

Zur Pathogenese stressbedingter Magenulcera*

Morphologische und pathophysiologische Untersuchungen an Ratten in Zwangshaltung

H. J. KLEIN, TH. GHEORGHIU, G. HÜBNER und M. EDER

Pathologisches Institut (damaliger Direktor: Prof. Dr. M. Eder) und Medizinische Klinik
(Direktor: Prof. Dr. R. Gross) der Universität Köln

Eingegangen am 17. November 1970

Mechanisms of Stress-Induced Ulcerations in the Stomach of Restrained Rats

A Morphological and Functional Analysis

Summary. Gastric secretion and the development of gastric lesions were studied in the rat under total restraint. Three phases can be distinguished: The first one lasts about 3 hours and is characterised by functional vascular disturbances in the deeper layers of the gastric wall, especially by a constriction of the arterioli in the submucosa. It follows a second phase with trophic alteration of the mucosa by hypoxia and stasis in the capillaries of the mucosa itself. At this time (about 5 hours after beginning of the experiment) moderate amounts of gastric juice with a high concentration of hydrochloric acid are secreted. Its action on the altered mucosa is intensified by the contraction of the gastric wall, which guarantees a close contact of the stagnant acid juice with the mucous membrane. About one hour after the peak of acid secretion, in a third phase, irreversible changes in form of erosions and ulcerations of the gastric mucosa can be observed.

Zusammenfassung. Aufgrund funktioneller, licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchungen an 49 Ratten in Zwangshaltung läßt sich ein differenziertes Konzept zum lokalen Entstehungsmechanismus stressbedingter Magenulcera ableiten. Die erste Phase erstreckt sich über die ersten 3 Std und läßt funktionelle Veränderungen insbesondere an den Gefäßen der tieferen Wandschichten des Magens erkennen. Die daraus resultierende Zirkulationsstörung in der Schleimhaut selbst führt in einer weiteren Phase zur Entwicklung einer Hypoxie mit trophischen Gewebeschäden. Der in dieser zweiten Phase unter cholinergischem Einfluß sezernierte hochkonzentrierte hyperacide stagnierende Magensaft wird durch eine gleichzeitige hochgradige Kontraktion der Magenwand in innigen Kontakt mit der Magenschleimhaut gebracht und verursacht etwa eine Stunde nach Überschreitung der Gipfelsekretion in der dritten, läsionellen Phase die organischen Schädigungen in Form von Erosionen und Ulcera.

Magenschleimhautläsionen bei chronischem Stress sind relativ häufig; ihre Entstehung konnte sowohl beim Menschen beobachtet (Wolf u. Wolff, 1943, 1951), als auch beim Versuchstier (Bonfils, 1964; Bonfils u. Mitarb., 1957, 1959a, 1959b, 1959c; Brodie u. Hanson, 1960; Goldman u. Rosoff, 1968; Hanson, 1963; Menguy, 1960; Robert u. Mitarb., 1966; Rossi u. Mitarb., 1956; Singh u. Mitarb., 1967; Wilson, 1964) experimentell untersucht werden. Einige Autoren machen eine Hyperämie der Schleimhaut (Bonfils u. Mitarb., 1959c; Menguy, 1960; Rudick u. Mitarb., 1967), andere eine Ischämie (Goldman u. Rosoff, 1968; Rudick u.

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und technischer Hilfe von Frl. I. Huismans, Frl. B. Grohs und Fr. M. Peters.

Mitarb., 1967; Smith, 1967; Smith u. Mitarb., 1964) für die auftretenden Veränderungen verantwortlich. Auch eine über eine Histaminfreisetzung bewirkte Mastzelldegranulierung (Guth u. Hall, 1966; Räsänen, 1967; Singh u. Mitarb., 1967) und die Einwirkung eines hyperaciden Magensaftes auf die Schleimhautoberfläche (Bonfils u. Mitarb., 1959b; Brodie u. Mitarb., 1962; Goldman u. Rosoff, 1968; Leonhard u. Mitarb., 1967; Singh u. Mitarb., 1967) werden diskutiert. Diese Auffassung wird von anderen Untersuchern bestritten, die entweder keine wesentliche Änderung (Bonfils u. Mitarb., 1958) oder aber eine Einschränkung (Brooks u. Mitarb., 1963; Menguy, 1960) der Magensekretion bei akuten Stresssituationen beobachtet haben.

Bei Ratten führt eine mehrstündige Fesselung zu Erosionen und Ulcerationen der Magenschleimhaut (Bonfils u. Mitarb., 1959a, 1959c; Brodie u. Hanson, 1960; Rossi u. Mitarb., 1956). Wegen der Kürze der Entstehungszeit und den definierten Bedingungen erscheint dieses Modell zum Studium pathogenetischer Faktoren der Erosions- bzw. Ulcusentstehung unter Stressbedingungen besonders geeignet. In den eigenen morphologischen und pathophysiologischen Untersuchungen wird deshalb versucht, die zeitliche Reihenfolge der Faktoren zu analysieren, die für die Entstehung der Magenschleimhautveränderungen wesentlich sind. Unter Berücksichtigung bereits bekannter pathophysiologischer Zusammenhänge der Stressreaktion (Shay, 1954; Bonfils, 1964; u.a.) läßt sich hieraus ein pathogenetisches Konzept der Entstehung stressinduzierter Magenschleimhautveränderungen als Grundlage weiterer Untersuchungen ableiten.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 49 ca. 200 g schweren männlichen Wistar-Ratten durchgeführt. Nach einer 2wöchigen Adaptationsperiode, während die Tiere sich unter konstanten Klimabedingungen befanden und mit Brovo-Standardfutter und Wasser ad libitum ernährt waren, wurden 3 Tiergruppen gebildet. Es wurde nach folgenden Versuchsanordnungen vorgegangen:

1. 30 Ratten wurden nach 12- bis 16stündiger Nahrungskarenz mit Nembutal (0,20 ml/Tier) oder Äther leicht anaesthetisiert und dann völlig immobilisiert, indem die vier Extremitäten paarweise durch Heftpflasterstreifen miteinander verbunden und der Körper einschließlich des Kopfes mit einem stabilen Gipsmantel versehen wurden. Die Ratten wurden horizontal gehalten, der Schwanz zusätzlich befestigt (Abb. 1). Gewichtskontrolle bei Beginn und nach Abschluß des Versuches. Die Tiere wurden nach 1-, 2-, 3-, 6-, 7- oder 25stündiger Immobilisation getötet, die Mägen in situ inspiert, dann herausgenommen, entlang der Kurvatur aufgeschnitten, mit Nadeln auf einem Karton aufgespannt und photographiert. Frische, direkt an Schleimhautläsionen angrenzende Gewebstücke wurden in 5%igem kaltem neutralem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet, mit HE gefärbt bzw. mit PAS histochemisch untersucht. Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden entsprechende Magenstückchen in 6,25%iger gepufferter Glutaraldehydlösung (Sörensen-Puffer pH 7,2) für 1—2 Std fixiert, anschließend Wässerung in 0,2 M Rohrzuckerlösung für mehr als 16 Std. Nachfixierung in 1%iger gepufferter Osmiumsäurelösung (2 Std), Einbettung in Epon 812 bzw. Araldit. Von diesem Material wurden 1 μ dicke Semidünnschnitte angefertigt und entweder mit Azur II-Lösung (Richardson u. Mitarb., 1960) gefärbt oder einer kombinierten Azur II/PAS/Färbung unterzogen. Ultradünnschnitte wurden entweder mit Bleilösung nach Karnovsky A (1961) oder mit Uranylacetat + Bleifärbung wie oben kontrastiert und anschließend mit einem Siemens-Elmiskop I A-Elektronenmikroskop untersucht.

2. Bei 9 Ratten wurde in Anlehnung an Bonfils u. Mitarb. (1958) eine Duodenalfistel angelegt, ein Polyvinylschlauch bis zum Pylorus hochgeschoben und hier mit einem Seidenfaden

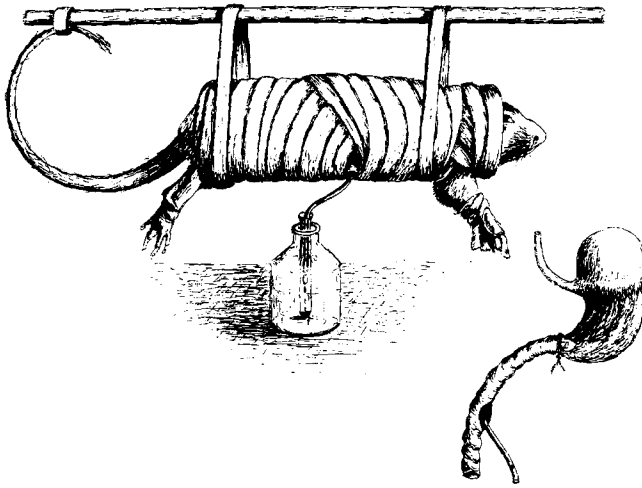


Abb. 1. Modellordnung für Zwangshaltung der Ratte mit Detaildarstellung der Magensaftableitung

befestigt (Abb. 1). Anschließend wurden die Tiere wie oben beschrieben in Zwangshaltung fixiert und erhielten zu Versuchsbeginn je 4 ml physiologischer Kochsalzlösung s.c. Die HCl-Bestimmung in dem über 25 Std in 2-Std-Fractionen gewonnenen Magensaft erfolgte nach der früher beschriebenen Methodik (Klein u. Mitarb., 1968; Gheorghiu u. Mitarb., 1969).

3. In einer Kontrollgruppe wurde bei 10 Ratten die Basalsekretion unter Standardbedingungen (Klein u. Mitarb., 1968; Gheorghiu u. Mitarb., 1969) bestimmt.

Ergebnisse

1. *Versuchsablauf.* Vom Zeitpunkt des Beginns des Wirksamwerdens der Zwangshaltung an bestand bei den einzelnen Tieren eine individuell unterschiedlich ausgeprägte sog. Spontanmotilität, die freilich mit zunehmender Versuchsdauer schnell nachließ. Bereits nach 2 Std waren bei den meisten Ratten die Augenbindehäute und die Nasenschleimhäute blutig verfärbt. Zwei Tiere aus der zweiten Versuchsserie zeigten von der 3. Std an einen leicht blutigen Magensaft. Bei allen Ratten mit langer Immobilisation war eine merkliche Gewichtsabnahme zu verzeichnen ($8,4 \pm 3,8\%$).

2. *Magensaftanalysen.* Aus der Abb. 2 geht hervor, daß unmittelbar vor der Entstehung der Erosionen oder Ulcera (4—6 Std nach Beginn der Zwangshaltung) eine deutliche Erhöhung der Säuresekretion eintritt, die später aber weniger steil abfällt (Gruppe 2). Es handelt sich dabei um die Ausscheidung eines volumemäßig verminderten (um $10 \mu\text{l}/\text{min}$ im Vergleich mit $26,1 \pm 3,6 \mu\text{l}/\text{min}$ Basalsekretion bei der Kontrollgruppe), jedoch hoch konzentrierten Magensaftes (Erhöhung der HCl-Konzentration über 300 % im Vergleich zum normalen Basalwert von $24,5 \pm 3,1 \text{ mval}\%$) mit einer steil ansteigenden HCl-Sekretion. Die Unterschiede sind sowohl bei der Wasser- ($p < 0,01$), als auch bei der HCl-Sekretion ($p < 0,001$) statistisch signifikant (t -Test).

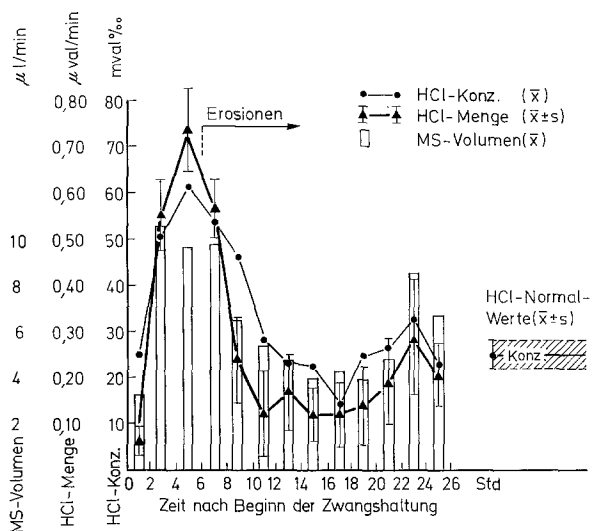
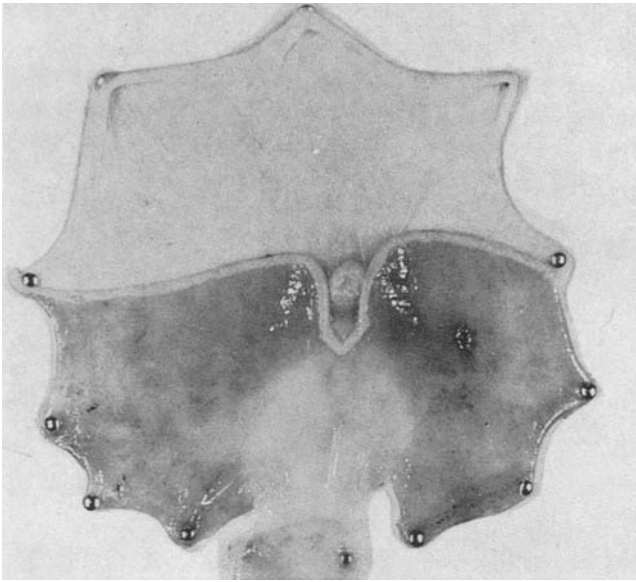


Abb. 2. Magensaftanalyse bei Ratten während einer Immobilisation über 25 Std

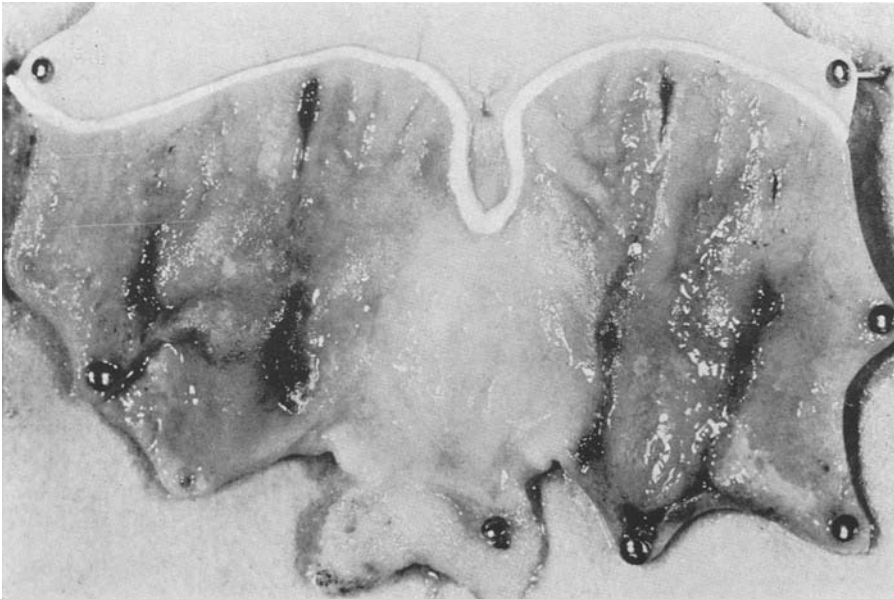
3. *Makroskopische Befunde.* In situ waren die Mägen der Tiere der Gruppe 1 insbesondere nach langer Versuchsdauer kräftig kontrahiert. Die ersten, teils kleineren, teils größeren hämorrhagischen Erosionen wurden nach 6stündiger Zwangshaltung (Abb. 3a), also 1 Std nach Überschreitung der maximalen Säuresekretionen festgestellt. Bei kürzerer Versuchsdauer fanden sich petechiale Blutungen in der hyperämischen Mucosa mit allenfalls mikroskopisch nachweisbarer Erodierung des Oberflächenepithels. Die stärksten Ulcerationen kamen nach 25stündiger Immobilisation (Abb. 3b) zustande und zwar bei Tieren mit überwiegend passivem Spontanverhalten. Die Geschwüre waren häufig multipel, überwiegend länglich (bis 1×8 mm groß) und hämorrhagisch. Sie verliefen z. T. symmetrisch in Richtung der Schleimhautfalten beider Magenseiten; nur vereinzelt fand sich auch eine quergestellte hämorrhagische Läsion. Andere Ulcera waren rund, sie wurden sowohl einzeln als auch spiegelbildlich verteilt beobachtet. Nach 25 Std Zwangshaltung wiesen 22 von 30 Ratten Ulcera bzw. Erosionen auf. Alle Veränderungen waren nahezu ausschließlich im Drüsenmagen lokalisiert; ihre Größe und Anzahl waren in der Regel der Dauer der Zwangsperiode proportional. Eine Ulcusblutung wurde nicht beobachtet.

Von den 9 Tieren der Gruppe 2 wiesen 6 Tiere Erosionen bzw. kleine länglich gestellte Ulcera auf.

4. *Histologische Befunde.* Nach 2—3stündiger Zwangshaltung zeigen die Capillaren im Oberflächenstroma eine Dilatation und eine pralle Blutfüllung (Abb. 4a). Am Ende der 3. Std lassen sich unter einem vielfach ödematös aufgelockerten und dehiszenten Oberflächenepithel kleinere und größere, manchmal bandartig ausgebreitete Blutungen feststellen (Abb. 4b). Gleichzeitig kann apikal ein Verlust von Oberflächenzellen beobachtet werden (Abb. 4c), so daß die Mucosa von Detritus bedeckt ist. Ähnliche Veränderungen können im übrigen auch noch in den



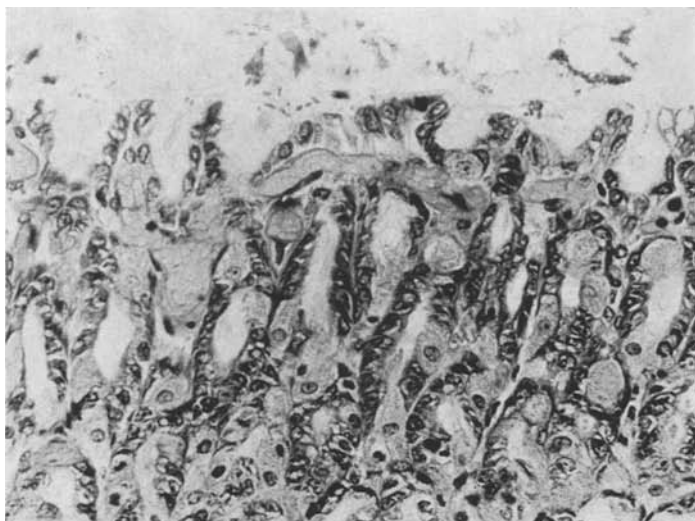
a



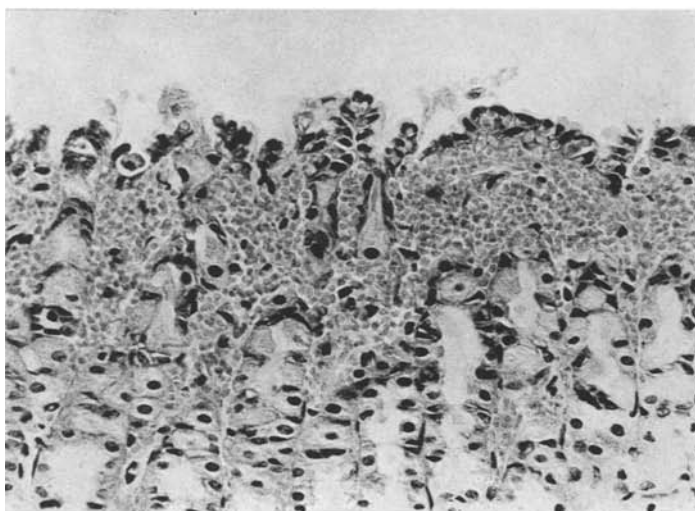
b

Abb. 3. a Rundliche Schleimhauterosionen im Magenfundus der Ratte mit blutigem Grund (nach 6 Std Immobilisation). b Längliche, im Magenfundus beiderseits symmetrisch gelegene Schleimhautulcera mit blutigem Grund (nach 25 Std Immobilisation)

a



b

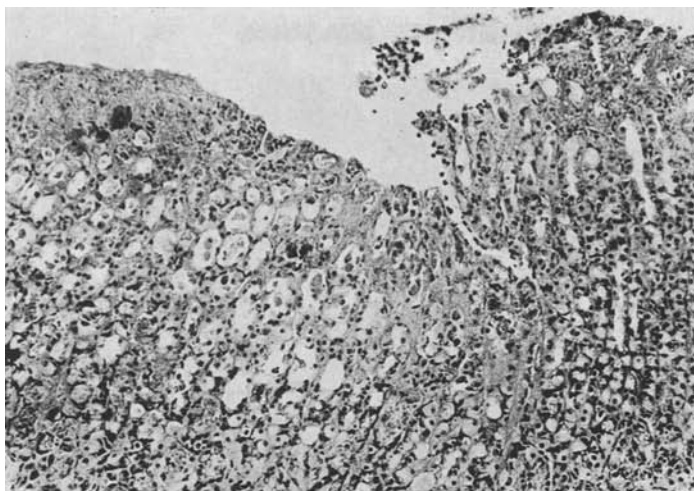


c

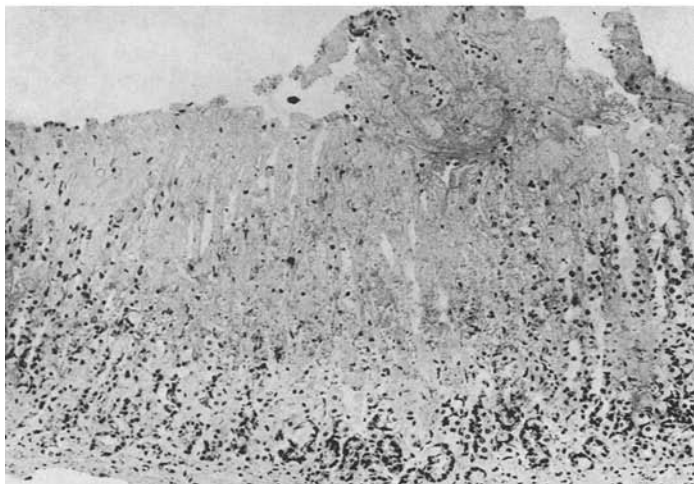


Abb. 4a—c. Legende s. S. 202

d



e



f

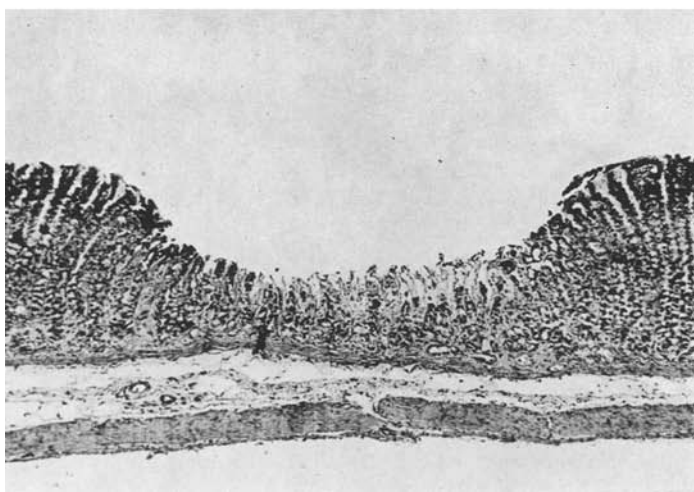


Abb. 4d—f. Legende s. S. 202

Randbezirken nachfolgender oberflächlicher Schleimhauterosionen festgestellt werden (Abb. 4d). Stellenweise sind die Blutungen in Form kleiner Hämorrhagien gleichmäßig im Oberflächenstroma und zwischen den Drüenschläuchen ausgedehnt. Nach 6stündiger Immobilisation entwickeln sich teils anämische, teils hämorrhagische Schleimhautnekrosen (Abb. 4e). Wird nach der 6. und 7. Std die Nekrose gelöst und abgestoßen, so entstehen charakteristische flache Schleimhauterosionen. Diese sind in der Regel muldenförmig gestaltet und durchbrechen nie die Muscularis mucosae. Sie umfassen in den Anfangsstadien nur knapp die halbe Schleimhautdicke, während sie später tiefer in die Schleimhaut hineinreichen, dabei aber stets einen basalen Mucosaabschnitt intakt lassen (Abb. 4f). Im Randsaum der Geschwüre findet sich meist eine schmale Nekrosezone, teilweise mit beginnender granulocytärer Infiltration.

5. *Ultrastrukturelle Befunde*¹. Besonders wesentlich sind zur pathogenetischen Abklärung stressbedingter Magenläsionen die morphologisch faßbaren Initialveränderungen, bei denen es sich in erster Linie um vasculäre Veränderungen handelt. Bereits nach 1stündiger Zwangshaltung findet sich an den Arteriolen der Submucosa und an den Zwischenarteriolen der Muscularis mucosae eine bis zur 3. Std zunehmende Kontraktion glatter Muskelfasern sowie eine Verdickung der Endothelzellen mit häufig nahezu vollständigem Verschluß der Gefäßlichtung (Abb. 5). Gleichzeitig bestehen in der Wand submuköser Venen ein Ödem und eine Kontraktion der glatten Muskelfasern. 2 bis 3 Std nach Immobilisation weist die Strombahn der nachgeschalteten Schleimhautcapillaren, vor allem im venösen Abschnitt, im Oberflächenstroma eine Dilatation mit deutlicher Schwellung der Endothelzellen und eine pralle Blutfüllung auf (s. auch Abb. 4a). Dabei erscheint das Blutplasma in den weiten Gefäßen eingedickt, die Erythrocyten sind mit vereinzelten Thrombocyten nach Art eines sog. „sludge“-Phänomens zusammengeballt. Eine eigentliche Capillarthrombose wurde jedoch nicht beobachtet. Während die spezifischen Drüsenzellen keine auffallenden Veränderungen erkennen lassen, ist an den sog. Enterokatecholamin-Zellen (Zelltyp IV nach Forssmann u. Mitarb., 1969) eine Entleerung der spezifischen Granula festzustellen.

Von der 3. bis zur 6. Versuchsstunde zeigt sich eine zunehmende Kontraktion glatter Muskelzellen in der Muscularis propria, der Muscularis mucosae und in der Schleimhaut selbst, wobei es zur Abflachung der Schleimhaut kommt. Parallel entwickeln sich ein deutliches apikales, vorwiegend perivasculäres Ödem mit

1 Ergebnisse der feinstrukturellen Untersuchungen wurden auszugsweise auf der 54. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (1970) in Berlin vorgetragen.

Abb. 4a—f. Stadien der Entstehung von Magenschleimhauterosionen bei der Ratte nach Zwangshaltung: a Capillardilatation mit Erythrocytenstase (nach 2 Std); HE; ca. 300×. b Bandartig ausgebreitete subepitheliale Blutung (nach 3 Std); HE; ca. 280×. c Verlust von Oberflächenzellen über subepithelialer Blutung (nach 3 Std); HE; ca. 280×. d Oberflächliche Schleimhauterosion mit nekrotischen Rändern (nach 6 Std); HE; ca. 110×. e Tiefergreifende, hämorrhagisch demarkierte Schleimhautnekrose mit intakter Basis (nach 6 Std); HE; ca. 110×. f Muldenförmig gestaltete, tiefergreifende Schleimhauterosion (nach 6 Std); HE; ca.

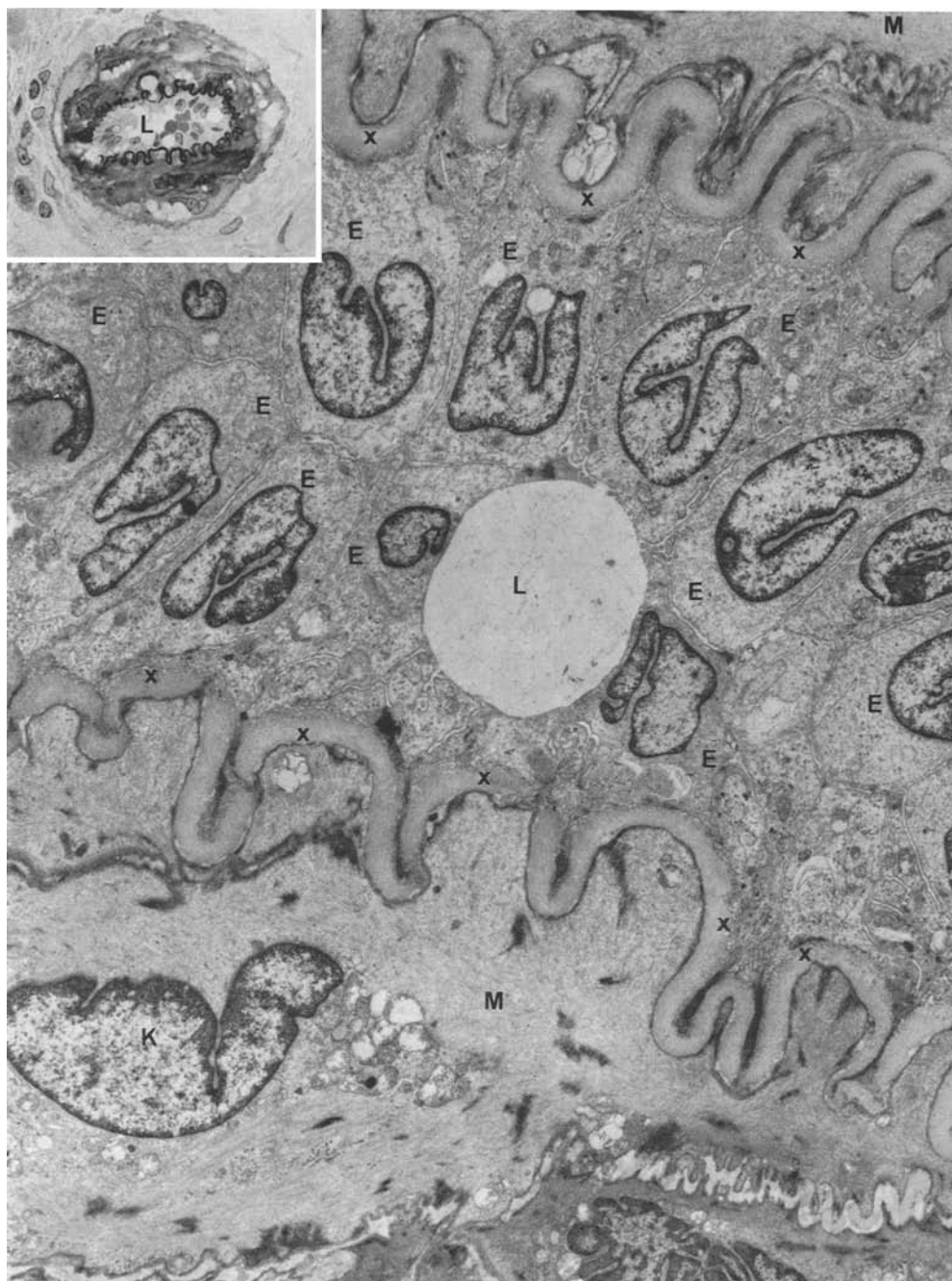


Abb. 5. Kleine Arterie in der Submucosa des Magens 2 Std nach Beginn der Zwangshaltung: Im li. oben gezeigten Ausschnitt starke Kontraktion des Gefäßes mit Einengung des Restlumens (*L*) Vergr.: 640 \times . Im elektronenmikroskopischen Bild eines lumennahen Gefäßabschnittes erkennt man die stark gewellte *Elastica interna* (*x*); das Gefäßlumen ist durch Gefäßkontraktion mit hochgestellten Endothelzellen (*E*) stark eingengt. Außerhalb der *Elastica interna* im re. oberen und im li. unteren Bildabschnitt kontrahierte glatte Muskelzellen (*M*), an der li. unten gelegenen Muskelzelle kontraktionsbedingte Einfaltungen des Zellkerns (*K*). Vergr. el. opt. 2000 \times , Endvergr. 6000 \times

Schädigung von Bindegewebszellen und eine Diapedese von roten Blutkörperchen aus den erweiterten und verstopften Capillaren. Diese führt zu den lichtmikroskopisch beschriebenen kleineren und größeren subepithelialen Blutungen (siehe auch Abb. 4b). Dabei erscheint die Zahl der Mastzellen in den oberflächennahen Schleimhautschichten leicht reduziert.

Bei den Versuchstieren mit 25stündiger Immobilisation werden keine zusätzlichen Schleimhautveränderungen festgestellt. Man erkennt wiederum eine Kontraktion der glatten Muskelzellen in allen Magenwandschichten und eine Diapedese von Erythrocyten. Die Zahl der Mastzellen ist jetzt deutlich vermindert; ihre Granula erscheinen elektronenmikroskopisch weniger dicht. Außerdem nimmt die Anzahl der eosinophilen Granulocyten sowohl in der Lamina propria der Schleimhaut als auch in der Submucosa deutlich zu.

Diskussion der Befunde

Die durch Zwangshaltung ausgelösten funktionellen und morphologischen Veränderungen können als einfaches Modell zur Analyse der komplexen Vorgänge bei der Entstehung sog. Stresserosionen bzw. Ulcera dienen. Die pathophysiologischen Zusammenhänge der Stressreaktion (z. B. Selye, 1950) sind seit 40 Jahren vielfach untersucht worden. Weniger ist allerdings über die formalpathogenetischen Folgen dieser pathophysiologischen Faktoren am Effektororgan und über die dynamische Entwicklung der so entstehenden Schleimhautläsionen bekannt. Obwohl Einzelergebnisse bereits in früheren Arbeiten (z. B. Bonfils u. Mitarb., 1957, 1958, 1959 a, b, c; Brodie u. Hanson, 1960; Menguy, 1960; Robert u. Mitarb., 1966; Singh u. Mitarb., 1967; Goldman u. Rosoff, 1968; u. a.) niedergelegt wurden, bestehen, wie eingangs angedeutet, bei den einzelnen Autoren gegensätzliche Auffassungen über die Wertigkeit bzw. die Reihenfolge der formalpathogenetischen Veränderungen bei der Entstehung der Magenschleimhautläsionen. Außerdem wurden gerade auch die submikroskopischen Schleimhautveränderungen bislang nur unzureichend studiert. Das Ziel unserer Untersuchungen war es daher, eine morphologische und chronologische Basis für die Pathogenese des Stress-Ulcus zu gewinnen und unter Umständen zusätzliche pathophysiologische Informationen zu bekommen. Dabei ist es notwendig, ein ungefähres Verlaufschema der funktionellen Störungen im Rahmen der Stressreaktionen, so wie sie aus den bekannten Daten hervorgehen, aufzubauen, um dann die nacheinander auftretenden morphologischen Veränderungen in eine Folgeordnung bringen zu können. Dabei muß betont werden, daß das hier skizzierte und in Abb. 6 aufgezeichnete pathogenetische Konzept ein Arbeitsschema darstellt und daß hierbei Teilphänomene noch nicht in allen Einzelheiten geklärt sind.

Dies gilt vor allem für die Abgrenzung von neuralen gegenüber neurohumoralen sowie hormonellen Wirkungseffekten, weshalb im folgenden z. B. von sympathicoton-adrenergischen Reizen gesprochen wird, ohne daß zwischen nervaler Wirkung und Adrenalinwirkung aus dem Nebennierenmark unterschieden werden kann. Der Mechanismus der Erosions- oder Ulcuserstehung beim Stress scheint jedoch nach unseren Befunden in drei Phasen abzulaufen: Die *erste Phase* erstreckt sich ungefähr über die ersten drei Stunden. Der in dieser Zeitspanne beobachtete Spasmus der Arteriolen in der Submucosa und die Schädigung submuköser Venen

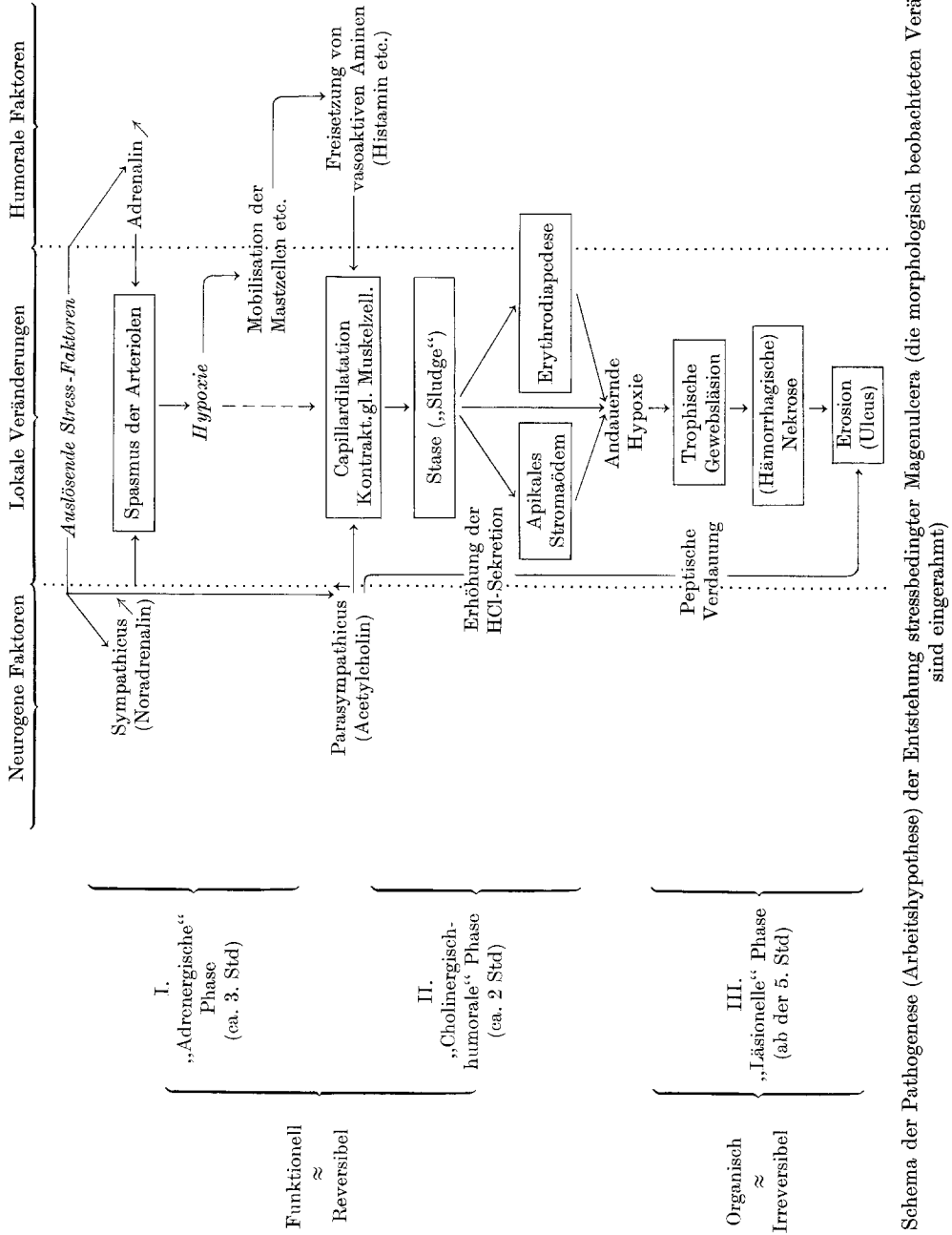


Abb. 6. Schema der Pathogenese (Arbeitshypothese) der Entstehung stressbedingter Magenulcera (die morphologisch beobachteten Veränderungen sind eingeraht)

mit herdförmiger Mangeldurchblutung in der nachgeschalteten capillären Strombahn der Schleimhaut kann als Wirkung sympathicoton-adrenergischer Reize durch vermehrte Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark bzw. stärkere Erregung des sympathischen Nervensystems gedeutet werden. Hieraus entwickelt sich dort während einer *zweiten*, von der 3. bis zur 5. Std reichenden *Zeitphase* eine Stase des Blutes in den erweiterten Capillaren und Venolen mit Plasmaeindickung und Zusammenballung der Erythrocyten ähnlich einem „sludge-Phänomen“, wodurch die Gefäßlichtungen völlig verstopft erscheinen. Zur gleichen Zeit wird, wahrscheinlich durch Parasympathicuswirkung gegenregulatorisch die HCl-Sekretion ausgelöst; sie erreicht offensichtlich nach 5 Std ihren Gipfel. Dagegen kommt die Wassersekretion (offenbar wegen der Gefäßläsionen in der Schleimhaut und wegen des perivascularären Ödems) ähnlich wie bei den Ergebnissen von Brodie u. Mitarb. (1962) nicht in Gang. Die Verhältnisse ähneln dabei teilweise denjenigen, die wir bereits früher bei Betazol (*Histalog*)-Reizung (Hübner u. Mitarb., 1969) beobachteten; sie könnten als Ausdruck einer Histaminfreisetzung gedeutet werden. Daß die Belegzellen auch unter diesen ischämischen Bedingungen noch in der Lage sind, Salzsäure zu produzieren, ist erklärlich, nachdem Jacobson (1965) eine Absonderung von HCl aus den Belegzellen sogar bei totaler Ischämie der Magenschleimhaut nachweisen konnte. Bei gleichzeitiger Kontraktion der glatten Muskelzellen in allen Wandschichten des Magens (Parasympathicuswirkung?) stagniert der Magensaft im Magenlumen; dadurch wird seine peptische Wirkung weiter verstärkt. Die Einwirkung des hochkonzentrierten Magensaftes auf die in ihrer Vitalität geschädigte Schleimhaut führt bereits 1 Std nach Überschreitung der Gipfelsekretion zur Bildung der ersten Erosionen und Ulcera. Damit ist die *dritte, läsionelle Phase* erreicht, die alle organischen Veränderungen erfaßt. Möglicherweise wird dabei im weiteren Verlauf durch Kontraktion und Faltenbildung der Schleimhaut mit nachfolgender mechanischer Ischämie die Größe des einzelnen Ulcus zusätzlich gesteigert (Abb. 3b). Auch in der Literatur wird der Zirkulationsänderung in der Mucosa die größte Bedeutung bei der Entstehung von Ulcera durch Einwirkung eines äußeren Zwanges beigemessen (Bonfils u. Mitarb., 1959b u. 1959c; Goldman u. Rosoff, 1968; Skoryna, 1963; Wilson, 1964), während die Rolle der Säure-Pepsin-Wirkung aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse verschiedenartig bewertet wurde (Bonfils u. Mitarb., 1958, 1959b; Brodie u. Mitarb., 1962; Brooks u. Mitarb., 1963; Goldman u. Rosoff, 1968; Menguy, 1960; Singh u. Mitarb., 1967). Demgegenüber zeigen die vorliegenden Befunde bei der Entstehung stressbedingter Magenulcera, daß dem hyperaziden Magensaft, wie er auch beim Menschen während Stresssituationen beobachtet wird (Wolf u. Levine, 1955), nicht nur eine pathologische Leistung bei der Ausbreitung schon vorhandener Ulcera zukommt, sondern daß er bereits bei der Erosions- und Ulcusentstehung maßgeblich beteiligt sein kann. Diese Ergebnisse stehen somit im Gegensatz zu den Vorstellungen von Bonfils (1964), der dem Salzsäure-Pepsin-Faktor lediglich einen Einfluß bei der Verschlimmerung der Ulcera, jedoch nicht bei ihrer Auslösung zuspricht; Ratten mit und ohne Ulcera hätten die gleiche sekretorische Aktivität (Bonfils u. Mitarb., 1958, 1959a). Die primäre Läsion betrifft aber nach unseren Beobachtungen zuerst das Gefäßsystem, während der „ätzende“ Magensaft erst in der zweiten, der cholinergisch-humoralen Phase sezerniert wird und darum seine pathogenetische Wirkung entfalten kann.

Literatur

- Bonfils, S.: Emotionen und experimentelle Ulkulentstehung. In: E. K. Fellingner, Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen. Basel: S. Karger 1964.
- Liefvooghe, G., Rossi, G., Lambling, A.: L'ulcère de contrainte du rat blanc. Modification de la fréquence lésionnelle par différents procédés opératoires et pharmacodynamiques. C. R. Soc. Biol. (Paris) **151**, 1149—1150 (1957).
- — — «Ulçère» expérimental de contrainte du rat blanc. I.: Méthodes. Fréquence des lésions. Modification par certains procédés techniques et pharmacodynamiques. Rév. franç. Étud. clin. biol. **4**, 146—150 (1959a).
- — — L'ulcère expérimental de contrainte du rat blanc. Analyse des principaux facteurs déterminants. Arch. Mal. Appar. dis. **48**, 449—459 (1959b).
- Richir, C., Potet, F., Liefvooghe, G., Lambling, A.: «Ulçère» expérimental de contrainte du rat blanc. II: Anatomopathologie des lésions gastriques et de différentes lésions viscérales. Évolution des ulcérations après cessation de la contrainte. Rev. franç. Étud. clin. biol. **4**, 888—894 (1959c).
- Rossi, G., Lambling, A.: Étude de la sécrétion gastrique du rat blanc par fistule duodénale. Rev. franç. Étud. clin. biol. **3**, 977—981 (1958).
- Brodie, D. A., Hanson, H. M.: A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. Gastroenterology **37**, 353—360 (1960).
- Marshall, R. W., Moreno, O. M.: Effect of restraint on gastric acidity in the rat. Amer. J. Physiol. **202**, 812—814 (1962).
- Brooks, F. P., Ridley, P., Attinger, F., Neff, K.: Effect of restraint in fasting gastric content of spider monkeys. Amer. J. Physiol. **205**, 1093—1095 (1963).
- Forssmann, W. G., Orci, L., Pictet, R., Renold, A. R., Rouillier, G.: The endocrine cells in the epithelium of the gastrointestinal mucosa of the rat. An electron microscope study. J. Cell Biol. **50**, 692—715 (1969).
- Gheorghiu, Th., Klein, H. J., Frotz, H., Jirmann, V. W., Eder, M.: Untersuchungen über den Mechanismus der Magensaftsekretion der Ratte nach Pentagastrin- und Betazolstimulierung. Klin. Wschr. **47**, 1206—1213 (1969).
- Goldman, H., Rosoff, Ch. B.: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. Amer. J. Path. **52**, 227—243 (1968).
- Guth, P. H., Hall, P.: Microcirculatory and mast cell changes in restraint-induced gastric ulcer. Gastroenterology **50**, 562—570 (1966).
- Hanson, H. M.: Restraint and gastric ulcers. J. Neuropsychiat. **4**, 390—395 (1963).
- Hübner, G., Klein, H. J., Eder, M.: Feinstrukturelle Untersuchungen an der Fundusschleimhaut des Rattenmagens nach Stimulierung mit Pentagastrin und Betazol. Verh. dtsh. Ges. Path. **53**, 247—253 (1969).
- Jacobson, E. D.: The circulation of the stomach. Gastroenterology **48**, 85—109 (1965).
- Karnovsky, M. J.: Simple methods for staining with lead at high pH in electron microscopy. J. biophys. biochem. Cytol. **11**, 729—932 (1961).
- Klein, H. J., Gheorghiu, Th., Frotz, H., Eder, M.: Untersuchung der Pentagastrinwirkung auf die Sekretion des Rattenmagens. Z. ges. exp. Med. **148**, 124—130 (1968).
- Leonhard, A. S., Gilsdorf, R. B., Pearl, J. M., Peter, E. T., Ritchie, W. P.: Hypothalamic influence on gastric blood flow, cell counts, acid and mucus secretion-factors in ulcer provocation. In: T. K. Shnitka, J. A. L. Gilbert, and R. C. Harrison, Gastric secretion. Oxford: Pergamon Press 1967.
- Menguy, R.: Effects of restraint stress on gastric secretion in the rat. Amer. J. dig. Dis. **5**, 911—916 (1960).
- Räsänen, T.: Some aspects of the humoral mechanism of gastric secretion. In: T. K. Shnitka, J. A. L. Gilbert, and R. C. Harrison, Gastric secretion. Oxford: Pergamon Press 1967.
- Richardson, K. G., Janett, L., Finke, E. H.: Embedding in epoxy resins for ultrathin sectioning in electron microscopy. Stain Technol. **35**, 313—323 (1960).
- Robert, A., Phillips, J. P., Nezamis, J. E.: Production, by restraint, of gastric ulcers and of hydrothorax in the rat. Gastroenterology **51**, 75—81 (1966).
- Rossi, G., Bonfils, S., Liefvooghe, G., Lambling, A.: Technique nouvelle pour produire des ulcérations gastriques chez le rat blanc. L'ulcère de contrainte. C. R. Soc. Biol. (Paris) **140**, 2124—2126 (1956).

- Rudick, J., Guntherroth, W. C., Nyhus, L. M.: Recent observations on gastric blood flow and acid secretion. In: T. K. Shnitka, J. A. L. Gilbert, and R. C. Harrison, Gastric secretion. Oxford: Pergamon Press 1967.
- Selye, H.: Stress. Montreal: Acta Inc. Med. Publ. 1950.
- Shay, H.: Stress and gastric secretion. *Gastroenterology* **26**, 316—319 (1954).
- Singh, I., Sharma, J. N., Kar, K.: Pathogenesis of gastric ulceration produced under stress. *J. Path. Bact.* **94**, 375—380 (1967).
- Skoryna, S. G.: Pathophysiology of peptic ulcer. Montreal: McGill Univ. Press 1963.
- Smith, G. P.: Experimental ulcer and the limbic system. In: Ch. Thompson, D. Berkowitz, E. Polish, and J. H. Mayer, The stomach. New York and London: Grune & Stratton 1967.
- Boren, J. J., McHugh, P. R.: The gastric secretory response to acute environmental stress. In: Symposium on medical aspects of stress in the military climate. Washington: Walter Reed Army Inst. Res. 1964.
- Wilson, T. R.: Experimental gastric ulceration in the rat. Doctors thesis, University Liverpool 1964.
- Wolf, P., Levine, J.: Nocturnal gastric secretions of ulcer and nonulcer patients under stress. *Psychosom. Med.* **17**, 218—226 (1955).
- Wolf, S., Wolff, H. G.: Human gastric function. New York: Oxford University Press 1943.
- — Life stress and bodily disease. Baltimore: Williams & Wilkins 1951.

Priv.-Doz. Dr. H. J. Klein
 Prof. Dr. G. Hübner
 Pathologisches Institut
 der Universität Köln
 BRD-5000 Köln 41
 Joseph Stelzmann-Str. 9
 Deutschland

Prof. Dr. M. Eder
 Pathologisches Institut
 der Universität München
 BRD-8000 München 15
 Thalkirchner Str. 36
 Deutschland

Dr. Th. Gheorghiu
 Medizinische Universitätsklinik
 BRD-5000 Köln 41
 Joseph Stelzmann-Str. 9
 Deutschland