

Die diffuse Gastropathie und Gastritis – ein Haupt- oder Nebebefund für die Todesursache?

H. Althoff

Abteilung Rechtsmedizin der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, Neuklinikum Pauwelstraße, D-5100 Aachen, Bundesrepublik Deutschland

Diffuse Gastropathy and Gastritis – the Major or Secondary Findings Concerning the Cause of Death?

Summary. On the basis of the autopsy results in three cases, extensive pathomorphological changes were demonstrated in the stomach, such as Ménétrier's disease and diffuse superficial gastritis. For these cases of sudden death, no cause could be found that could be verified by morphological or toxicological means. Analogous to clinical experience on the protein deficiency syndrome and food allergies and based on the knowledge that the intestinal tract also represents an immune organ, as well as the finding of diffuse changes in the gastric mucosa ideas have been developed regarding hypersensitive immunological reactions which might have not only local but also systemic effects comparable with anaphylactic reactions of different origins. Diffuse gastropathy or gastritis should not simply be assessed as a secondary finding. If other explanations are lacking and there are indications of intensive cellular immune reactions, the possibility arises of reconstructing lethal pathophysiological mechanisms.

Key words: Ménétrier's disease – Gastritis – Food allergy – Anaphylactic reaction

Zusammenfassung. An drei Obduktionsfällen werden ausgedehnte pathomorphologische Magenveränderungen im Sinne eines M. Ménétrier bzw. einer diffusen Oberflächengastritis vorgestellt. Für den akut eingetretenen Tod fand sich jeweils keine morphologisch und toxikologisch begründbare Ursache. Analog zu klinischen Erfahrungen über Eiweißverlustsyndrome bzw. Nahrungsmittelallergien und aus der Kenntnis, daß auch der Magen-Darm-Trakt als Immunorgan zu verstehen ist, werden wegen der morphologisch festgestellten diffusen Magenschleimhautveränderungen Vorstellungen über Überempfindlichkeitsreaktionen entwickelt, die nicht nur lokale,

sondern systemische Auswirkungen wie bei anaphylaktoiden Reaktionen anderer Genese gehabt haben können.

Eine diffus ausgeprägte Gastropathie bzw. Gastritis sollte nicht nur als Nebenbefund eingeschätzt werden. Fehlen andere Erklärungen und ergeben sich Hinweise für intensive zelluläre Immunreaktionen, eröffnen sich dadurch Möglichkeiten, letztlich tödliche pathophysiologische Funktionsabläufe zu rekonstruieren.

Schlüsselwörter: Gastritis – Morbus Ménétrier – Nahrungsmittelallergie – Anaphylaktische Reaktion

Einleitung

Die Aufgabe, durch Obduktion und nachgehende histologische Untersuchungen eine Todesursache festzustellen, kann sich nicht ausschließlich auf objektivierbare pathomorphologische Veränderungen stützen; vielfach besteht die zwingende Notwendigkeit, nachgewiesene Veränderungen im Sinne einer funktionellen Pathomorphologie zu interpretieren und somit pathophysiologische Überlegungen über die kausale und formale Pathogenese des Todeseintritts anzustellen.

Trotz entsprechender langjähriger Erfahrungen und trotz Einsatzes aller heute zur Verfügung stehenden Untersuchungsmöglichkeiten, gibt es Todesfälle, die aus retrospektiver Sicht nicht hinreichend oder nur unbefriedigend zu klären sind, z.B.

- a) wenn ein rein funktionelles Herz-Kreislaufversagen ohne pathomorphologische Grundlage zum Tode führt, etwa im Rahmen anaphylaktoider Reaktionen,
- b) wenn pathomorphologische Organveränderungen einen zu geringen Ausprägungsgrad aufweisen, um daraus eine Todesursache zu begründen,
- c) wenn ausschließlich Organe bzw. Organsysteme pathomorphologisch verändert sind, bei denen gemäß eigener Erfahrungen und/oder nach allgemeinem Wissensstand Zweifel aufkommen, ob sie ursächlich oder teilursächlich eine Bedeutung für das Todesgeschehen gehabt haben.

Diese letztere Problematik soll an drei Todesfällen vorgestellt werden, mit dem Ziel der gegenseitigen Information und Erfahrungsbereicherung.

Kasuistik

Fall 1

Eine 41 Jahre alte Frau (Sektionsnummer 253/82) soll nicht ernstlich krank gewesen sein. Am Tage vor dem Tode klagte sie über vorübergehendes Unwohlsein, am Todestag über Übelkeit sowie Schmerzen in der linken Körperseite. Nach Einsetzen einer röchelnden Atmung kam es zum plötzlichen Bewußtseinsverlust. Ein gerufener Arzt konnte trotz Wiederbelebungsmaßnahmen nur noch den eingetretenen Tod feststellen.

Autoptisch wurden neben Zeichen einer finalen Blutstauung sowie eines herdförmigen alveolären Lungenödems nur unwesentliche Nebenbefunde, u. a. eine Arteria lusoria, festge-

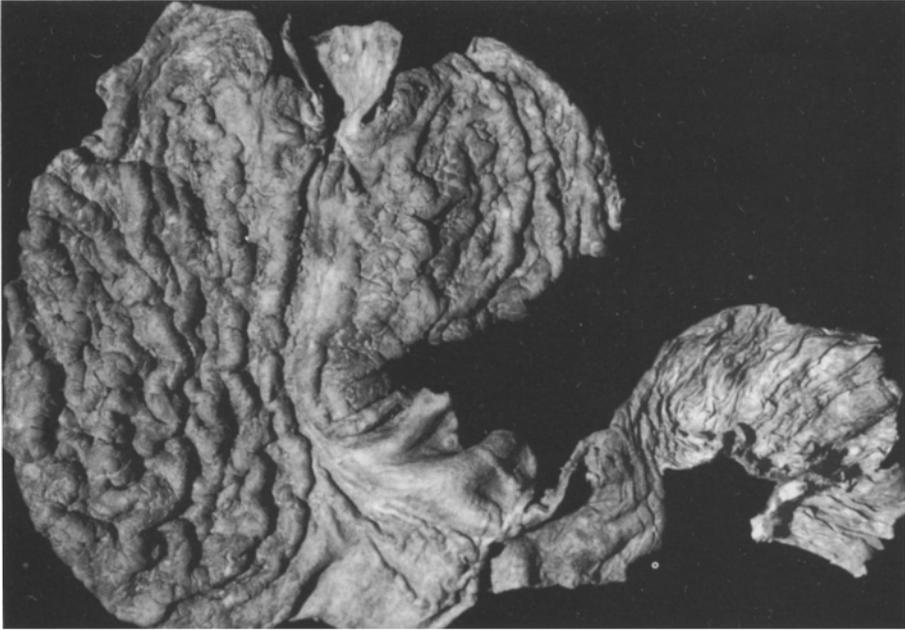


Abb. 1. Riesenfaltengastropathie (Morbus Ménétrier) (S.-Nr. 253/82)

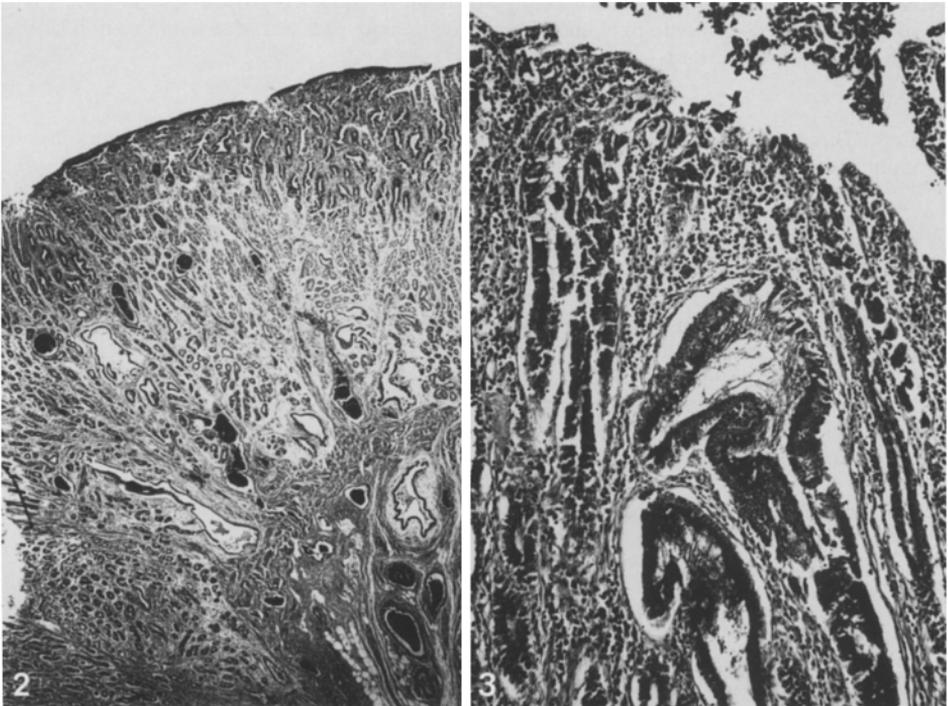


Abb. 2, 3. Morbus Ménétrier: Hyperplasie der Mucosa, Elongation der Foveolae, zystisch dilatierte hyperplastische Drüsenkomplexe teils hernienartig bis zur Submucosa reichend, diffuse entzündliche Begleitinfiltration (S.-Nr. 253/82 – PAS-Reaktion)

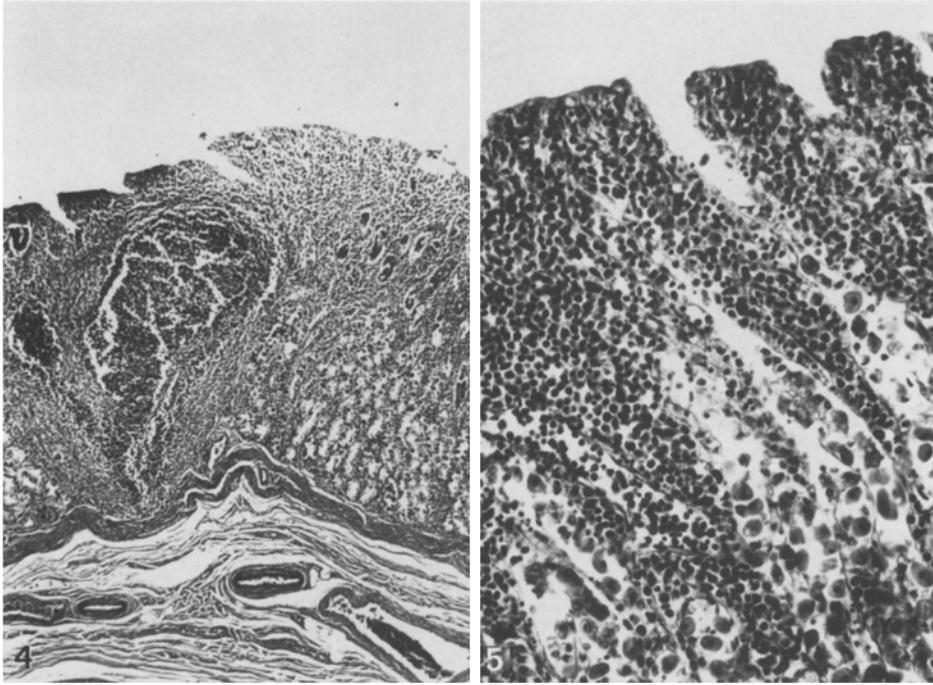


Abb. 4, 5. Massive diffuse Oberflächengastritis mit starker Vergrößerung und Zellaktivierung der Mucosa-Lymphfollikel und überwiegend mononukleärer Mucosainfiltration (S.-Nr. 468/81 – PAS-Reaktion)

stellt. Das lymphatische System wies sehr viele transformierte, d. h. offenbar sensibilisierte immunkompetente Lymphozyten auf.

Besonders eindrucksvoll waren makroskopische und mikroskopische Magenschleimhautveränderungen: exzessive Verdickung, monströse Verbreiterung und Rötung der Schleimhautfalten sowie dichte Schleimbeläge über der Schleimhaut des ganzen Magens (Abb. 1). Im anschließenden Dünn- und Dickdarm fanden sich keine Besonderheiten.

Histologisch bestand eine ausgesprochen starke Hyperplasie der ganzen Magenmucosa, die Foveolae erschienen elongiert, reichten bis an die Muscularis mucosae und waren besonders cardianah cystisch dilatiert und geschlängelt. Die Muscularis mucosae zeigte eine strahlenförmige Aufsplitterung, einige glatte Muskelfaserbündel reichten bis zur Oberfläche der Mucosa. Vereinzelt wurden auch hernienartige Ausstülpungen der cystisch dilatierten und hyperplastischen foveolären Komplexe durch die Muscularis mucosae in die angrenzende Submucosa beobachtet. Außerdem bestand eine sehr ausgeprägte diffuse Oberflächengastritis.

Nach diesen Befunden ist von einer sog. Riesenfaltengastropathie im Sinne des Morbus Ménétrier auszugehen (Abb. 2 und 3).

Fall 2

Eine 22 Jahre alt gewordene Frau (Sektions-Nr. 468/81) hatte am Vorabend ihres Todes über Magenschmerzen geklagt und deshalb nur Tee getrunken. Nach der Anamnese soll sie im übrigen gesund gewesen sein. Am Abend des Todestages befand sie sich mit Freunden auf einer Rollschuhbahn. Nach einigen Runden stürzte sie ohne äußeren Anlaß. Sie gab an, nicht mehr richtig atmen und sehen zu können. Wenige Minuten danach verlor sie das Bewußtsein.

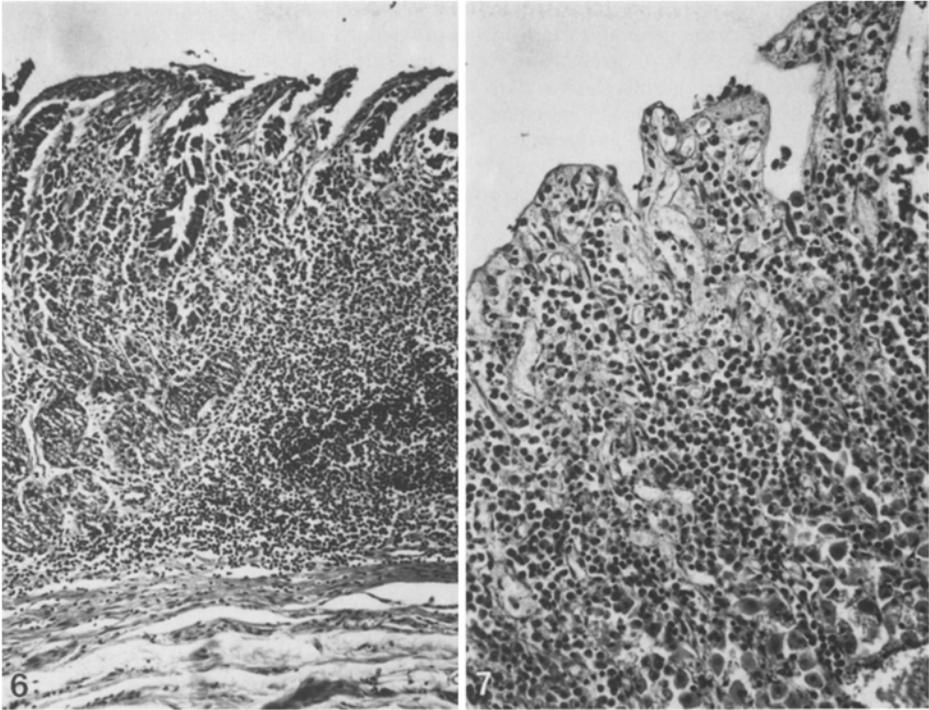


Abb. 6, 7. Ausgeprägte Oberflächengastritis mit dichter mononukleärer Infiltration und starker zellulärer Aktivierung solitärer Lymphfollikel in der Mucosa (S.-Nr. 497/85 – PAS-Reaktion)

Eine zufällig anwesende Ärztin stellte den eingetretenen Tod fest. Sofort durchgeführte Wiederbelebungsmaßnahmen blieben erfolglos.

Autoptisch ergaben sich keine Hinweise für ein traumatisches Geschehen. Toxikologisch konnte eine Intoxikation ausgeschlossen werden. Pathomorphologisch waren neben einer sehr starken auch peripheren Blutstauung ein beginnendes Hirnödem, ein ausgeprägtes interstitielles und alveoläres Lungenödem, ferner ein Status menstruationis und ein Zustand nach abgelaufener Pyelonephritis nachweisbar.

Daneben imponierte makroskopisch eine Verbreiterung, Verdickung und Rötung der ganzen Magenschleimhaut, die histologisch das Bild einer diffusen intensiven Oberflächengastritis aufwies (Abb. 4 und 5). Die ortsständigen Lymphfollikel waren deutlich vergrößert, sehr zellreich und zeigten Zellemigrationstendenz. Die dichte diffuse Infiltration der Magenmucosa bestand überwiegend aus undifferenzierten mononukleären Zellen, die mit transformierten Lymphozyten vergleichbar sind. Eine foveoläre oder glanduläre Hyperplasie bzw. erosiv bedingte Blutungen in den Magen-Darm-Kanal lagen nicht vor.

Fall 3

Ein 20 Jahre alt gewordener Mann ohne jede Krankheitsvorgeschichte besuchte mit seiner Freundin eine Discothek. Er trank nachweislich keinen Alkohol während des mehrstündigen Discothekbesuches, er tanzte mehrmals und äußerte keine auffälligen Beschwerden. Als er an einem Zigarettenautomaten stand, beobachtete die Freundin, wie er plötzlich umfiel und das Bewußtsein verlor. Ein kurz danach eintreffender Notarzt konnte nur noch den eingetretenen Tod feststellen (Sektions-Nr. 497/85).

Toxikologisch konnte eine Intoxikation ausgeschlossen werden. Autopisch ergaben sich Hinweise für eine finale generalisierte Blutstauung, jedoch ohne Hinweise einer peripheren Mikroembolisation. Viele Organe wiesen eine interstitielle Ödematisierung auf. An den Bronchien konnte eine geringe leukozytäre Infiltration mit stark vermehrter Schleimsekretion, jedoch ohne Obstruktions-Phänomene nachgewiesen werden.

Am Magen fand sich eine ausgeprägte Oberflächengastritis bei sehr starker Ektasie und Hyperämie der Schleimhautgefäße. Vereinzelt akute Erosionen waren im Bereich trichterförmiger Abknickungen der Magenmucosa vorhanden. Eine foveoläre oder glanduläre Hyperplasie ließ sich nicht verifizieren, obwohl sehr prominente Faltenaufwerfungen als echte Schleimhauthyperplasien verdächtig waren. Die ortsständigen Lymphfollikel waren sehr zahlreich und zellreich, mit Transformationstendenz der Lymphozyten, ähnlich wie im gesamten übrigen lymphatischen System (Abb. 6 und 7).

Diskussion

Zu Fall 1

Die Riesenfaltengastropathie, auch als Morbus Ménétrier bezeichnet, gehört in den Formenkreis der echten Hyperplasien der Magenmucosa, die gelegentlich kanzeromatös entarten soll (Nagayo 1986).

Nach heutiger Definition rechtfertigt die neben den hyperplastischen Mucosaveränderungen zu beobachtende Oberflächengastritis nicht mehr die Bezeichnung „hypertrophische Gastritis“ (Mitschke 1986)¹.

Als pathophysiologische Auswirkungen kennt man ein durch verstärkte Schleimsekretion bedingtes allgemeines Eiweißverlust-Syndrom, ferner wird in umgekehrter Richtung eine sogenannte Undichte des Oberflächenepithels diskutiert, die einen gesteigerten Durchtritt von Nahrungsantigenen ermöglicht (Cottier 1980).

Prinzipiell muß neben immunologischen Reaktionsabläufen auch an die Mitwirkung vasoaktiver Peptidhormone gedacht werden, die bei derartigen exzessiven Mucosahyperplasien vermehrt gebildet werden können. Bislang schreibt man diesen nur eine lokale parakrine Funktion und unter physiologischen Bedingungen kaum eine generalisierte systemische Wirkung zu. Eine Vermehrung sogenannter heller oder fraglich endokriner Zellen (Mitschke 1977) konnte im vorliegenden Fall nicht nachgewiesen werden.

Zu Fall 2

Unstreitig ist nach den histologischen Befunden, insbesondere den ungewöhnlichen dichten Infiltraten der Magenmucosa ein schon länger dauernder Krankheitsprozeß. Worauf dieser ätiologisch zurückzuführen ist, bzw. die Frage nach pathophysiologischen Auswirkungen soll später diskutiert werden. Sicher läßt sich ein generalisiertes Lymphom, wie es zunächst den Anschein haben könnte, nicht diskutieren. Die überwiegend lympho-plasmazellulären Infiltrate erinnern an Zellsensibilisierungen und Transformationen aus dem Formenkreis der Lymphozyten, wie man sie bei immunologischen Reaktionen gelegentlich beim sogenannten Pseudolymphom kennt.

¹ Herrn Prof. Dr. H. Mitschke, Saarbrücken, sei für persönliche Informationen gedankt

Wegen der Perakuität des Todeseintritts und der feststellbaren Zeichen einer finalen peripheren Stauungshyperämie empfindet man zunächst Schwierigkeiten, innere Zusammenhänge zu sehen.

Zu Fall 3

Auch in diesem Fall ist mit dem Nachweis einer diffusen Oberflächengastritis kein plausibles korrelierendes morphologisches Substrat festgestellt worden, das pathophysiologisch gesehen eine akute Herzkreislaufinsuffizienz ausreichend erklärt. Analog zu den beiden anderen Fällen müßte allerdings überlegt werden, ob möglicherweise über die entzündlich veränderte Magenschleimhaut vermehrt Antigene aufgenommen bzw. vasoaktive Substanzen freigesetzt wurden. Bestimmte nachgewiesene Reaktionen im Bereich der Bronchien, nämlich eine sehr starke Hypersekretionstendenz sowie eine lockere leukozytäre und plasmazelluläre Schleimhautinfiltration könnte im Sinne einer Immunantwort auf Antigenzufuhr sprechen.

Wegen dieser morphologisch vergleichbaren Todesfälle muß ergänzend auf folgende Erkenntnisse der Gastroenterologie und Allergieforschung hingewiesen werden.

Der Verdauungstrakt hat anatomisch und physiologisch gesehen nicht nur Aufgaben der Verdauung, sondern ist auch als Immunorgan zu verstehen. Viele mit der Nahrung zugeführte Antigene müssen an einer Invasion in den Organismus gehindert werden. Für diese protektiven Eigenschaften – generell auch als Mucosablock definiert – bildet das darmassoziierte lymphatische Gewebe die entscheidende Grundlage für eine adäquate Immunfunktion (Pabst 1984). Der im allgemeinen reich ausgestattete "lokale Immunapparat" besteht aus vielen Solitär-follikeln in der Mucosa, den Peyer'schen Plaques, den mesenterialen Lymphknoten sowie aus zahlreichen, in der Lamina propria mucosae gelegenen B- und T-Lymphozyten, ferner Mastzellen, Makrophagen, Plasmazellen, Granulozyten und Lymphozyten (Börsch 1984). Es soll zahlreiche spezielle Wanderungswege von immunkompetenten Lymphoblasten zwischen den verschiedenen Regionen geben.

Für viele Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, aber auch für systemische Krankheitssymptome diskutiert man als Ursache Immunmechanismen.

Nach intestinaler Absorption von potentiellen Antigenen können Immunreaktionen gemäß klinischer Erfahrungen unterschiedlich geprägt sein. Am häufigsten beobachtet man Symptome am Schockorgan Haut. Es folgen der Häufigkeit nach solche am Atem- sowie Magen-Darm-Trakt und des Kreislaufsystems (Fahrländer 1983, Hofer und Wüthrich 1984).

Nahrungsmittelallergene können somit nicht nur lokal, sondern nach Resorption auch hämatogen wirksam werden (Wüthrich 1985, 1986). Die immunologischen Reaktionstypen verlaufen antikörper-vermittelt oder T-zell-vermittelt. Schwierigkeiten der retrospektiven Deutung ergeben sich in der Abgrenzung zwischen toxischen, metabolischen, darmenzymatischen, pseudoallergischen oder allergischen Reaktionen.

Nahrungsmittelallergien kommen bei jüngeren Menschen häufiger vor. Häufigste Auslöser sind bestimmte Gewürz-, Gemüse- und Obstsorten sowie

tierische Eiweiße. Auch der hohe Histamingehalt und Additiva in Nahrungsmitteln, wie Farbstoffe und Konservierungsmittel, ferner Rückstände von Antibiotika und Pestiziden sowie Schimmelpilze können Immunreaktionen auslösen.

Unter endoskopischer Kontrolle hat man feststellen können, daß bei Allergieprovokationen lokal z. B. im Magen und Dünndarm akute Entzündungsformen bis zu Ulcerationen ausgelöst werden können (Reimann et al. 1984). Die klinisch beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen sprechen dafür, daß die übliche angemessene Immunantwort durch wirksame Immuneffektormechanismen, die sowohl die lokale Immunität, wie auch eine systemische Toleranz besorgen, unvollständig ist. Dies kann mit der Häufigkeit, den chemischen Eigenschaften und der Dosierung der Antigene sowie mit dem Fehlen entsprechender Adjuvantien zusammenhängen. Viele der klinischen Erfahrungen lassen sich auf die von uns demonstrierten drei Todesfälle übertragen. Aus der Vorgeschichte der beiden ersten Fälle ist allerdings nur eine kurzfristige Magen-Darm-Symptomatik bekannt geworden. Die überreiche Ausstattung schleimhautassozierten lymphatischen Gewebes sowie die dichte Mucosainfiltration durch offensichtlich sensibilisierte bzw. transformierte Lymphozyten könnte für häufige zurückliegende zelluläre Immunreaktionen sprechen, wobei aus Zellzahl und Zellart allerdings nicht die Qualität und Effizienz einer Immunantwort abgelesen werden kann. Im dritten Fall weisen gleichsinnige Veränderungen im Respirationstrakt auf bereits systemische Reaktionsabläufe hin.

Da bei Nahrungsmittelallergien auch Kollapsneigung und anaphylaktische Reaktionen beobachtet wurden, meist kombiniert mit anderen Symptomen, entsteht die Überlegung, ob ein akuter Todeseintritt so erklärbar wird. Über tödliche Verlaufsformen bei Nahrungsmittelallergien wird bisher in der einschlägigen Literatur nichts berichtet. Analog zu anderen uns bekannten allergischen Reaktionen mit tödlichem Ausgang ist eine solche Überlegung allerdings nicht abwegig. Diese Vorstellung unterstreicht die Wichtigkeit entsprechender autoptischer Feststellungen, insbesondere von sogenannten allergischen Begleitreaktionen etwa im Respirationstrakt und in peripheren Gefäßregionen. Es ergibt sich aber auch die Notwendigkeit des Sammelns entsprechender Erfahrungen bzw. der Erweiterung gängiger Untersuchungsmethoden etwa durch den Einsatz der Immunhistochemie.

Als Resümee ergibt sich, daß diffus ausgeprägte "entzündliche" Veränderungen der Magenschleimhaut, insbesondere bei Fehlen anderer schwerwiegender pathomorphologischer Organveränderungen nicht nur als Nebenfunde interpretiert werden sollten. Sie bieten zumindest pathophysiologisch Ansatzpunkte zur Erklärung der Todesursache.

Literatur

- Bienenstock J (1984) Das Netz von Immuneffektorzellen im Magen-Darm-Trakt. *Allergologie* 7: 252–257
 Börsch G (1984) Der Gastrointestinaltrakt als Immunorgan: das darmassozierte Immunsystem. *Klin Wochenschr* 62: 699–709
 Cottier H (1980) *Pathogenese*, Bd 1. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 680–686

- Fahländer H (1983) Die Pathophysiologie der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel. *Allergologie* 6:169–176
- Hofer Th, Wüthrich B (1985) Nahrungsmittelallergien. II. Häufigkeit der Organmanifestationen und der allergieauslösenden Nahrungsmittel. *Schweiz Med Wochenschr* 115:1437–1442
- Mitschke H (1977) Funktionelle Pathomorphologie des gastrointestinalen endokrinen Zellsystems. Fischer, Stuttgart New York
- Nagayo T (1986) Histogenesis and Precursors of Human gastric cancer. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Pabst R (1984) Der Verdauungstrakt als Immunorgan – anatomische und physiologische Grundlagen. *Allergologie* 7:246–252
- Reimann HJ, Oultsch B, Schmidt U (1984) Klinische Manifestation der Nahrungsmittelallergie im Gastrointestinaltrakt – Allergenprovokation unter endoskopischer Kontrolle. *Allergologie* 7:291–294
- Reimann HJ, Lewin J, Schmidt U (1984) Klinische Manifestation der Nahrungsmittelallergie außerhalb des Gastrointestinaltraktes. *Allergologie* 7:295–299
- Wüthrich B (1985) Nahrungsmittelallergien. I. Zur Pathogenese, Klinik und Diagnostik. *Schweiz Med Wochenschr* 115:1428–1436
- Wüthrich B (1986) Nahrungsmittelallergien. *Internist* 27:362–371

Eingegangen am 10.11.1986