutischen Prothrombin-Blutspiegel zu einer massiven Blutung kommen kann.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Nach dem Syntheseversuch des Autors beginnt der Krankheitsprozeß des peptischen Geschwürs mit dem sich in der Magen- oder Duodenumschleimhaut abspielenden herdförmigen Freiwerden von Histamin. Letzteres ist die Folge der Traumatisierung durch Nahrung. Auf Wirkung von Histamin steigt die Kapillarpermeabilität an und der Widerstand der ödematösen Schleimhaut gegenüber der gastrischen Sekretion vermindert sich. Dies hat die Entstehung eines winzigen Geschwürs, des »Geschwürkeims« zur Folge. Die Initiationsläsion steht unter neuroendokriner Kontrolle. Die Ulzeration vermag das Zentralnervensystem durch den N. vagus und die Nebennierenrinde mittels Glyko- und Mineralokortikoidsekretion gleichfalls zu fördern und zu hemmen. Das Gleichgewicht der aggressiven und defensiven Faktoren kann in ulzerogener Richtung auf mehrere Weisen umkippen. Dementsprechend gibt es mehrere Typen des peptischen Geschwürs.

#### LITERATUR

1. ASCHOFF, L.: Med. Klin. 24, 1865 (1928).
2. AVERY JONES, F., GUMMER, J. W. P.: Clinical Gastroenterology. Blackwell, Oxford, 1960.
3. BALÓ, J.: A részletes karbonetan tankönyve. Medicina, Budapest, 1961.
4. BASIAN, H., ZEIFER, H. D.: Ann. Surg. 152, 885 (1960).
5. BYKOW, K. M., KURZIN, I. T.: A fekélybetegség keletkezésének kortiko-viscerális elmélete. Egészségügyi Kiadó, Budapest, 1951.
6. BRADY, J. V.: Sci. Amer. 199, 95 (1958).
7. BRADY, J. V., PORTER, R. W., CONRAD, D. G., MASON, J. W.: J. exp. anal. Behav. 1, 1 (1958).
8. BUCAILLE, M.: Acta gastroent. belg. 20, 506 (1957).
9. BYKOW, K. M., KURZIN, L. T.: Kortiko-viszerale Pathogenese der Ulkuskrankheit. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1954.
10. CLARKE, A. M., GLEN, A. I. M., ILLINGWORTH, CH.: Lancet 1, 1360 (1964).
11. CUSHING, H.: Surg. Gynec. Obstet. 55, 1 (1932).
12. EPPINGER, H., KAUNITZ, H., POPPER, H.: Die seröse Entzündung. Springer, Wien, 1935.
13. EPPINGER, H., LEUCHTENBERGER, R.: Z. ges. exp. Med. 85, 598 (1932).
14. FOLTZ, E. L.: J. Amer. med. Ass. 187, 413 (1964).
15. FRENCH, J. D., PORTER, R. W., CAVANAUGH, E. B., LONGMIRE, R. L.: Psychosom. Med. 19, 209 (1957).

16. GLIEDMAN, M. L., GIRARDET, R., KARLSON, K. E.: Surgery 58, 638 (1965).
17. GREGORY, R. A., TRACY, H. J., FRENCH, J. M., SIRCUS, W.: Lancet, 1, 1045 (1960).
18. HÁMORI, A.: Z. klin. Med. 142, 406 (1943).
19. HÁMORI, A., NEMES, T., HAL, T.: Orv. Hetil. 108, 1938 (1967).
20. HÁMORI, A., NEMES, T., HAL, T.: Recent Advances in Gastroenterology. Tokyo II, 122 (1967).
21. HÁMORI, A., NEMES, T., ILLYÉS, T.: Excerpta med. Int. Congress Series 51, 259 (1962).
22. HÁMORI, A., NEMES, T., ILLYÉS, T.: Magy. Belorv. Arch. 17, 370 (1964).
23. HÁMORI, A., OLÁH, F.: Orv. Hetil. 91, 1455 (1950).
24. HÁMORI, A., OLÁH, F.: Lancet 1, 586 (1951).
25. HÁMORI, A., SCOSSA, K., HETÉNYI, G.: Acta med. Acad. Sci. hung. 1, 120 (1950).
26. HÁMORI, A., SCOSSA, K., HETÉNYI, G.: Magy. Belorv. Arch. 4, 102 (1951).
27. HÁMORI, A., SCOSSA, K., HETÉNYI, G.: Acta med. Acad. Sci. hung. 10, 375 (1957).
28. HÁMORI, A., SCOSSA, K., HETÉNYI, G.: MTA. Biol. Orv. Tud. Oszt. Közl. 9, 99 (1958).
29. HAY, L. J., VARCO, R. L., CODE, C. F., WANGENSTEEN, O. H.: Surg. Gynec. Obstet. 75, 170 (1942).
30. HETÉNYI, G.: A fekélybetegség időszéri kérdései. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1954.
31. HETÉNYI, G.: Aktuelle Fragen der Geschwürkrankheit. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1958.
32. HETÉNYI, G., MAGYAR, I.: Orv. Lapja. 2, 529 (1946).
33. JANCsó, N.: Speicherung. Akadémiai Kiadó, Budapest 1955.
34. JÁVOR, T., VARRó, V.: Kisér. Orvostud. 9, 289 (1957).
35. JÁVOR, T., VARRó, V.: Gastroenterology 32, 119 (1957).
36. LEHOCZKY, D., BALÁZS, M., KARDOS, É., PREKOPF, L.: Orv. Hetil. 102, 2520 (1961).
37. MALHOTRA, S. L., SAIGAL, O. N., MODY, G. D.: Brit. med. J. 1, 1220 (1965).
38. MÁTÉ, K., FRIED, L.: Orv. Hetil. 105, 1114 (1964).
39. MOYNIHAN, B.: Brit. med. J. 2, 1021 (1928).
40. MYHRE, E.: Arch. Path. 70, 476 (1960).
41. NICOLOFF, D. M., PETER, E. T., LEONARD, A. S., WANGENSTEEN, O. H.: J. A. M. A. 191, 383 (1965).
42. PORTER, R. W., BRADY, J. V., CONRAD, D., MASON, J. W., GALAMBOS, R., RIOCH, D. M.: Psychosom. Med. 20, 379 (1958).
43. RISS, S. M., RISS, J. S.: Magy. Belorv. Arch. 18, 171 (1965).
44. ROKITANSKY, K.: zit. 30.
45. SELYE, J.: Életünk és a stress. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1964.
46. SILEN, W., EISEMAN, B.: Surgery 46, 38 (1959).
47. STATE, D.: J. Amer. med. Ass. 187, 410 (1964).
48. SPERANSKI, A. D.: Nerventrophik in der Theorie und Praxis der Medizin. Allunionsinstitut für Experimentelle Medizin, 1936.
49. VAINSTEIN, S. G.: Dissertation, Ufa, 1966.
50. VARRó, V.: Gastroenterologia. Medicina, Budapest, 1964.
51. ZOLLINGER, R. M., ELLIOT, D. W., ENDAHL, G. L., GRANT, G. N., GOSWITZ, J. T., TAFT, D. A.: Ann. Surg. 156, 570 (1962).
52. ZOLLINGER, R. M., ELLISON, E. H.: Ann. Surg. 142, 709 (1955).