



Sonderdruck aus:

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

» DRUG RESEARCH «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **11**, 662-664 (1961)

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

*Aus dem Pharmakologischen Institut
der Zentral-Universität und der Forschungsabteilung des Laboratoriums Life, Quito (Ecuador),
Leiter: Professor Dr. Plutarco Naranjo*

**Art und Sitz des
experimentellen Magengeschwürs und antiulceröse Aktivität
verschiedener Arzneimittel**

Von

Plutarco Naranjo, Galo Hidalgo und E. Banda-Naranjo

Aus dem Pharmakologischen Institut der Zentral-Universität und der Forschungsabteilung des Laboratoriums Life, Quito (Ecuador); Leiter: Professor Dr. Plutarco Naranjo

Art und Sitz des experimentellen Magengeschwürs und antiulceröse Aktivität verschiedener Arzneimittel

Von Plutarco Naranjo, Galo Hidalgo und E. Banda-Naranjo

Seit Shay u. Mitarb. [1] im Jahre 1945 eine experimentelle Methode beschrieben, um bei der Ratte Magengeschwüre zu erzeugen, die im wesentlichen in der Unterbindung des Pylorus besteht, haben zahlreiche Autoren diese Technik benutzt, um die antiulceröse Aktivität verschiedener Drogen zu bestimmen. Aber man hat dabei die Unterschiede der zwei Abschnitte des Rattenmagens nicht beachtet, ebensowenig wie die möglichen Unterschiede der antiulcerösen Aktivität der Drogen gegen diese beiden Abschnitte. Zum Beispiel beschrieben Finkels tein u. Mitarb. [2] vor kurzem die pharmakodynamische Aktivität einer neuen antiulcerösen Droge, des Oxyphenacyclimins (1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimid-2-ylmethyl-1-cyclohexyl-1-phenylglycolat-HCl, Daricon®), sie zogen jedoch nur die sogenannten Ruminalgeschwüre in Betracht.

Wir haben klare Unterschiede in der Schnelligkeit des Auftretens von Geschwüren, ihrer Zahl, ihrem histologischen Charakter und ihrer Pathogenese je nach ihrer Lokalisation im Magen beobachtet.

Die vorliegende Arbeit wurde mit der Absicht durchgeführt, die verschiedene Schnelligkeit des Auftretens und den histopathologischen Charakter der Geschwüre in beiden Abschnitten des Rattenmagens eingehend zu studieren und festzustellen, ob verschiedene antiulceröse Arzneimittel die gleiche Wirkung auf beide Geschwürstypen haben.

Material und Methode

Zur Verwendung kamen weiße Ratten von 120 bis 140 g Gewicht. Die Technik zur Erzeugung der Magengeschwüre war die von Shay u. Mitarb. [1], aber die Ratten wurden vor der Unterbindung des Pylorus nur 24 h lang nüchtern gehalten (Wasser ad libitum). Die Tiere wurden 17 h nach der Pylorus-Unterbindung mit Äther zwecks Autopsie getötet.

Die Drogen wurden so gegeben, die erste Dosis 10 bis 15 min vor der Unterbindung des Pylorus, die folgenden 3, 6 und 14 h nach der ersten.

Jede Dosis wurde an einer Gruppe von 3 bis 5 Ratten geprüft. In einer Experiment-Serie wurden zwei oder mehr Dosen von zwei Drogen geprüft und der ganzen Serie entsprach eine Gruppe von Kontrolltieren. Jede Versuchsserie wurde einmal wiederholt. Für die zahlenmäßige Auswertung wurden als Einzelgruppe alle Tiere angesehen, welche die gleiche Dosis erhielten.

Zahl der Geschwüre

Um die Zahl der Geschwüre festzustellen, wurde der Magen herausgeschnitten und auf eventuelle Perforationen äußerlich untersucht. Dann wurde er geöffnet, sein Inhalt untersucht, Volumen und pH bestimmt. Nach gründlicher Waschung wurden die Geschwüre mit dem Dissektionsmikroskop gezählt, und zwar gesondert in den beiden Magenabteilungen.

Auswertung

Zur Auswertung des Resultats wurde nicht nur der Prozentsatz der Tiere mit Geschwüren in Betracht gezogen, sondern auch die Zahl der Geschwüre, ihre Ausdehnung, wobei eine willkürliche Skala von 1 bis 3 je nach Durchmesser und Länge des Geschwürs aufgestellt wurde (3 = die größten). Einer Anhäufung punktförmiger Geschwüre wurde der Wert 4 gegeben, der für die große Zahl wie für die Oberfläche gilt.

Um die Zahl, die Ausdehnung der Geschwüre von Ratten jeder Gruppe, die an Geschwüren litten, in einer Formel zu vereinigen, wurde für jeden Magenabschnitt ein „Geschwürsindex“ aufgestellt:

$$\frac{\Sigma s \times 1/2}{Nu}$$

wobei Σs die Gesamtsumme der Geschwürsflächen in jeder Gruppe bedeutet, $1/2$ den Prozentsatz der an Geschwüren leidenden Ratten und Nu die Zahl dieser Ratten in jeder Gruppe.

Angewandete Drogen:

Oxyphenacycliminchlorhydrat, Präpanthelinbromid und Atropinsulfat. Die angegebenen Dosen entsprechen dem Gewicht dieser Salze.

Resultate

Die Geschwüre der Kontrolltiere

Die Magenschleimhaut der Ratte teilt sich klar in zwei Abschnitte ohne Übergang: den proximalen oder Speiseröhrenabschnitt mit einer dünnen Schicht verhornten Schuppenepithels (mucosa epidermoidea), der auch Ruminalabschnitt genannt wird, und den distalen

oder Antrumabschnitt mit einer dicken Drüschicht.

Der Geschwürsprozess im Epidermoid-Abschnitt (Abb. 1) beginnt meist mit Herdblutungen unter dem Epithel. Es folgen Gefäßthrombosen und schließlich Nekrosen im Corium und der Muskelschicht; eventuell kommt es zur Perforation. Anfangs erhält sich die Hornschicht, während die Nekrose sich bildet, dann aber bricht sie auf und bildet ein offenes Geschwür nach dem Mageninnern. Im allgemeinen haben diese Geschwüre hämorrhagischen Charakter. Häufig treten sie am Grund einer Schleimhautfalte auf, sind länglich, in Form einer Fissur. Seltener sind sie groß und rund.

Im Drüsenabschnitt schreitet der ulcerative Prozess progressiv von der Schleimhautoberfläche in die Tiefe fort. In frischen Geschwüren zeigen sich nur die oberflächlichen Schichten nekrotisch, während in den älteren die Ulceration bis auf die Muskelschicht reichen kann.

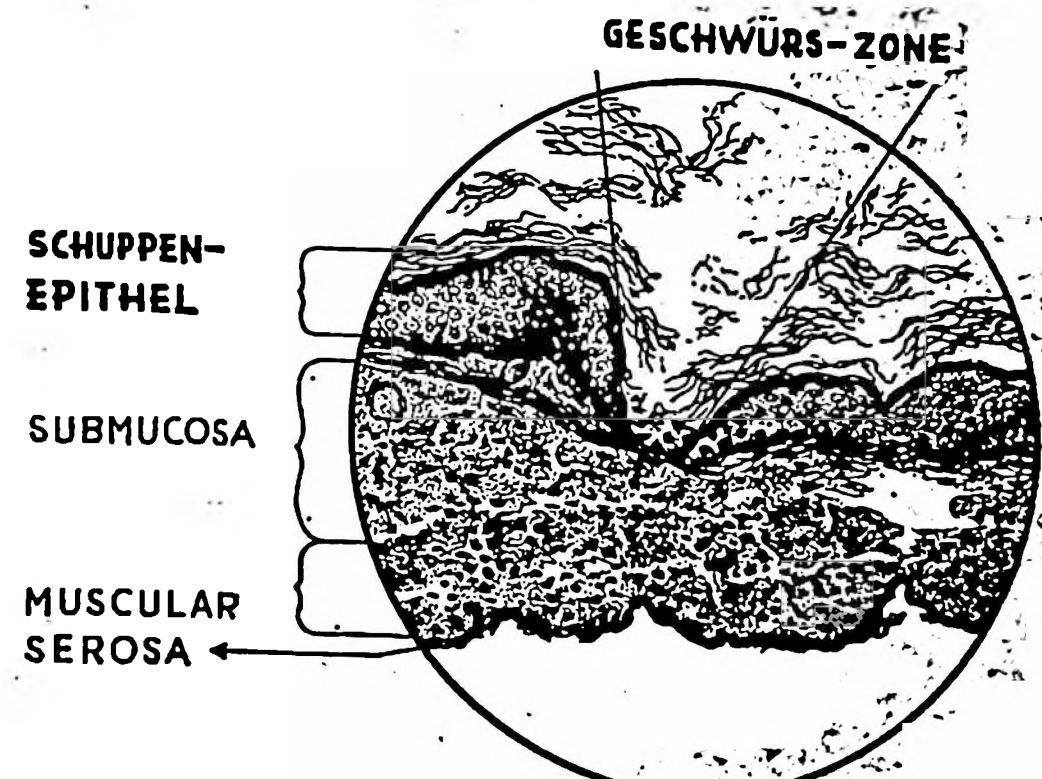


Abb. 1: Geschwüre des Epidermoid-(Ruminal-)Abschnitts des Rattenmagens (halbschematisch).

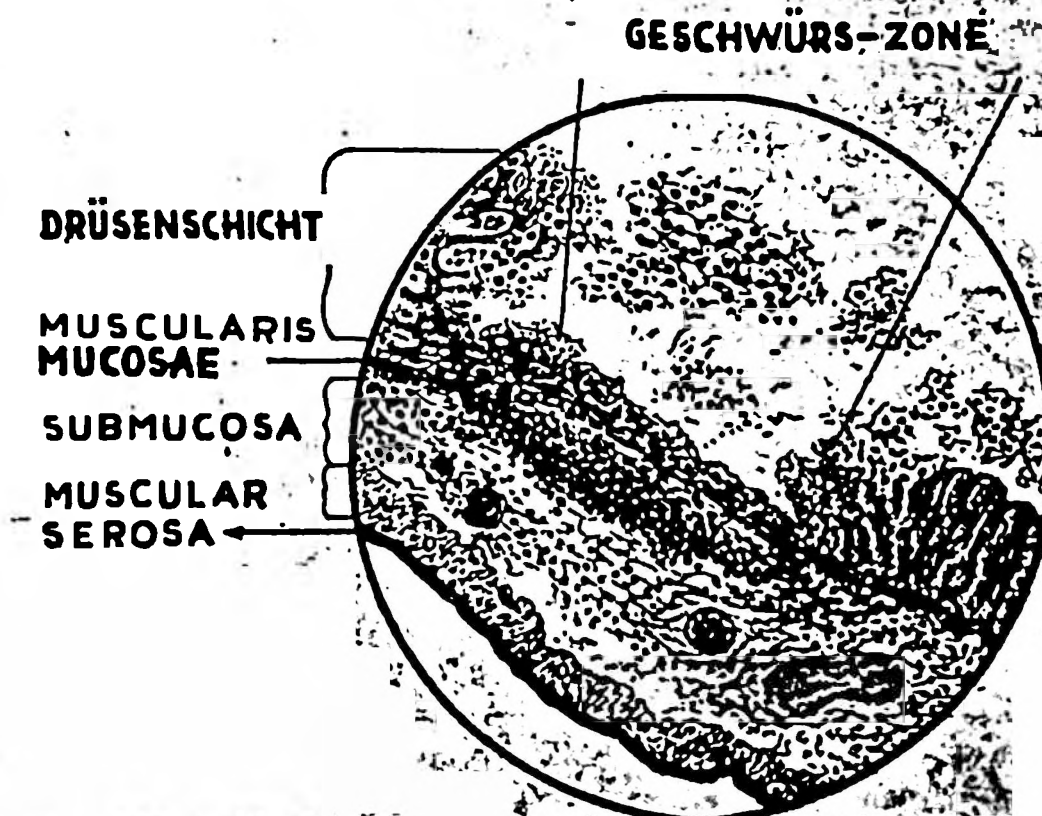


Abb. 2: Geschwüre des Drüsenabschnitts des Rattenmagens (halbschematisch).

Die Geschwüre sind glatt, mit scharfem Rand. Der Substanzverlust ist mehr oder weniger tief, je nach dem Entwicklungsgrad. Am Geschwürsgrund sammeln sich amorphes Material und Gerinnsel. Rings um das Geschwür besteht öfter Kongestion. Das Geschwür ergreift fast die gesamte Schleimhautschicht (Abb. 2);

man beobachtet die Ablösung des gesamten nekrotisierten Gebiets. Unter diesem finden sich Gefäßthrombosen und manchmal Nekrose der muscularis mucosae, meist der submucosa, nur ausnahmsweise der eigentlichen Muskelschicht. Das nekrotisierte Gewebe in der Tiefe wird nicht abgestoßen. Die „Ulknische“ entsteht somit durch den Verlust der Drüsen-schicht, ähnlich wie beim Ulcus pepticum des Menschen. Diese Geschwüre sind in der Regel rund und größer als die der Epidermoid-Region.

Im allgemeinen erscheinen die Geschwüre des Epidermoid-Abschnitts zuerst. Bei einigen Tieren und unter den gleichen Bedingungen des Experiments zeigten sich die Geschwüre nur in diesem Abschnitt. Andererseits waren es die, welche am schnellsten perforierten. Unter den 28 Kontrolltieren kamen 3 Perforationen vor. Sehr selten traten Geschwüre nur im Drüsenabschnitt auf.

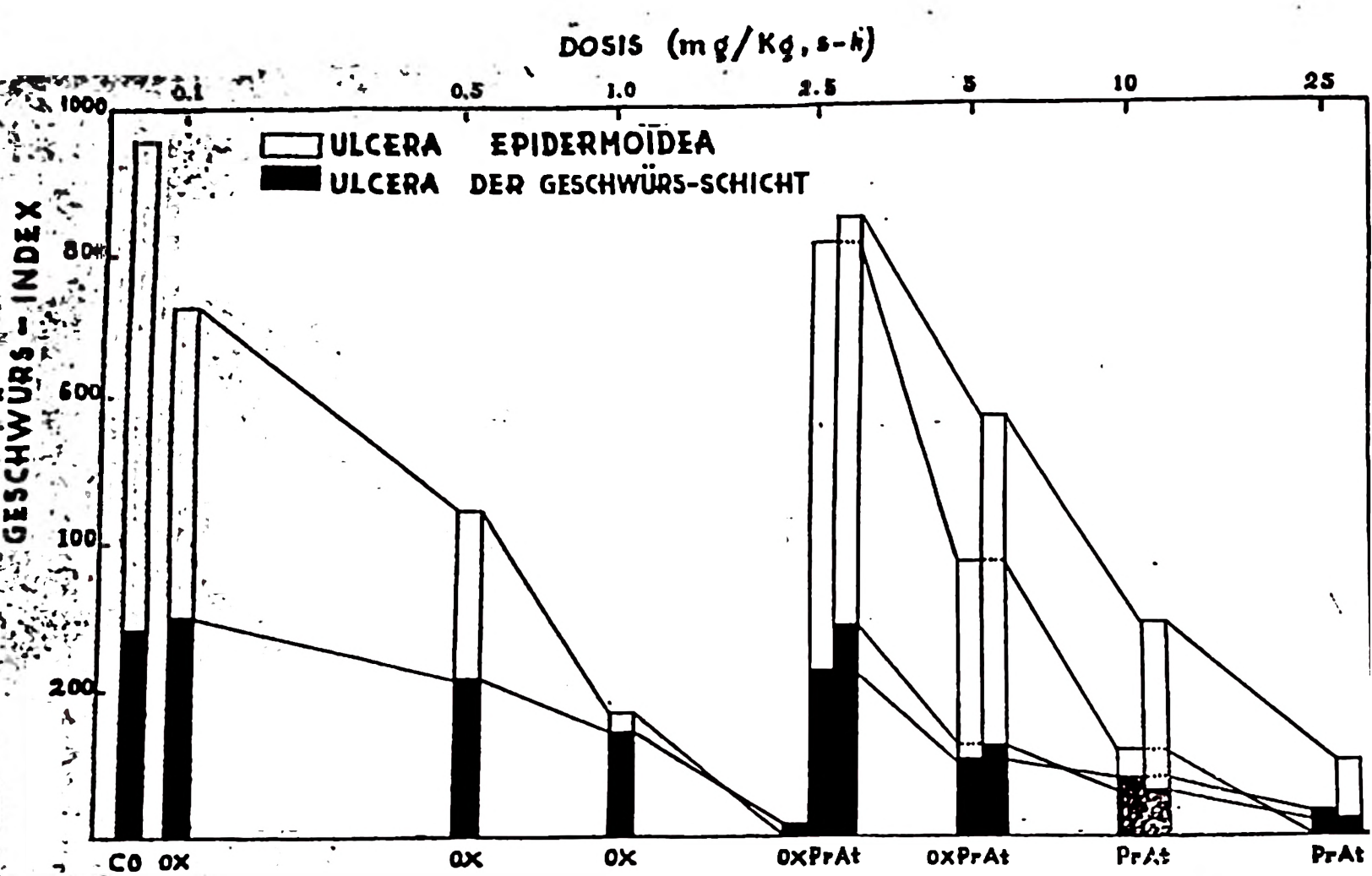


Abb. 3: Dosis und antiulceröse Wirkung verschiedener Arzneimittel. Die antiulceröse Wirkung wurde nach dem „Geschwürsindex“ gewertet, getrennt nach den beiden Magenabschnitten. Co = Kontrollgruppe; OX = Oxyphenicyclimin; Pr = Propantelin; At = Atropin.

Wirkung der Drogen

Zahlenangaben über den antiulcerösen Effekt der verwendeten Drogen finden sich in Tab. 1 und Abb. 3. Oxyphenicyclimin in Dosen unter 0,5 mg/kg (4 Injektionen zu bestimmten Stunden) setzte die Zahl der Geschwüre in dem Epidermoid-Abschnitt herab. Es kam zu keiner Perforation. Der Geschwürsindex für 0,5 mg/kg ist nur fast 1/3 gegenüber den Kontrollen

und die Differenz ist statistisch signifikant ($P < 0,01$). Die gleiche Dosis hatte keinen antiulcerösen Effekt im Drüsenabschnitt. Die kleine Differenz des Geschwürsindex im Vergleich zur Kontrollgruppe war statistisch unbedeutend ($P > 0,05$). Auf die Dosis von 1 mg/kg zeigten sich nur wenige Geschwüre bei 10% der Tiere in dem Epidermoid-Abschnitt mit einem Geschwürsindex von nur 0,3%. Der Geschwürsindex im Drüsenabschnitt reduzierte sich um 50%. Nach noch größeren Dosen ging der Geschwürsindex des Drüsenabschnitts weiter zurück und nach einer Dosis von 5 mg/kg erschienen bei 100% der Tiere keine Geschwüre mehr in irgend einem Magenabschnitt.

Tab. 1: Häufigkeit der Geschwüre in beiden Magenabschnitten der Ratten und antiulceröse Wirkung verschiedener Drogen

Drogen und Dosis	Ratten	Drüsenabschnitt				Epidermoidabschnitt			
		Geschwüre							
		Zahl der Geschwüre	Oberfläche	Fisurenförmig	Rund	Zahl	Fläche	Zahl	Fläche
Kontrollgruppe	28	61	38	76	82	103	136	31	52
Oxyphenicyclimin									
0,1 mg/kg	6	66	9	18	66	15	20	5	7
0,5 mg/kg	8	62	9	17	25	12	15	3	4
1,0 mg/kg	10	50	9	14	10	2	2	0	0
2,5 mg/kg	12	16	2	2	0	0	0	0	0
5,5 mg/kg	10	0	0	0	0	0	0	0	0
Propantelin									
2,5 mg/kg	6	66	8	14	83	24	27	5	8
5,0 mg/kg	8	50	6	10	39	11	14	3	5
10,0 mg/kg	8	25	4	6	16	2	3	0	0
25,0 mg/kg	6	16	1	2	0	0	0	0	0
Atropin									
2,5 mg/kg	6	66	9	17	83	20	46	8	14
5,0 mg/kg	6	50	5	8	66	16	20	5	7
10,0 mg/kg	8	25	5	5	25	10	13	4	5
25,0 mg/kg	6	16	1	1	25	3	3	2	2

Dosis 4mal wiederholt (Einzelheiten unter „Material und Methode“).
 Pro 100 Tiere in jeder Gruppe, die Geschwüre aufwies.
 Nach einer willkürlichen Skala von 1-5 (siehe Text).
 Im Fall von unzahligen punktförmigen Geschwüren wurde für die Auswertung der Wert 4 sowohl für die Zahl als auch für die Oberfläche berechnet.

Die Injektion von Propantelin gab qualitativ ähnliche Resultate; für quantitativ ähnliche Ergebnisse wurden höhere Dosen benötigt. Wenn man z. B. mittlere effektive Dosen (DE_{50}) in bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Geschwüren vergleicht, so braucht man gegenüber Oxyphenicyclimin die 8fache Dosis Propantelin für den Epidermoid-Abschnitt und die 5fache für den Drüsenabschnitt.

Betrachtet man in gleicher Weise die DE_{50} in bezug auf den Geschwürsindex, so ist das Verhältnis der Dosen der beiden Drogen annähernd ebenfalls 1:8 und 1:5, jeweils für die beiden Magenabschnitte.

Bei Verwendung von Atropin wurden ähnliche Resultate erzielt, aber quantitativ wurden für den Epidermoid-Abschnitt, um ähnliche Resultate wie mit Oxyphenicyclimin zu erzielen, 10- bis 14mal größere Dosen benötigt (je nachdem ob man den Prozentsatz von ulcerösen Tieren oder den Geschwürsindex in Rechnung stellt), und 5- bis 6fache Dosen für den Drüsenabschnitt.

Volumen des Mageninhalts und pH

Bei den Kontrolltieren betrug das mittlere Flüssigkeitsvolumen im Mageninneren 7,9 ml mit einem Standardfehler $\pm 3,4$ ml. $pH = 1,9 \pm 1,1$. Je größer das Volumen, um so niedriger war im allgemeinen das pH. Bei den mit Oxyphenicyclimin behandelten Ratten war bis zur Dosis von 1,0 mg/kg keine wesentliche Änderung des Flüssigkeitsvolumens oder des pH zu bemerken. Mit größeren Dosen wurde das Volumen kleiner und der pH-Wert nahm ziemlich zu.

Diskussion

Nach den geschilderten Resultaten ist der Epidermoid- oder Ruminal-Abschnitt des Rattenmagens für Ulcerationen und Perforationen empfindlicher als der

Drüsenabschnitt. Die Geschwüre beider Magenabschnitte haben anscheinend eine verschiedene Pathogenese. Im Epidermoid-Abschnitt fängt der Nekroseprozess tief in der Schleimhaut an um sich dann nach dem Mageninneren zu öffnen, während im Drüsenabschnitt die Ulceration an der Oberfläche beginnt und dann mit beträchtlichem Substanzverlust in die Tiefe dringt. Diese Form hat mehr den Charakter eines Ulcus pepticum, wie wir es beim Menschen kennen.

Die 5 verwendeten Drogen können die Ulceration in beiden Magenabschnitten verhindern, besonders aber im Epidermoid-Abschnitt. Oxyphenyclimin war am wirksamsten sowohl im Epidermoid- als auch im Drüsenabschnitt und erwies sich auch als besonders geeignet, um die Ulceration in dem Epidermoid-Abschnitt zu verhindern, während das am wenigsten aktive Atropin auch die am wenigsten selektive antiulceröse Wirkung aufwies.

Obgleich diese Arbeit nicht darauf gerichtet war, den Einfluss der Magensäure auf die Geschwürsbildung zu untersuchen, sei doch kurz hierauf eingegangen. Die Form, wie der Geschwürsprozess in beiden Magenabschnitten beginnt, das frühe Erscheinen in der Epidermoid-Zone und der histologische Charakter der Geschwüre lassen daran denken, daß bei dem ulcerativen Prozess in dem Epidermoid-Abschnitt die Salzsäure eine sekundäre Rolle spielt und vielleicht im Drüsenabschnitt eine mehr direkte.

Die Resultate unserer Versuche mit den Drogen, speziell mit Oxyphenyclimin, scheinen diese Hypothesen zu bestätigen, da ja mit Dosen, die weder das Volumen noch das pH des Mageninhalts modifizieren, schon Verhinderung des Geschwürsprozesses im Epidermoid-Abschnitt zu erreichen sind; dagegen geht in dem Drüsenabschnitt diese Verhinderung mit der Herabsetzung der Säure durch die Droge einher.

Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

Aus der vorliegenden Arbeit, die das Studium möglicher Differenzen der antiulcerösen Wirkung des Oxyphenyclimins auf die zwei Magenschleimhautabschnitte der Ratte, an denen nach dem Verfahren von Shay Ulcera hervorgerufen waren, zum Zweck hatte, läßt sich folgern:

1. Es bestehen deutliche Differenzen des Geschwürsprozesses in den Magenabschnitten. Im Epidermoid-Abschnitt entwickelt sich der Geschwürsprozess in der Regel von der Tiefe aus an die Oberfläche der Schleimhaut, umgekehrt im Drüsenabschnitt. In dem Epidermoid-Abschnitt erscheinen die Geschwüre früher, zahlreicher und in kleinerer Form als im Drüsenabschnitt.
2. Oxyphenyclimin verhindert die Bildung von Magengeschwüren speziell im Epidermoid-Abschnitt. Dosen von 1 und 2,5 mg/kg, die kaum das pH des Magens modifizieren, verhindern das Auftreten von

Geschwüren bei 100% der Tiere. Um die Geschwürsbildung in dem Drüsenabschnitt zu verhindern, sind höhere Dosen erforderlich, welche die Magensäure herabsetzen.

3. Oxyphenyclimin hat, verglichen mit Propanthelin und Atropin, eine stärkere antiulceröse Wirkung. Diese ist besonders selektiv im Epidermoid-Abschnitt, während Atropin die geringste selektive Wirkung hat.

Summary

Nature and Location of Experimental Gastric Ulcers; Anti-ulcerous Activity of Various Drugs

Gastric mucosa of rats is sharply divided in two sections: the proximal one consisting in a thin epidermoid mucous membrane (ruminal section) and a distal one consisting in a thick and glandular mucosa. Shay's method of pylorus ligation was used to produce gastric ulceration. Histological differences between ulcers of the two sections as well as the antiulcer activity of three drugs were studied.

Pylorus ligation produced many and small ulcers in the epidermoid mucosa and only a few but larger ulcers in the glandular region. Ulcers in the epidermoid region appeared earlier and perforated first.

The ulcerative process in the ruminal part of the stomach appears as vascular changes in the deep layers of the mucosa. Afterwards necrosis of these sites occurred; then it expanded both to the surface of the mucosa, the "ulcer" becoming visible, and to the other layers of the stomach wall.

On the other hand ulceration in the glandular mucosa started at the surface and progressed to the deep layers. Ulceration of the glandular mucosa appeared to be related to an increase in gastric acidity.

Among the three antiulcer drugs studied, oxyphenyclimine, a new anticholinergic compound which selectively inhibits gastric secretion, was the most active to prevent gastric ulceration. Doses of oxyphenyclimine less than 0,5 mg/kg sc, diminished the number of ulcers only in the epidermoid region and prevented their perforation. Doses between 0,5 and 1,0 mg/kg, prevented ulcer formation in the epidermoid region and diminished the number and extension of ulcers in the glandular region. Doses higher than 2 mg/kg prevented ulcer formation in both regions in 100% of animals.

To obtain similar results as those described with oxyphenyclimine 5 to 8 times higher doses of propantheline bromide and 6 to 10 times higher doses of atropine sulphate were required.

Literatur

- [1] Shay, H., Komarov, S. A., Fels, S. S., Meranze, D., Gruenstein, M., and Siple, H., *Gastroenterology* 5, 43 (1945)
- [2] Finkelstein, M., Pian, S. Y., Niesler, V. N., Johnson, C. A., and Schneider, J. A., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 125, 530 (1959)