

Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese des Stress- und Steroidulkus

W. Lorenz und G. Feifel*

Institut für Klinische Chemie und Klinische Biochemie
(Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Werle) und Chirurgische Klinik
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. R. Zenker) der Universität München

Zahlreiche Untersuchungen über die Ursachen der Entstehung des gastroduodenalen Ulkus haben bis heute zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt. Unbestritten als pathogenetischer Faktor ist lediglich das peptische Gemisch aus Salzsäure und proteolytischen Enzymen. Weitgehende Einigkeit besteht auch darin, eine Unterteilung verschiedener Formen von Geschwüren vorzunehmen, deren Pathogenese sich offensichtlich voneinander unterscheidet: zum Beispiel das Magenulkus und das Duodenalulkus, das chronische Ulkus und das akute bzw. perakute Ulkus, das durch endogene Faktoren (hormonelle Stimulierung) oder durch exogene Faktoren (Arzneimittel) hervorgerufene Ulkus. Das perakute Ulkus, von den meisten Autoren als Stressulkus bezeichnet, und das exogene, unter der Behandlung mit Steroiden und anderen Pharmaka auftretende Ulkus, haben in ihrer Pathogenese gemeinsame Faktoren, weshalb sie hier miteinander abgehandelt werden sollen.

Pathologisch-anatomische und klinische Befunde

Das perakute, im Verlauf weniger Stunden bis zu zwei Wochen entstehende Ulkus unterscheidet sich vom chronischen Ulkus vor allem durch eine geringe Bindegewebsbildung in Form von Granulations- oder Narbengewebe. Makroskopisch erscheint das Stressulkus wie ein ausgestanzter Defekt der Magenschleimhaut (16).

Kennzeichnend für diese akuten Läsionen der Magenschleimhaut sind die meist fehlende Ulkusamnese, die geringen Symptome und die häufig atypische Lokalisation im Magen oder Zwölffingerdarm sowie das Auftreten mehrerer Geschwüre gleichzeitig. Die Diagnose Stressulkus wird im allgemeinen erst nach Auftreten von Komplikationen (Blutung, Perforation) gestellt.

Vorkommen

Nach Selye (41) sind gastrointestinale Erosionen das regelmäßige Symptom einer vorherrschenden Stresssituation. Bekannt ist das gehäufte Auftreten von perakuten Ulzera bei Verbrennungen von über 15% der Körperoberfläche (»Curling«-Ulkus). Weiterhin wurden sie nach schweren Traumen und Blutverlusten beobachtet, nach ausgedehnten chirurgischen Eingriffen, besonders bei Karzinomkranken (43), bei respiratorischer und kardialer Insuffizienz. Beschrieben wurden Stressulzera bei septischen

Krankheitsbildern, Peritonitiden, Tetanus, Gasbrand, Typhus, Pneumonien und anderen Infektionskrankheiten (7). Eine weitere Form des perakuten Ulkus wird nach seinem Erstbeschreiber Cushing-Ulkus genannt. Es tritt bei Hirntumoren, Poliomyelitis, Tabes, nach Schädeltraumen und nach chirurgischen Eingriffen am Gehirn auf. Auch in der Transplantationschirurgie ist das Auftreten von Stressulzera eine gefürchtete Komplikation (29).

Das Steroidulkus tritt dagegen nach hochdosierter, chronischer Zufuhr von Glucocorticoiden auf. Die Frage, ob Steroide direkt ulzerogen wirken oder nur einen zusätzlichen Faktor der Ulkusgenese darstellen, ist trotz zahlreicher Untersuchungen nicht endgültig geklärt (16). Nach unserer Ansicht wurde allerdings bei Sammelstatistiken (46) nicht genügend die verabreichte Dosis der Glucocorticoide berücksichtigt. Kammerer und Mitarbeiter (15) berichteten, daß sich während hochdosierter Prednisolontherapie (30 mg/d) bei 31% der Patienten ein Ulkus entwickelte, während die Ulkushäufigkeit sonst rund 4–18% (40) beträgt. Interesse verdient aber auch der Befund, daß bei 23 gesicherten und über Jahre beobachteten Fällen von endogenem Hypercortisolismus kein Magen- oder Duodenalulkus beobachtet wurde (44).

Faktoren bei der Pathogenese des Steroidulkus

Für die Entstehung des Steroidulkus wurden bisher verschiedene Faktoren als Ursache angenommen:

1. Eine gesteigerte Magensaft- und -säuresekretion. Sie wurde bei verschiedenen Säugetieren nachgewiesen, beim Menschen sind jedoch die Ergebnisse nicht einheitlich. Nach der kritischen Übersicht von Cooke (3) wird die Magensaftsekretion durch Glucocorticoide bei Ratten und Hunden stark stimuliert, während sie nach Nebennierenrindenexstirpation vermindert ist. Beim Menschen mit Morbus Addison ist die Sekretion des Magens in den meisten Fällen herabgesetzt, durch Glucocorticoide wird sie aber nur mäßig erhöht.

2. Eine verminderte Zellregeneration der Magenschleimhaut. In der Magenschleimhaut des Hundes wurde nach Zufuhr von Cortison eine Verminderung der Zellregeneration nachgewiesen (8). Bei der Maus und beim Meerschweinchen wurde sie nach Stress durch »restraint« (17, 26) beobachtet. Beim »Curling«-Ulkus wurde sie unter anderen von Kirksey und Mitarbeitern (18) beschrieben.

3. Verminderung der Schleimproduktion der Magenschleimhaut und Veränderungen in der Zusammensetzung der Mucoproteide des Magensaftes. Unter dem Einfluß

* Mitglieder des Sonderforschungsbereichs 37 der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

von Glucocorticoiden und ACTH wird weniger Schleim gebildet, so daß die Schleimbarriere der Magenwand an einzelnen Stellen, vor allem im Antrum, Defekte aufweist (27). An diesen Orten kommt es dann zur Andauung durch das peptische Gemisch. Auch die Qualität der Mucoproteide ist unter Glucocorticoidmedikation verändert. Es kommt zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Zuckanteil zu Proteinanteil zugunsten des letzteren (4). Weiterhin ist der Gehalt an Sialinsäure in den Mucoproteiden vermindert (27). Nach Gottschalk (10) ist zum Beispiel das Rindersubmandibularismucin nur so lange durch Trypsin nicht angreifbar, wie es Sialinsäure enthält. Es scheint deshalb möglich, daß eine Abnahme des Sialinsäuregehaltes in Mucoproteiden der Schleimbarriere einen Angriff auf den Proteinanteil der Mucoproteide durch die proteolytischen Enzyme des Magensaftes erleichtert.

Faktoren bei der Pathogenese des Stressulkus

Die Entstehung des Stressulkus wurde vor allem mit drei Faktoren in Zusammenhang gebracht, die teilweise auf eine dem Steroidulkus verwandte Pathogenese hinweisen.

1. Erhöhter Vagustonus. Er kommt bei Eingriffen am Gehirn oder bei Erkrankungen des Zentralnervensystems durch Reizung von Vaguszentren im Hypothalamus zu stande und stimuliert die Säure- und Pepsinsekretion des Magens. Durch anticholinerge Substanzen lassen sich Stressulzera teilweise verhindern (1, 2, 36). Auch die Vagotomie erwies sich in der Vermeidung von Stressulzera als erfolgreich (9).

2. Erhöhter Sympathikotonus. Hinweise auf die Bedeutung eines erhöhten Sympathikotonus bei der Pathogenese des Stressulkus ergeben Befunde, nach denen α -Methyl-dopa und Guanethidin die Entstehung von Stressulzera weitgehend verhindern können (5, 6).

3. Vermehrte Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon. ACTH-Ausschüttung bedingt eine erhöhte Glucocorticoidkonzentration im Blut. Sie erreicht so hohe Werte, daß sie den Konzentrationen nach Verabreichung von Steroiden entspricht. Eine gemeinsame Betrachtung von Stress- und Steroidulkus erscheint aus diesem Grunde geboten.

Bedeutung des Histamins bei der Pathogenese des perakuten Ulkus

Die genannten Mechanismen der Entstehung des Steroidulkus und Stressulkus vermögen aber folgende Erscheinungen nicht zufriedenstellend zu erklären:

a) die – wenn auch nicht regelmäßig – beobachtete Steigerung der Magensaftsekretion durch Glucocorticoide. Nach Cooke (3) müßte ein Enzym gesucht werden, das die Steigerung der Magensaftsekretion durch Glucocorticoide erklären könnte. Die Histidin-decarboxylase des Magens, die Histidin zu Histamin und CO_2 umsetzt, bietet sich hierfür an (22);

b) die Durchblutungsstörungen der Magenschleimhaut. Sie äußern sich in einer starken Blutfülle der Kapillaren der oberen Schleimhautschichten und in einer erhöhten Permeabilität der Kapillarwand mit Hämmorrhagien (11). Histamin erweitert aber die präkapillären Sphinkter und erhöht die Gefäßpermeabilität. Daß Histamin perakute Ulzera zu erzeugen vermag, wurde von Büchner und Molloy (2 a) und danach von vielen anderen Autoren nachgewiesen.

Befunde bei Versuchstieren

Folgende experimentelle Befunde sprechen für eine Beteiligung des Histamin-Histidin-decarboxylase-Systems an der Pathogenese des Stress- und Steroidulkus:

a) Bei der Ratte wird die Aktivität der Histidin-decarboxylase des Magens durch Glucocorticoide auf das Dreißig- bis Sechsfache gesteigert (38, 39, 45). Dies geschieht wahrscheinlich durch eine vermehrte Apoenzymsynthese (Induktion).

b) Die Ausscheidung von Histamin im Urin nach Verabreichung von Glucocorticoiden nimmt bei Ratte, Maus (37) und auch beim Menschen (28) zu, was für eine gesteigerte Histaminbildung in vivo spricht.

c) Stress durch Kälte oder durch Immobilisation des Versuchstieres führt ebenfalls zu einer auf das Mehrfache der Norm erhöhten Aktivität der Histidin-decarboxylase (42, 45).

d) Aminoguanidin, ein spezifischer Hemmstoff des Histaminabbaus, erhöht die Zahl der Stressulzera bei Ratten. Brocresin (NSD 1055), 3-Hydroxy-4-brombenzyloxyamin, ein starker Hemmstoff der Histidin-decarboxylase in vitro und in vivo, verringert die Zahl der Stressulzera (20).

e) Eine Abnahme des Histamingehaltes der Magenschleimhaut durch Behandlung der Ratte mit einer pyridoxinarmen oder pyridoxinfreien Diät verringert bei Ratten und Meerschweinchen die Zahl und Größe der Stressulzera (34, 35).

f) Stress (12, 13), ACTH und Glucocorticoide (30, 31, 32, 33) führen zu einer Degranulierung der Mastzellen in den oberflächlichen Schleimhautschichten.

Diese experimentellen Befunde weisen darauf hin, daß das Histamin-Histidin-decarboxylase-System bei der Genese des Stress- und Steroidulkus im Tierexperiment eine wichtige Rolle spielt.

Befunde beim Menschen

Die Übertragbarkeit der tierexperimentellen Befunde bei Stress- und Steroidulzera auf den Menschen scheiterte bisher vor allen Dingen an der Unkenntnis der Lokalisation und des Stoffwechsels des Histamins in der Magenschleimhaut dieser Spezies. Das hat sich aber in den letzten zwei Jahren geändert. Fluoreszenzmikroskopische Befunde (14) zeigten, daß Histamin in der menschlichen Magenschleim-

haut ausschließlich in Mastzellen lokalisiert ist. Ferner wurde nachgewiesen, daß Histamin in der menschlichen Magenschleimhaut aus Histidin durch eine sehr aktive saure Histidin-decarboxylase gebildet wird (24), während seine Inaktivierung durch eine hochaktive Histamin-methyltransferase erfolgt, die das Amin in Stellung 1 des Imidazolkerns methyliert (25). Damit sind die Voraussetzungen geschaffen, die eine Rolle des Histamins nicht nur bei der Ratte, sondern auch beim Menschen in der Pathogenese des Stress- und Steroidulkus möglich erscheinen lassen. Zwei Befunde sprechen zudem für diese Hypothese: 1. Nach Glucocorticoidgabe wird Histamin im Urin vermehrt ausgeschieden (28), 2. die Hyperchlorhydrie bei Patienten mit Mastozytose ließ sich durch NSD 1055 vermindern (19).

Lorenz und Mitarbeiter (21, 23) fanden in Tierexperimenten an Ratte und Meerschweinchen, daß antithyreoide Substanzen wie Carbimazol (Neo-Thyreostat[®]) die Histaminbildung in vitro und in vivo hemmen.

Es besteht die Möglichkeit, daß eine prophylaktische Behandlung mit Brocresin (NSD 1055) oder antithyreoide Substanzen bei den obengenannten Stress-Situationen die Gefahr der Entstehung perakuter Ulzera auch beim Menschen verringert.

Literatur

- (1) Bonfils, S., A. Lambling: Psychological factors and psychopharmacological actions in the restraint-induced gastric ulcer. In: Skoryna, St. C., H. L. Bockus (Hrsg.): *Pathophysiology of Peptic Ulcer* (Philadelphia 1963), S. 153.
- (2) Brodie, D. A., H. M. Hanson: A study of the factors involved in the production of gastric ulcer by the restraint technic. *Gastroenterology* 38 (1960), 353.
- (2a) Büchner, F., P. S. Molloy: Das echte peptische Geschwür der Ratte. *Klin. Wschr.* 6 (1927), 2193.
- (3) Cooke, A. R.: Role of adrenocortical steroids in the regulation of gastric secretion. *Gastroenterology* 52 (1967), 272.
- (4) Desbaillets, L., R. Menguy: Inhibition of gastric mucous secretion by ACTH. *Amer. J. dig. Dis.* 12 (1967), 582.
- (5) Djahanguiri, B., S. Hemmati, D. Sadeghi, A. Firouzabadi: The prevention of acute gastric ulcer in the rat by α -methyl-dopa. *Med. Pharmacol. Exp.* 17 (1967), 427.
- (6) Emås, S.: Gastric acid secretion in sympathectomized gastric fistula cats, before and after reserpine treatment, and in gastric fistula cats during guanethidine treatment. *Acta physiol. scand.* 60 (1964), 57.
- (7) Fletcher, D. G., H. N. Harkins: Acute peptic ulcer as a complication of major surgery, stress, or trauma. *Surgery* 36 (1954), 212.
- (8) Gerard, A.: Histochemical studies of the fundic mucosa of the stomach in dogs treated by ulcerogenic drugs. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 159 (1965), 1473.
- (9) Göksen, Y., J. D. Hardy: Prevention of steroid ulcerogenesis by vagotomy in dogs. *Surg. Gynec. Obstet.* 126 (1968), 547.
- (10) Gottschalk, A.: Sialic acids: their molecular structure and biological function in mucoproteins. *Bull. Soc. Chim. biol. (Paris)* 42 (1960), 1387.
- (11) Guth, P. H., P. Hall: Microcirculatory and mast cell changes in restraint induced gastric ulcer. *Gastroenterology* 50 (1966), 562.
- (12) Guth, P. H., X. Kozbur: Pathogenesis of gastric microcirculatory and mast cell changes in restraint stress. *Amer. J. dig. Dis.* 13 (1968), 530.
- (13) Guth, P. H., X. Kozbur: Microcirculatory and mast cell changes in restraint stress. *Amer. J. dig. Dis.* 14 (1969), 113.
- (14) Häkanson, R., B. Lilja, C. Owman: Cellular localisation of histamine and monoamines in the gastric mucosa of man? *Histochemistry* 18 (1969), 74.
- (15) Kammerer, W. H., R. H. Freiberger, A. L. Rivelis: Peptic ulcer in rheumatoid patients on corticosteroid therapy. *Arthr. and Rheum.* 1 (1958), 122.
- (16) Katz, D., H. J. Siegel: Erosive gastritis and acute gastrointestinal mucosal lesions. *Progr. Gastroenterol.* 1 (1968), 67.
- (17) Kim, Y. S., R. Kerr, M. Lipkin: Cell proliferation during the development of stress erosions in mouse stomach. *Nature (Lond.)* 215 (1967), 1180.
- (18) Kirksey, C. Th., J. A. Moncrief, B. A. Pruitt, J. A. O'Neill: Gastrointestinal complications in burns. *Amer. J. Surg.* 116 (1968), 627.
- (19) Levine, R. J.: Histamine synthesis in man: inhibition by 4-bromo-3-hydroxybenzylxoyamine. *Science* 154 (1966), 1017.
- (20) Levine, R. J., E. C. Senay: Histamine in the pathogenesis of stress ulcer in the rat. *Amer. J. Physiol.* 214 (1968), 892.
- (21) Lorenz, W., K. Pfleger, E. Werle: Über das Vorkommen von Histamin und Histidin-decarboxylasen im oberen Verdauungstrakt und seine Beeinflussung durch antithyreoide Substanzen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. exp. Path.* 257 (1967), 38.
- (22) Lorenz, W., K. Pfleger: Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen. *Klin. Wschr.* 46 (1968), 57.
- (23) Lorenz, W., K. Pfleger, E. Werle: In vitro Hemmung der Histidin-decarboxylasen durch antithyreoide Substanzen. *Biochem. Pharmacol.* 17 (1968), 539.
- (24) Lorenz, W., St. Halbach, M. Gerant, E. Werle: Specific histidine decarboxylases in the gastric mucosa of man, pig, dog and cow. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* 1970, im Druck.
- (25) Lorenz, W., H. Barth, E. Werle: Histamine and histamine methyltransferase in the gastric mucosa of man, pig, dog and cow. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* 18 (1969), 2625.
- (26) Ludwig, W. M., M. Lipkin: Biochemical and cytological alterations in gastric mucosa of guinea pigs under restraint stress. *Gastroenterology* 56 (1969), 895.
- (27) Menguy, R., Y. F. Masters: Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs: pathogenesis of steroid ulcer. *Surgery* 54 (1963), 19.
- (28) Mitchell, R. G., C. F. Code: Urinary excretion of histamine after administration of cortisone. *J. clin. Endocr.* 14 (1959), 707.
- (29) Pichlmaier, H., H. H. Edel, G. Feifel: Gastrointestinale Blutungen bei chronisch nierenkranken oder nierenlosen Patienten. *Langenbecks Arch. klin. Chir.*, im Druck.
- (30) Räsänen, T.: Mucosal mast cells of rat stomach; influence of ACTH, cortisone, and growth hormone. *Gastroenterology* 38 (1960), 70.
- (31) Räsänen, T.: The role of adrenals on the mucosal mast cells of the gastrointestinal wall of rat. *Acta physiol. scand.* 52 (1961), 162.
- (32) Räsänen, T.: Effects of dexamethasone, prednisolone and cortisol on the mast cells and tissue eosinophiles in rat gastric mucosa. *Acta endocr. (Kbh.)* 41 (1962), 432.
- (33) Räsänen, T.: Fluctuations in the mitotic frequency of the glandular stomach and intestine of rat under the influence of ACTH glucocorticoids, stress and heparin. *Acta physiol. scand.* 58 (1963), 201.
- (34) Ritchie, W. P., J. J. Breen, D. I. Grigg: Prevention of stress ulcer by reducing gastric tissue histamine. *Surgery* 62 (1967), 596.
- (35) Ritchie, W. P., J. J. Breen, D. I. Grigg, O. H. Wangenstein: Effect of decreased levels of endogenous gastric tissue histamine on acid secretion and stress ulcer formation in the rat. *Gut* 8 (1967), 32.
- (36) Rosenberg, A.: Production of gastric lesions in rats by combined cold and electrostress. *Amer. J. dig. Dis.* 12 (1967), 1140.
- (37) Schayer, R. W.: Studies on histamine-metabolizing enzymes in intact animals. *J. biol. Chem.* 203 (1953), 787.
- (38) Schayer, R. W.: Formation and binding of histamine by rat tissue in vitro. *Amer. J. Physiol.* 187 (1956), 63.
- (39) Schayer, R. W.: Histamine metabolism in the mammalian organism. *Int. Symp. on Mechanism of Hypersensitivity* (Boston 1959).
- (40) Schinz, H. R., W. E. Baensch, E. Friedl, E. Kehlinger: *Lehrbuch der Röntgendiagnostik* (Stuttgart 1952).
- (41) Selye, H.: The alarm reaction and the diseases of adaptation. *Ann. intern. Med.* 29 (1948), 403.
- (42) Schwartz, J. C., Y. Cohen, G. Valette: Histidine décarboxylase gastrique et ulcères expérimentaux chez le rat. *Biochem. Pharmacol.* 15 (1966), 2122.
- (43) Spiggi, E., M. Rosetti: Über 58 Fälle von Stressulcera. *Helv. chir. Acta* 35 (1968), 44.
- (44) Tafurt, C.: Zur Häufigkeit des Ulcus pepticum beim endogenen Hypercortisolismus. *Endokrinologie* 52 (1967), 8.
- (45) Telford, J. M., G. B. West: Some effects of corticosteroids on the metabolism of histamine and 5-hydroxy-tryptamine in the rat. *Brit. J. Pharmacol.* 16 (1961), 360.
- (46) Wendenburg, H. H.: Häufigkeit und Symptomatologie der Magen- und Duodenalulcera während der Corticoidmedikation. *Gastroenterologia (Basel)* 107 (1967), 283.

Privatdozent Dr. W. Lorenz

Institut für Klinische Chemie und Klinische Biochemie der Universität
8 München 15, Nußbaumstr. 20

Dr. G. Feifel

Chirurgische Klinik der Universität
8 München 15, Nußbaumstr. 20