

(Aus dem Pathologischen Institut in Genf.)

Über Bau und Entstehung des chronischen Magengeschwürs sowie Soorpilzbefunde in ihm.

Von

M. Askanazy,

kapitelweise unter Mitarbeit der Doktoren *A. Sedad* (jetzt in Konstantinopel),
W. Gloor (jetzt in Zürich), *A. Kotzareff* (jetzt in Konstantinopel).

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. Januar 1924.)

II. Teil.

4. Aus der Biologie des Soorpilzes mit Berücksichtigung einiger bisher weniger beachteter Punkte von pathologischem Werte¹⁾.

Den folgenden Schilderungen liegen Studien an 39 Soorstämmen zugrunde, die alle dem Magen entstammen, zum größten Teil operativ entfernten, chronischen Ulcera, manche bei der Autopsie gefundenen Magengeschwüren. Ein paar Stämme sind auch aus Magenkrebsen gezüchtet. Zum Vergleich mit diesen 39 Stämmen wurden einige Male Kulturen herangezogen, die aus Soorbelägen des oberen Verdauungskanals gewonnen sind.

Wenn es auch zu weit gehen würde, alle Einzelfälle, die diese Stämme lieferten, aufzuführen, so soll doch eine Tafelübersicht über die Herkunft der ersten 14 Soorstämme gegeben werden, an denen 7 aus herausgeschnittenen Ulcera, 7 aus 5 bei der Sektion vorgefundenen Geschwüren erhalten wurden. Die später gezüchteten Soorkulturen sind vornehmlich aus den von Chirurgen übermittelten Geschwüren entnommen. Die folgende Tafel ergibt einige Gesichtspunkte, indem sie einen Vergleich der bakterioskopischen Befunde im Ausstrich oder Schnitt mit dem kulturellen Ergebnis gestattet, einige bakterielle Assoziationen wahrnehmen läßt und ein Urteil über die Häufigkeit des Soorpilzbefundes ermöglicht. Die späteren Beobachtungen führten im wesentlichen zu dem gleichen Ergebnis.

¹⁾ Unter Mitarbeit von Dr. *W. Gloor*, später von Dr. *E. Grasset* und Dr. *R. Allemann*.

a) Operationsfälle.

			Soor bakterioskop.	Soorkultur	Staph-kolonien	Bac. coli-Kolonien	Nr. des Soor-stammes
1	T 423/20	Ulcus chron. cardiae	++ auch reichlich im Schnitt	—	+	—	
2	T 468/20	Ulcus chron. curvat. min.	++	++	+	++	2
3	T 569/20	Ulcus chron.	± (Fäden, daneben Kokken)	Aspergillus fumigatus			
4	T 610/20	Ulcus chron. curvat. min. mit Pneumatosis intestini	+	+	+	++	4
5	T 615/20	Ulcus chron. duodeni	+(wenig Kokken)	—	—	—	
6	T 776/20	Ulcus chron. pylori	++	++	—	—	6
7	T 782/20	Ulcus recidiv.	±	—	—	—	
8	T 876/20	Ulcus carcinomat.	+	++	—	—	7
9	T 877/20	Ulcus chron. curvat. min.	—	—	—	—	
10	T 895/20	2 Ulcera chron.	—	In beiden Ulcera ++	—	—	11
11	T 1059/20	Ulcus chron. curvat. min.	Nicht geprüft	++	—	—	13
12	T 953/20	Ulcus chron.	—	+	—	—	14
13	T 1061/20	Ulcus chron. perforat.	—	—	—	—	
14	T 1063/20	Carcinom	—	—	—	—	

b) Sektionsfälle.

			Bakterioskop. Soor-befund	Soor-kultur	Staph-kolon.	Coli-kolon.	Proteus-kolon.	Soor-stamm
1	351/20	Ulcus callos pylori	(NebenKokken) ++	+	+	—	+	1
2	360/20	Ulcus chron. pylori	(NebenStäbchen) +	+	—	—	+	3
3	1920	Ulcus duodeni perforat. ++	(Im Ulcusgrund u. i. Peritoneum)	+ aus Perit.	—	+	+	5
4	532/20	4 Ulcer. chron.	nicht gemacht	++	—	+	—	8.9.10.
5	29 X/20	Ulcus chron. Bel. Air.	+	++	—	+	—	12

Aus der das Operationsmaterial umfassenden Tabelle über 14 Fälle ist zu ersehen, daß der Soorpilzbefund in 7 Fällen in der Kultur, 3 mal nur im Ausstrich bzw. Schnitt, und zwar manchmal sehr reichlich positiv ausfiel, daß er in drei Fällen sowohl im bakterioskopischen als auch kulturellen Verfahren vermißt wurde. Unter diesen drei Fällen war einmal (T 1061/20) der Belag des Geschwürsbodens vorher abgewaschen, denn es fehlten auch Leukocyten; lag 1 mal (T 1063/20) ein Carcinom vor, bei dem, wie früher erwähnt wurde, der Soorpilzbefund schwankt. So blieb mit negativem Befund nur ein typisches Ulcus (T 877/20), das vom Pankreas abgetrennt wurde, welches seinen Boden bildete. Das Ulcus hatte nur noch einen Randsaum, keinen rechten Boden. Daneben

ist ein Fall (T 459/20) zu unterstreichen, in dem die Kultur *Aspergillus fumigatus* ergab. Seit dem ersten Befunde *F. Marchands* sind Schimmelpilze, vornehmlich *Aspergillus*-vegetationen auf Magengeschwüren bis zu den letzten Mitteilungen *v. Meyenburgs*¹⁾ wiederholt geschildert, und so erscheint die obige Feststellung als ein lehrreiches Bindeglied zur akuten Schimmelpilzmykose des Magens.

Aus der die Sektionsfälle betreffenden Tabelle ergibt sich, daß in allen 5 Fällen, in einem von den mehrfachen Ulcera des gleichen Falls regelmäßig Soorpilze gezüchtet werden konnten, wie solche auch in 4 im Ausstrich gesehen wurden. In dem durchgebrochenen Duodenalgewür ließen sich diese Pilze bis in das Peritonealexsudat verfolgen.

Als Begleitkeime wurden mehrfach Staphylokokken und Colibacillen angetroffen, während *Bac. proteus* nur aus Leichenmaterial erhalten wurde, also als postvitaler Ansiedler zu betrachten ist. Da die Untersuchung in erster Linie auf den Soorpilzbefund abgestellt war, und einige Male als Kulturmedium nur die Karotte und angesäuerter Blutagar benützt wurde, kann die begleitende Flora nicht immer vollzählig dargestellt sein. Daß Staphylokokken (neben Streptokokken) auch beim Soor der Mundhöhle oft zugegen sind, hat schon vor Jahren *Stooss* betont. In den Ausgangskulturen des Falles 532/20 ließen sich neben dem Soorpilz noch geschlängelte feine Fädchen von Streptothrixform bemerken, wie sie auch im Mundsoor gelegentlich zutage treten.

Daß sich die Soorbefunde bei mikroskopischer Prüfung und durch das Kulturverfahren nicht immer decken, liegt daran, daß der Befund von Ort zu Ort wechselt und der Ulcusbelag nur stellenweise zur parasitologischen Prüfung verwendet wurde, um das histologische Bild nicht zu stören.

Wenn wir die Bezeichnung *Oidium albicans* (*Robin* 1853) für den Pilz beibehalten haben, so geschah es aus Gründen des so heilsamen Prioritätsgrundsatzes, ohne daß damit eine bestimmte botanische Stellungnahme behauptet werden soll. Denn über sie gehen die Ansichten nach wie vor auseinander, wenn auch die Stimmen, den Pilz schlankweg zu den Sacccharomyceten zu rechnen, mehr und mehr verhallen, unter anderem, weil keine Bildung von Ascosporen sichergestellt ist, und weil die durch ihn bedingte Alkoholgärung ganz gering ist. Andererseits wird auch seine Zugehörigkeit zu den Schimmelpilzen, auch seine Beziehung zur *Monilia candida* *Plaut*²⁾ noch umstritten³⁾, so daß man

¹⁾ Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 23.

²⁾ *Castellani* (Ann. de l'inst. Pasteur 1916, S. 149) rechnet solche Soorstämme zu *Monilia albicans*, die Milch zur Gerinnung bringen und Gelatine verflüssigen.

³⁾ Unsere Erfahrungen stimmen mit den Literaturangaben überein, die man in dem gründlichen Artikel *Plauts* (Handb. d. pathol. Mykologie 5. 1913) vergleichen möge.

ihn in seiner gesonderten Mittelstellung bis auf weiteres verharren lassen kann.

Die Schwierigkeit der Kennzeichnung liegt in einem von allen Seiten anerkannten Kennzeichen, seiner vielgestaltigen Erscheinungsweise. Der Polymorphismus geht so weit, daß selbst die Einzelindividuen einer Kultur eine verschiedene Neigung zur Fadenbildung in der Nachkommenschaft offenbaren, so daß man auf abweichende Tochterkulturen unter anscheinend gleichen Bedingungen gefaßt sein muß. Daß dabei der Wachstumsboden mitspricht, ist seit langem bekannt, indem man im menschlichen Soor, in den Soorbelägen der oberen Verdauungswege vorherrschend die Fadenform trifft, wenn auch Soorzellen nie ganz fehlen, während die jüngere Kultur den Pilz gewöhnlich in der sprossenden Hefezellenform darstellt. Die Wachstumsform als rein sprossende Soorzelle kann (s. u.) lange auf dem Kulturboden bestehen, aber Wucherungen in reiner Fadenform scheinen nicht vorzukommen. Wenn die biologischen Studien des Pilzes (s. u.) ergaben, daß man auch in Kulturen reichlich Soorfäden erzielen kann, so sahen wir im letzten Abschnitt des ersten Teiles dieser Abhandlung das Gegenstück, daß wir auf manchen pathologischen Produkten des Menschen öfters und manchmal fast ausschließlich der sprossenden Hefezellgestalt begegnen. Das zeigen unsere Befunde auf dem Boden des Magengeschwürs. Es soll auch daran erinnert sein, daß v. Stoecklin¹⁾ in 5—6% von diphtherischen Belägen durch Ausstrich und Kultur den Pilz nur in der Zellform antraf, wobei er allerdings die Verwechslung von Soorfäden mit *Leptothrix* nicht für ausgeschlossen hielt. Auch Teissier²⁾ berichtet über Fälle, in denen er im Munde der Kranken nur die Hefezellform beobachtete, obschon die die Hefezellwucherung begünstigende saure Reaktion (s. u.) mangelte. Es spielen eben mancherlei Umstände mit, darunter die Besonderheiten der einzelnen Pilzrassen. Mit Recht spricht Plaut daher von der „Soorpilzgruppe“. Dabei braucht man keineswegs verschiedene „Arten“ des *Oidium* anzunehmen, wenn man auch nach den Angaben Castellani mit dem Wechsel der Soorpilze je nach dem Himmelsstrich zu rechnen hat, da er in den Tropen (Ceylon, südlich. Indien) nicht nur eine Spezies, sondern eine ganze Zahl verschiedener Arten von *Fungi imperfecti* im „Soor“ feststellte.

Wenn auch uns (s. u.) mehrere Spielarten vorgekommen sind, so ist doch das vorwiegende Wachstum in der Hefezellen- oder Fadenform kein Art-, nicht einmal ein durchgreifendes Rassenmerkmal. Sehen wir doch, wenn man die beginnende Soorbildung im Mundepithel „überrascht“, besonders Hefezellwucherung und in manchen Ulcera zumal in der Tiefe massenhafte Fadenbildung. Als Regel kann gelten,

¹⁾ Arch. de méd. exp. 1898.

²⁾ Arch. de méd. exp. 1897.

daß *Oidium* an der Oberfläche der Gewebe als Zellknospung beginnt und in der Tiefe als Faden fortstrebt. Daß der Pilz sich im Grunde des chronischen Magengeschwürs so gerne in der Hefezellform fortpflanzt, läßt sich nach den biologischen Erfahrungen, die man seit mehr als 3 Jahrzehnten gesammelt hat, zunächst darauf zurückführen, daß hier ein Oberflächenwachstum am günstigsten Standort vorliegt. Im gleichen Sinne begünstigend wirkt die Nähe der Luft — wenn auch im Magen in geringerer Menge vorhanden —, die saure Reaktion, wohl auch die Diffusion chemisch einfacherer Stoffe durch die Granulations- bzw. Nekroseschicht. Die Fadenbildung wird seit den vortrefflichen Studien von *Roux* und *Linossier*¹⁾ als Folge einer Schädigung im Dasein des Soorpilzes betrachtet, sie erfolgt in der Tiefe, zumal in flüssigen Stoffen, wo der O_2 weniger leicht Zutritt hat. Da die Hefezellbildung durch feste Nährböden gefördert wird, könnte die Flüssigkeitsverarmung an der Oberfläche ihrerseits der Zellsprossung Vorschub leisten. Daß auf saurem Boden gerne die Hefeform, auf alkalischem die Fadenform wächst, hat besonders *Teissier* hervorgehoben²⁾. *Linossier* und *Roux* haben die Regel aufgestellt, daß in den Soorkulturen die Mannigfaltigkeit der Form mit dem Molekulargewicht des Nährmittels wächst, indem z. B. in ganz verdünntem C_2H_5OH , in Glucose- und Glycerinlösungen Hefezellformen entstehen, in den Lösungen von Dextrin (also mit größerem Molekül) dünne verzweigte Fäden. Nimmt man an, daß die zum Ulcusboden diffundierenden Stoffe einfacher zusammengesetzt sind, so kommt auch dieser Umstand der Hefezellbildung zustatten. Alle diese Erwägungen erklären das Vorherrschen der Soorzelle im Ulcusgrunde, sie machen aber auch die Vielgestaltigkeit begreiflich.

Zur Züchtung des Soorpilzes kann man bekanntlich viele Nährmedien unserer bakteriologischen Arbeitsstätten benutzen, nur die Milch gilt mit Recht als ungünstiger Nährboden, wenigstens so lange sie nicht von selbst oder künstlich sauer geronnen ist. Das ist differentialdiagnostisch wichtig und für die Behandlung lehrreich. Der Pilz braucht zum Aufbau seiner Leibessubstanz O_2 ³⁾, Mineralsalze, Kohlenhydrate, N, wobei unter den Kohlenhydraten solche mit niedrigem Molekulargewicht bessere Nährstoffe abgeben, während unter den N-haltigen das Pepton an erster Stelle steht, Albumine von Soorpilz schwer assimiliert werden (*Roux* und *Linossier*).

¹⁾ Arch. de méd. exp. 1897.

²⁾ Das obenstehende Kapitel ist 1922 geschrieben. Inzwischen hat auch *Hartwich* (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **2**. 1923) die Fadenbildung des Soorpilzes auf der Blutagarplatte durch die alkalische Reaktion des Nährbodens, das Vorherrschen der Soorzellform im Magenulcus durch den Säuregehalt des Mageninhaltes erklärt.

³⁾ *V. Hübner* (Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **36**. 1904) fand allerdings in einem Kleinhirnabsceß einen Soorpilz, der auch anaerob wuchs.

Wir haben als Nährboden von besonderem Werte die gekochte Karotte benützt, auf deren rotem oder gelbem Grunde die weißen Oidiumkolonien sich schon im Beginn leicht abheben. Auf sie wurde das Material vom Ulcusgrunde direkt abgeimpft, man kann dann in 1 oder 2 Tagen die vorspringenden milch- oder porzellanweißen Kolonien einzeln oder zusammenfließend wahrnehmen (Abb. 1). Oft wuchsen sie auf diesem natürlich sauren Boden sogleich in Reinkultur. Hier tritt der Farbstoff der Karotte nicht in die Kolonie über. Wir haben aber zur Diagnose des Oidiums auch farbige Nährböden benützt, aus denen eine Farbstoffaufnahme durch die Pilzkultur stattfand. Dazu wurde in erster Linie der Nährboden von *Noeggerath*¹⁾ benützt, in dem die Nährgelatine bekanntlich mit 5 basischen, den Spektralfarben etwa entsprechenden Anilinfarben versetzt ist. Auf diesem schräg erstarrten Nährboden wuchs der Soorpilz als violetter bis blavioletter Streifen, der von dünnen, weißen, also ungefärbten Säumen umfaßt wird. Es gibt sich damit, wie schon *Roux* und *Linossier* betonten, die Neigung kund, aus dem Nährstoff Farbstoffe auszuwählen. Wir sind nun diesem biologischen Vorgang mikroskopisch nachgegangen. Dabei konnten wir feststellen, daß in dem gefärbten Rasen die Mehrzahl der Soorzellen ungefärbt bleibt, dazwischen aber überall einzelne gefärbte Soorhefelemente verstreut liegen. Diese Zellen, meist die kleineren unter den verschieden großen Formen, erscheinen gleichmäßig dunkelblau gefärbt, andere etwas größere sind diffus, aber ganz blaß gefärbt, oder sie enthalten nur blau gefärbte Körner, bald hell-, bald dunkelblaue, die sich in Häufchen oder Bogenlinien oder ähnlich wie Leukozytenkerne gruppieren. Zellmembran, der kleine Kern, „Vakuolen“ erscheinen nicht gebläut. Der Umstand, daß sich gerade die kleinsten Zellen färben, regt den Gedanken an, daß hier ein Seitenstück zur Basophilie der jungen tierischen Zellen vorliegt, die ja auch unter mehreren basischen Farben eine Auswahl treffen (vgl. die Unna-Pappenheim-Färbung). Daß eine Basophilie pflanzlicher junger

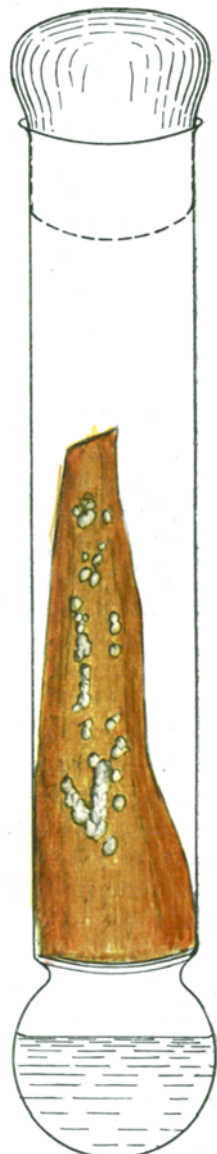


Abb. 1. 24stündige Soorpilzkultur auf Karotte, unmittelbares Ergebnis der Impfung mit dem Belag eines chron. Ulcus vom Menschen.

¹⁾ Fortschr. d. Med. 1888, S. 1..

Zellen bestehen kann, haben wir an jungen pflanzlichen Trieben beobachtet.

Roux und *Linossier* haben als weiteren gefärbten Nährboden die „betterave“ empfohlen, auf der die Soorkultur einen rosigen, dann Fleischton annimmt. Es ist aber eine Unsicherheit der Übersetzung als Störenfried eingetreten. Während *Plaut* „Runkelrübe“ übersetzt, spricht *v. Hibler* von der „roten Rübe“, die beide zu Hefe- und Pilzzüchtungen verwendet werden. Es ist aber ein Unterschied, ob eine Kultur auf einer weißen oder einer roten Rübe mit rötlicher Farbe wächst. In der Tat hat das Wort den Doppelsinn, wenn man keinen weiteren Zusatz macht. Einen leisen rosigen Schimmer kann eine *Oidium*-Kultur auf der weißen Rübe nach mehreren Tagen zeigen, meist wird er vermißt. Auf der roten Rübe bildet sich ein grauer schmieriger Rasen, wenn die Sterilisierung der Rübe den Pflanzenfarbstoff so mitnimmt, daß die Rübe makroskopisch fast schwärzlich erscheint. Erfolgt die Sterilisierung aber vorsichtiger, so färbt sich die Soorpilzkultur deutlich rötlich und rot. Untersucht man solche Kolonien mikroskopisch, so zeigen sich keine rotgefärbten Zellen, die Färbung ist also diffus.

Als weitere Nährböden sind Maltoseagar und, wie unten noch zu begründen ist, HCl-haltiger Agar verwertet worden.

Unter allen geprüften Soorstämmen unserer Fälle machten nur zwei eine Ausnahme in dem Farbton der Kulturen, die wir als Stamm b neben dem aus dem gleichen Fall gewonnenen, sich wie gewöhnlich verhaltenden Stamm a züchteten. Diese Stämme 15b und 18b besaßen eine eigene Pigmentierung, indem sie mit schwarzer Farbe wuchsen, die namentlich in jungen Kulturen einen Stich ins Graubräunliche aufwies. Auf der Runkelrübe war die Färbung mehr schokoladebraun. Sonst wuchsen sie auf allen Medien, auch auf dem *Noeggerath*schen Nährboden mit schwarzer Farbe. Ganz im Beginn der Kultur bestand einige Male eine schwarz-weiße, scheckige Zeichnung. Die schwarze Pigmentierung erhielt sich ununterbrochen durch die seit 2¹⁾ Jahren fortgezüchteten Generationen. In älteren Kulturen diffundierte der Farbstoff in die umgebende Agarschicht. Mikroskopisch fiel kein durchgreifender Unterschied gegenüber dem gewöhnlichen *Oidium albicans* auf bis auf allmählich eintretende und mit der Zeit zunehmende graue oder grauschwänzliche Pigmentierung mancher Zellen und Fäden. Zum Unterschied von ihm mußte man die schwarze Spielart als *Oidium* (*Monilia*) *nigricans* bezeichnen. 18b zeigte die größte, 15b die kleinere Soorzellform als Typus. Es dürften nur Varietäten, aber keine besonderen Arten vorliegen, etwa wie bei den Traubenkokken mit und ohne Pigmentierung.

Bei der Züchtung auf Gelatine zeigten die meisten unserer Soor-

¹⁾ Jetzt im 4. Jahre.

stämme keine Verflüssigung mit Ausnahme von 2 Stämmen (15a und 15b), die merkwürdigerweise gerade gleichzeitig mit den 2 schwarzen Stämmen aus 2 Fällen von Ulcus chron. gewonnen wurden und die die Peptongelatine verflüssigten. Mit diesem Verhalten gegenüber dem einfachen Gelatinenährboden ist die Erweichung der Bierwürzelatine durch die Oidiumkultur nicht zu verwechseln, die mit einer Ausnahme an allen Stämmen aber nur langsam hervorgebracht wurde. Nach 3 Wochen verschob sich die oberflächliche Schicht der Gelatine beim Neigen des Röhrchens wie eine dicke Gallerte. Die Schmelzung nimmt dann allmählich zu, war beim Stamm 16 am stärksten. *Fischer* und *Brebeck*¹⁾ haben auf dieses Verhalten der Soorerreger in der Bierwürzelatine zuerst hingewiesen und es als ein Unterscheidungsmittel zwischen zwei Spielarten des Soorpilzes verwertet, der groß- und kleinsporigen (besser: groß- und kleinzelligen) Form, indem die „Verflüssigung“ nur von der großzelligen Form erzeugt wird. Wir sahen aber die Erweichung der Gelatine auch gelegentlich bei der kleinen Soorzellform, wie denn die Abgrenzung beider im Prinzip zutreffend, aber doch einmal schwierig sein kann.

Im allgemeinen konnten wir mit *Fischer* und *Brebeck* die beiden Formtypen unterscheiden, unter denen die kleinere Form, wie das auch *Plaut* abbildet, auch kleinere „Vakuolen“, die größere „größere Vakuolen“ einschließen kann. Auch unter unseren Stämmen herrschte die großzellige Form vor. Wir sahen aber bei 2 Stämmen (Stamm 6 und 22) schon in der ersten Kultur und dann in den folgenden Abimpfungen fast ausschließlich so langgestreckte Zellen, daß man an kurze Fadenansätze denken mußte. Während die Soorzellen in der Regel kurz elliptische, ovoiden oder auch kugelige Körperchen darstellen, erschienen die Zellen in den erwähnten beiden Fällen wie lange Spindeln mit abgestumpften Enden von verschiedener Dicke und Länge. Sie verrieten auch eine Neigung zu schnellerer Fadenbildung, selbst schon nach 24 Stunden. Im allgemeinen tritt die Fadenbildung erst später ein, beim Abklingen der vegetativen Energie der Kultur, doch kommen hierin je nach Stamm und Nährboden Abweichungen vor. Betonen möchten wir noch die verschiedene Breite der Fäden, die als schmale, plasmatische gut und diffus färbare Fäden neben plumpen, breiten, oft mit gestreckten „Vakuolen“ erfüllten Schläuchen erscheinen können. In solchen breiten Fäden können schließlich nur noch ein paar in basischen Anilinfarben färbare Stellen vorhanden sein. Auch das hängt vom Alter und Nährboden ab. Das ist aber für die bakterioskopische Diagnose von Schnitten festzuhalten, die bei dünnen Fäden, wie schon im ersten Teil bemerkt wurde, einige Schwierigkeiten bereiten kann,

¹⁾ Zur Morphologie, Biologie usw. der Kahmpilze, der *Monilia cand.* und des Soorerregers. Jena, Fischer 1894.

zumal wir von den Bildern der Soormembranen her die feinen Fäden weniger zu berücksichtigen gewohnt sind. Da mag im Zusammenhange erwähnt sein, daß *v. Hibler* in Kulturen auf Blut auch auffallend kleine Soorzellen gesehen hat.

Zur Diagnose des Soorpilzes ist weiter noch die Tierpathogenität zu verwerthen, die zuerst von *P. Grawitz* nach subcutaner und intraperitonealer Injektion festgestellt und genauer studiert ist und die dann seit *Klemperer* in der Form der intravenösen Einspritzung von Kaninchen oft herangezogen wird. Unsere Erfahrungen über die diagnostische Bedeutung der Tierversuche lauten dahin, daß die intravenöse Einspritzung der Reinkultur (1—2 ccm Bouillonkultur oder Aufschwemmung der Kulturen auf festem Nährboden) keine beständigen Ergebnisse hat. Nicht selten wurden nur Temperatursteigerungen bis zu 41,2° erzielt, ohne tödliche Wirkung. Die Temperaturerhöhungen können nicht nur Proteinkörperwirkung sein, da sie tagelang fortbestanden. In anderen Fällen war die pathogene Wirkung kaum deutlich, in wieder anderen sicher und tödlich. Negative pathogene Wirkungen sind schon von anderen Autoren (s. bei *Plaut*) festgestellt. Dabei zeigt sich, daß der saprophytische Soorpilz im Munde des Gesunden für Kaninchen stark pathogen sein kann [*Brünstein*¹⁾], während der aus den pathologischen Produkten des Menschen gewonnene Stamm — wir haben das auch mit dem Pilz aus Soorbelägen des Menschen erlebt — Tiere nicht ernstlich krank zu machen braucht²⁾. Solche Unstimmigkeiten sind ja für pathogene Keime des Menschen längst bekannt und bedingen die Unsicherheit der Tierversuche als Maßstab der Virulenz für den Menschen. Man darf über der Speziesdisposition die individuelle, allgemeine und örtliche nicht vernachlässigen, darunter die Zusammenwirkung mit anderen Mikroben. Die positiven Tierversuche führten zu den bekannten Soorherdchen, die an die experimentelle Mycosis aspergillina erinnern, in verschiedenen Organen sitzen können, aber am deutlichsten und regelmäßigsten in den Nieren auftreten. Ihr histologisches Bild legt Zeugnis dafür ab, daß der Soorpilz in Reinkultur Entzündung, Nekrose und leukocytaire Infiltration bewirkt. Derselbe Schluß läßt sich aus Tatsachen der menschlichen Soorinfektion ziehen, nämlich daraus, daß beim Mund-, Rachen-, Speiseröhrensoor die Pilzfäden zuvörderst ins Gewebe vordringen und andere Mikroben an der Oberfläche bleiben oder ihnen als Begleiter nachfolgen, sodann daraus, daß man in den menschlichen Soormetastasen gelegentlich nur den Soorpilz in Reinkultur antraf (*v. Hibler*).

¹⁾ L'oidium albicans dans la bouche de personnes saines. Thèse de Genève 1907.

²⁾ Wir haben einige Male intravenöse Einspritzungen auch bei Meerschweinchen mit Erfolg ausgeführt. So tötete Stamm 2 (0,5 ccm Aufschwemmung einer Öse in 1 ccm NaCl-Lösung) Meerschweinchen in 48 Stunden.

Im Laufe des Wachstums der Soorelemente lassen sich wichtige Erscheinungen der *Biochemie in ihnen* beobachten. Unter den chemischen Produkten lassen sich mit den üblichen Farbreagenzien (Scharlachrot usw.) positiv reagierende Fetttröpfchen in den Soorzellen erkennen, ferner in „Vakuolen“ angesammelte chromophobe Stoffe, endlich *Glykogen*. Diesem müssen wir besondere Beachtung schenken. Das Vorhandensein von Glykogen im Körper des Soorpilzes ist schon von Roux und Linossier mit der Jodreaktion festgestellt, es wird auch von Plaut erwähnt; die „Erythrogranulose“ v. Hiblers dürfte ebenfalls Darstellung von Glykogen sein. Die Glykogenbildung des Oidium — bei der Bierhefe ist sie nach Ernährung mit Kohlenhydraten von Laurent¹⁾ studiert — ist aber in medizinischen Kreisen wenig bekannt — (auch wir haben sie „neu entdeckt“) —

und in ihrer Bedeutung bisher nicht gewürdigt. Da das Glykogen als „tierische Stärke“ bezeichnet wurde, ist sein Vorkommen in der Pflanzenwelt, sein reichliches Auftreten in den Fungi oft vernachlässigt. Dem Glykogen begegnen wir aber auch in den Fungi imperfecti, ebenso wie in Protozoen (Entamoeben, Balantidien), also im Grenzgebiet von Pflanzen- und Tierreich. Man kann

sich im frischen Präparat der Soorpilzkultur oft — aber nicht immer — durch Jodzusatz von dem in wechselnder Menge vorkommenden manchmal in fast allen Elementen vorhandenen Glykogen durch seine mahagonibraune Färbung (Abb. 2) überzeugen. Der Glykogengehalt wechselt zunächst mit den Rassen. Wir haben in mehreren Fällen mit mehrfachen *Ulcera ventriculi* aus einem Geschwür eine jodpositive Kultur, aus einem anderen Geschwür des gleichen Falls eine jodnegative Kultur erhalten. Das Glykogen tritt in kleinen, dann in größeren Tröpfchen weiter zusammenfließend auf und kann schließlich die ganze Zelle erfüllen, so daß nur die Membran und der kleine Kern freibleiben. Die jüngsten Sprossen der glykogenhaltigen Soorzellen erscheinen glykogenfrei, so daß Glykogen erst im Laufe des Zellenwachstums und im Stoffwechsel der erwachsenen Zellen entsteht. In großer Menge findet man Glykogen in großen kugligen Zellen, die zur Bildung der Chlamydosporen führen und in diesen selbst, die uns einige Male begegneten. Glykogen kommt auch im Innern der Soorfäden vor. Man kann es in Stämmen aller Formtypen treffen, anscheinend seltener in der Spielart mit kleinen Zellformen. Da der Glykogengehalt nicht ganz ständig ist, gingen wir den Bedingungen seiner Entstehung nach. Zunächst stellte sich

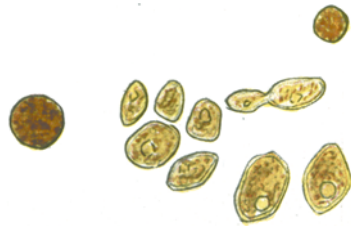


Abb. 2. Glykogen in Soorzellen, durch Jodzusatz veranschaulicht. Imm. Stamm 2 nach 24 Stunden.

¹⁾ Ann. de l'inst. Pasteur 1889, S. 113.

seine Abhängigkeit vom Zuckergehalt des Nährbodens heraus. Wir haben das in absichtlicher Übertreibung an Versuchen mit den Stämmen 15a, 18a und 21 festzustellen vermocht. Während diese Stämme auf einfachem Agar und Lactoseagar auch nach einigen Tagen kein Glykogen gebildet hatten, stellte sich auf 8% Traubenzuckeragar reichlichste Glykogenbildung vor und in der gleichen Zeit ein. Dabei trat nun eine interessante morphologische Veränderung auf. Durch die

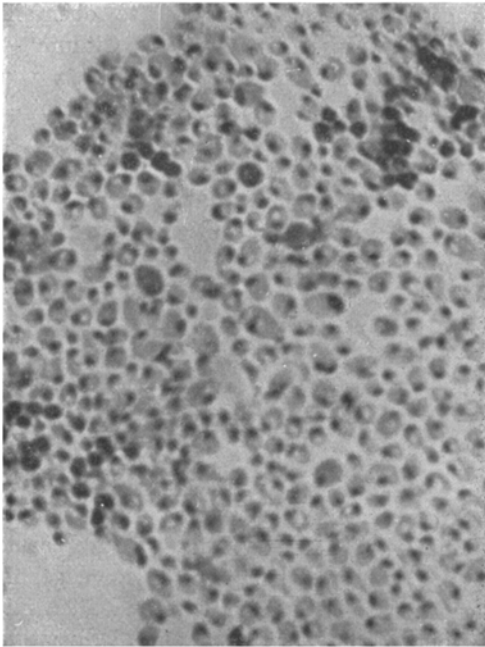


Abb. 3. Soorpilzkultur mit Glykogenmast, nur der Kern der Soorzellen in Methylenblau gefärbt, ihr Protoplasma hell, ungefärbt, gebläht. Mikrophotographie Zeiss Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2, Abstand 50 cm.

Glucosefütterung und Glykogenspeicherung vergrößerten sich die Zellen, nahmen mehr kuglige Formen, seltener die Gestalt großer Ovale an und ihr Protoplasma wurde glasig hell (Abb. 3). Die Größendifferenzen zwischen den einzelnen Zellen gleichen sich etwas mehr aus. Färbt man Ausstriche dieser Kulturen in gewöhnlicher Weise mit basischen Anilinfarben wie *Löfflers* Methylenblau, so werden die Zellen nicht mehr wie sonst diffus dunkelblau gefärbt, sondern ihr Protoplasma bleibt farblos oder erhält hier und da nureinenzarten, rötlich-blauen Ton, wogegen der kleine, meistens exzentrisch gelegene Kern als blauer Punkt besonders schön hervorsticht. Das ist

interessant. Die Glykogeninfiltration wirkt also auf diese Pflanzenzellen analog wie auf tierische Zellen, deren Protoplasma dadurch ja auch glasig, hell verändert erscheint. Auf Dextrosekarotten haben wir das Fortbestehen des Glykogengehaltes in Zellen und Fäden einen Monat lang verfolgen können, auch hier waren die kleinen Zellen manchmal glykogenfrei. Glykogenhaltige Kulturen können schon nach der ersten Abimpfung glykogenfrei werden. Das traf auch bei den mit Glykogen gemästeten Kulturen zu; dabei fiel aber auf, daß die Zellen trotz der negativen Glykogenreaktion ihr helles, kugliges Aussehen noch teilweise beibehielten. Das läßt daran denken, daß auch in der pflanzlichen Zelle das Glykogen an einen

organischen „Träger“ (*Langhans*) gebunden ist, wie in der tierischen. Da können ja die aus der Zelle hervorperlenden „Glykogentropfen“ morphologisch bestehen bleiben, nachdem ihr Glykogen in Lösung gegangen oder in Zucker umgewandelt ist. Auf dem zur Soorkultur viel benützten Maltoseagar stellten wir auch Glykogen im Oidium fest.

Wir haben dem Glykogenegehalt der Soorpilze unsere besondere Aufmerksamkeit zugewandt, weil wir ihn zu dem stets glykogenhaltigen geschichteten Pflasterepithel der Schleimhäute, dem Lieblingsaufenthalt des pathogen werdenden Oidium in Beziehung setzen, wie schon früher angedeutet wurde¹⁾. Dahin gehört die Schleimhaut des oberen Verdauungskanals bis zur Kardia, die Schleimhaut der wahren Stimmbänder mit Nachbarschaft, die Schleimhaut der Vagina. Auch die Harnblase mit ihrem glykogenhaltigen Übergangsepithel darf nicht vergessen werden. Auf meine Veranlassung hat *Sassakawa*²⁾ die Epidermis in ihren wechselnden pathologischen Zuständen auf Glykogen untersucht und dabei gefunden, daß sie, die vom spätern Fötalleben an durch das ganze extrauterine Dasein normalerweise glykogenfrei ist, unter pathologischen Umständen aber, namentlich bei entzündlichen Wucherungen Glykogen in den höheren Retschichten, manchmal auch bei Parakeratose führt. Die äußere Haarwurzelscheide ist schon in der Norm glykogenhaltig, während die Schweißdrüsen bei Dermatosen mehr Glykogen zeigen als in der gesunden Haut. Die glykogengedüngten Gewebsböden liefern dem Soorpilz und verwandten Pilzarten³⁾ günstige Ernährungsbedingungen, sie erleichtern seine Ansiedlung und Wucherung. Wir haben schon andern Orts hervorgehoben, wie die Berücksichtigung analoger chemischer Stoffe im menschlichen Organ und im Parasitenleibe das Verständnis der Lokalisation der Parasiten fördert. Es ist klar, daß der Glykogenegehalt allein zur Erklärung der Invasion nicht ausreicht, da der Soorpilz häufig im Mund vorhanden und das Mundepithel stets glykogenhaltig ist. Aber wenn andere Umstände das Eindringen der Keime begünstigen (lokale und allgemeine), so wird der Pilz hier leicht haften und gedeihen. Es ist nun daran zu erinnern, daß *J. Arnold*⁴⁾ das Vorkommen von Glykogen im menschlichen Magen als ein sehr häufiges Ereignis beschrieb, sowohl im Oberflächenepithel als auch im Epithel der Drüsen. Der Forscher gibt aber zu, daß die verschiedenen Mucine und Mucoide bald positiv bald negativ auf die Bestsche Färbung reagieren, was er auf Glykogenbeimengungen zurückführen wollte. Ja er stellt diese Ansicht sogar für das Fibrin und die

¹⁾ *Askanazy*, Verhandl. d. Schweizer. Naturforsch.-Ges. 1920, Neuchâtel. S. 238.

²⁾ Anhang f. Dermatol. **134**, 418. 1921.

³⁾ Betreffe der Dermatitis oidiomyelitica vgl. *Staehele*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **134**, 407. 1921 (Lit.).

⁴⁾ Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**, 439. 1911.

Mastzellengranula als möglich hin, mit Rücksicht auf ihre positive Best-Färbung. Darin geht *J. Arnold* wohl zu weit. Auch seine mikroskopischen Bilder der merkwürdig gleichmäßig gekörnten Epithelien lassen Bedenken aufkommen, die durch eigene Untersuchungen an frisch in Alkohol übertragenen Magenstücken bestärkt wurden. Sagt er doch selbst von manchen Adenocarcinomen, daß erst die chemische Analyse ergeben könne, wie weit die in ihnen vorhandene „Glykogenreaktion“ gebender Substanzen mit Glykogen identisch sind. Die Rotfärbung nach *Best* ist an sich ja nicht spezifisch. Wegen der färberisch ähnlichen Best-Reaktion kann darauf hingewiesen werden, daß Mucine und Mucoide Glykoproteide sind, also Stoffe, in denen Eiweißkörper mit einem Kohlenhydratkomplex vereinigt sind. Ob der Soorpilz sie so verwerten kann, wie das Glykogen im Pflanzenepithel, ist fraglich. Wir möchten dagegen auf eine andere Zelle in jeder frisch entzündeten Schleimhaut Gewicht legen, die nach der Immigration und Emigration eine Zeitlang Glykogen beherbergt, die gelapptkernigen Leukoocyten. Vielleicht liegt unter anderem auch darin ein Moment, das zur Ansiedlung des Soorpilzes in der entzündeten Schleimhaut den Anlaß gibt. Schon lange wird anerkannt, daß die katarrhalische Entzündung im Mund und Rachen das Haften des Soorpilzes begünstigt. *Roux* und *Linossier* haben hervorgehoben, daß sich der Soorpilz besonders von Kohlenhydraten ernährt. Wir schließen: *der Soorpilz ist glykogenophil*.

Es waren ebenfalls allgemeinere Gesichtspunkte und der uns beschäftigende Gegenstand der Soorpilzwucherung im Magenulcus, der uns gründlicher als alle unsere Vorgänger die Beeinflussung des Soorpilzwachstums durch die H-Ionenkonzentration des Nährbodens studieren ließ. Seit langem ist bekannt, daß die Soorentwicklung im Munde durch saure Reaktion geweckt und gefördert wird. Da sind besonders organische Säuren im Spiele. Einige ältere Autoren, die die Biologie des Soorpilzes verfolgten, haben den Nährböden Säuren zugefügt. *Roux* und *Linossier* benützten H_2SO_4 als Vertreter der Mineralsäuren, Weinsteinsäure als Vertreter der organischen Säuren. Sie sehen die Säuren in stärkeren Konzentrationen als giftige Stoffe an, die wie andere Gifte die Fadenbildung beförderten, H_2SO_4 hebe in einer Konzentration von 2,45% das Wachstum ganz auf. Milchsäure erkannten sie schon als gutes Nährmittel, was wir bestätigen werden und auch darum betonen, weil wir gelegentlich — zuerst saprophytische — Soorpilzwucherungen in Milchklümpchen fanden, die im Rachen sich gestaut hatten. Auf die Bedeutung der Milchsäure für die Verhältnisse im Magen kommen wir zurück. *Teissier*¹⁾ prüfte das Wachstum des Soorpilzes auf sauer und alkalisch gemachten, lackmushaltigen Nährböden und fand, daß das Soorwachstum die sauer reagierenden Medien durch Bildung von kohlensauren NH_3 neutralisierte.

¹⁾ Arch. de mèd. exp. 1897, S. 253.

Die Kulturen auf sauren und alkalischen Nährstoffen zeigten ein verschiedenes Aussehen, indem sie auf saurem Boden glatt, feucht, nicht anhaftend sind und aus Hefezellformen bestehen, auf alkalischem Boden hautartig, faltig, anhaftend erscheinen und besonders aus Fäden bestehen. Das Wachstum in der Hefeform veranlaßt *Teissier* den sauren Nährboden als günstiger anzusehen. Er erwähnt nur nebenher, daß er auch HCl zu Nährböden zugefügt hat.

Es braucht im Rahmen dieser Arbeit nicht ausdrücklich begründet zu werden, warum ich schon vor 10 Jahren mit *salzsäurehaltigen* Nährboden für die Oidiumkultur zu arbeiten begann, als wir die Beziehung des Soorpilzes zum Magengeschwür ins Auge faßten. Damals erregte es meine Aufmerksamkeit, daß *Oidium alb.* auf mit verdünnter HCl beschicktem Blutagar üppiger wuchs als auf gewöhnlichem Agar, daß der Pilz von einem Soorbelag des Ösophagus auf HCl-Agar sofort in Reinkultur erhalten werden konnte, daß ich auf Agar, der mit 1% HCl über-gossen war, eine Kultur mit reichlich knospenden Soorzellen antraf. Schon damals ergab sich, daß *der Soorpilz chloracidoresistent, ja chloracidophil ist*. Leider hat sich in der medizinischen Sprache die Bezeichnung „säurefest“ für Mikroben mit säurefester Färbung eingebürgert, was man hinzusetzen sollte und von Säurefestigkeit der Lebewesen nur dann sprechen, wenn die Keime den Säuren, selbst Mineralsäuren, nicht nur widerstehen, sondern durch die Säure noch in ihrer Entwicklung gefördert werden. Diese Förderung ist eine zweifache, indem sie in ihrem Wachstum direkt begünstigt werden, dann durch Abhaltung der säureempfindlichen Konkurrenz Bakterien vorwärts kommen. Natürlich sind zur Prüfung auf Widerstandsfähigkeit und Wachstumsbeförderung des Soorpilzes von seiten der HCl weitere Versuche notwendig.

Zuerst wurde folgende Züchtungsreihe hergestellt, wo die Kolonien nach 24stündigem Wachstum auf Agarplatten gezählt wurden, die stark alkalisch, schwach alkalisch, neutral reagierten, ferner mit 1⁰/₁₀₀ und 3⁰/₁₀₀ HCl versetzt waren. Es wurde eine Öse von einer stark verdünnten Aufschwemmung eingesät. Zum Vergleich wurde in einer Parallelreihe *Staphylococcus aureus* auf dem gleichen Nährboden gezählt. Das Ergebnis zeigt sich aus folgender Tafel I:

Nach 24 Stunden war also auf dem stark alkalischen Nährboden kein Soorkeim, *Staphyl. aur.* nur in ganz kleinen Kolonien angegangen. In leicht alkalischem und Neutralagar gedieh Oidium, aber weit schwächer als *Staphylokokken*. In 1⁰/₁₀₀ HCl-Agar nahm das Oidium an Zahl und Größe der Kolonien zu, die Zahl der Staph.-Kolonien schien etwas geringer. In 3⁰/₁₀₀ HCl-Agar kam *Staphylokokkus* schlecht fort, während das Wachstum des Soorpilzes immer üppiger wurde. Auf 1% HCl-Agar ging *Staph.* nicht mehr an, während das Oidium noch weiter wuchs. Die Kolonienzahl war wegen der Verflüssigung des Nährbodens nicht festzustellen.

Tabelle I.

		Soor	Staph. aur.
11	Stark alkalischer Agar (auf 50 cem Neutralagar 5 cem einer 10 proz. Na_2CO_3 -Lösung)	Stamm I 0	60 ganz kleine Kolonien
2	Leicht alkal. Agar	34	350
3	Neutralagar	30	400
4	Agar $3+1\frac{0}{100}$ HCl	55 große Kolonien	310
5	Agar $3+3\frac{0}{100}$ HCl	79 Kolonien, an der Oberfläche klein	10
6	Agar $3+1\frac{0}{10}$ HCl	Mit Wachstum aber wegen zerfließendem Nährboden unzählbar	0

Die Züchtungsversuche wurden nun erweitert, indem Colibacillen als Vergleichsobjekt herangezogen wurden, was sich aus mehreren Gründen empfahl, zumal auch diese Bakterien von einzelnen Seiten (siehe Abschnitt 6) als Schädlinge in der Ätiologie des Ulcus eingeschätzt sind. Sodann wurde die Säuerung des Nährbodens auch mit Milchsäure vorgenommen. Wir haben das Vorkommen des Oidiums bei Magenkrebsen bereits erwähnt, in denen die Milchsäuregärung ja zur Regel gehört. Der Soorstamm 4 vom Fall T 610/20 (Magenulcera mit Pneumatosis intestinalis) und der vom gleichen Fall gezüchtete B. coli ergaben nach 24 Stunden auf Nährböden, die nach Mischung mit Säure oder Alkali auf 60° erwärmt und dann mit Lackmus auf ihre Reaktion kontrolliert wurden, folgenden Befund:

Tabelle II.

	Soor	B. Coli
1. Alkal. Agar	120	420
2. Agar neutral	250	390
3. Agar $1\frac{0}{100}$ HCl	400	440
4. Agar $3\frac{0}{100}$ HCl	90	2
5. Agar $1\frac{0}{100}$ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$	380	300
6. Agar $3\frac{0}{100}$ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$	0	0

Aus dieser Tabelle folgt, daß der Soorpilz auf $1\frac{0}{100}$ HCl-Agar besser als auf alkalischem oder neutralem Agar wächst, während Coli keine wesentlichen Wachstumsunterschiede ergibt. Es zeigt sich ferner, daß Oidium noch gut auf $3\frac{0}{100}$ HCl-Agar fortkommt, während Coli da nur noch in seltenen Exemplaren nachzuweisen ist. Endlich erkennt man, daß auf Nährböden mit $3\frac{0}{100}$ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ weder Oidium noch B. coli in Saat schießen. — Die folgende Züchtungsreihe der Tab. III umfaßt zum Vergleich neben Soorpilz und B. coli auch noch Staphylokokken, die wir neben dem Soorpilz gelegentlich im Ulcus begegnen, und sie zeigt das Wachstum von 24, danebenstehend auch noch nach 48 Stunden. Auch hier sind die Nährböden mit Alkalien bzw. Säuren gemischt und nachher auf 60° erhitzt.

Tabelle III.

	Soor		Coli		Staph. aur.	
1. Alkal. Agar	3	72	206	380	120	200
2. Neutral. Agar	46	197	160	240	180	310
3. 1 ⁰ / ₁₀₀ HCl-Agar	50	346	70	180	90	110
4. 3 ⁰ / ₁₀₀ HCl-Agar	6	62	0	0	0	10
5. 1 ⁰ / ₁₀₀ C ₃ H ₆ O ₃ -Agar	30	285	0	4	2	18
6. 3 ⁰ / ₁₀₀ C ₃ H ₆ O ₃ -Agar	0	20	0	0	0	0

Die Befunde decken sich im wesentlichen mit denen der früheren Tabelle, nur daß die Colibacillen schon auf 1⁰/₁₀₀ Milchsäureagar knapp angehen, bei 3⁰/₁₀₀ überhaupt nicht mehr wachsen. Ähnlich verhalten sich die Traubenkokkenkulturen. Oidium kommt auf 1⁰/₁₀₀ HCl oder C₃H₆O₃ gut fort, gedeiht auf 3⁰/₁₀₀ HCl-Agar noch fortschreitend, hat aber auf 3⁰/₁₀₀ C₃H₆O₃-Agar Mühe sich zu entwickeln. Aus der Tab. II und III läßt sich folgern, daß Bac. coli bei kräftiger Acidität im Magen daselbst nicht leicht Fuß fassen kann.

Es empfahl sich ferner, um die H-Ionenkonzentration besser in der Hand zu haben, diese Versuche auf *eiweißfreiem* Nährboden zu kontrollieren. Zu diesem Zwecke wurde die *C. Fränkelsche* Flüssigkeit verwendet, die auf 1000 H₂O 5 NaCl 2 K₂H · PO₄ 6 Ammon lactic., 4 Asparagin enthält. Von dieser Lösung wird *Flüssigkeit 1* nicht alkalisiert sondern nur titriert, ihr Säuregrad bestimmt. Zu 10 ccm dieser *Fränkelschen* Flüssigkeit ist 0,1 n₁/NaOH Phenolphthaleinpunkt erforderlich. Die *Fränkelsche Lösung 2* enthält einen Zusatz von 1⁰/₁₀₀ n₁₀/HCl (Titration auf den Phenolphthaleinpunkt erheischt für 10 ccm 0,3 n₁₀/NaOH).

Die *Fränkelsche Lösung 3* erhielt einen Zusatz von 2% n₁₀/HCl. In diese Lösungen wurde einmal der Soorpilz (Stamm 6), sodann ein Streptokokkus von einer Phlegmone eingepfht, denn Kettenkokken kann man ja auch gelegentlich auf dem Boden eines Geschwürs begegnen. Die Tab. IV stellt das Ergebnis dar:

Tabelle IV.

	Lösung 1	Lösung 2	Lösung 3
Soorpilz	0 (0)	0 (0 0)	0 (+)
Streptokokkus . . .	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Die Zahlen in Klammern zeigen das Ergebnis nach 3 tägigem Wachstum. Es ist also nur der Soorpilz nach 3 Tagen auf saurer Lösung zur Entwicklung gelangt, und zwar an der Oberfläche der Flüssigkeit. — Wichtig erscheint die Wiederholung des Versuchs nach Zusatz von 0,5% Glykogen zu allen 3 Lösungen. Das veranschaulicht die Tab. V. Die Zahlen in Klammern bedeuten wieder Wachstumsstärke nach 3 Tagen.

Tabelle V.

	Lösung 1	Lösung 2	Lösung 3
Soorpilz	0 (+)	0 (++)	0 (++)
Streptokokkus . . .	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Auch hier wächst der Soorpilz nur an der Oberfläche als Kahlhaut, aber er wächst auf allen 3 sauren Lösungen, üppiger mit steigender H-Ionenkonzentration. Für die Entwicklung des Streptokokkus wird durch den Glykogenzusatz zu den sauren Lösungen nichts gewonnen. In weiteren Züchtungsversuchen schien es angezeigt, Milch- und Salzsäurenährböden nebeneinander zu prüfen, einmal, weil beide Säuren nebeneinander im Magen vorkommen und dann, um den Einfluß der saueren Reaktion als solcher zu beurteilen, unter Verwendung von Normalsäuren, d. h. lediglich mit Rücksicht auf Ionenkonzentration in den Nährböden. Auch dieser Versuch des Säuregrads der Nährböden ist durch den Umstand beeinflusst, daß die Kolonien nur an der Oberfläche ausgesät wurden, wo die Konzentration sich anders verhalten konnte als in der Tiefe. Aber die alsbald folgende Tab. VII lehrt, daß sich das Tiefenwachstum in analoger Weise verhält. Die Frage kommt aber auch für die vergleichenden Versuche unserer Reihe nicht in Betracht, da die Keime alle an der Oberfläche ausgesät wurden. Endlich, drittens, wurden die folgenden Versuche auch angestellt, um zuzuschauen, ob das Vorhandensein von HCl oder $C_3H_6O_3$ elektive Unterschiede im Nährmittel bedingt. In diesem Sinne wurde folgendermaßen verfahren, um Nährböden mit abgestuftem Säuregehalt zu erhalten. 3% Agar wurde bei 60° mit $\frac{n}{1}$ NaOH titriert mit Phenolphthalein als Indicator. Der nicht alkalisierte Agar war schwach sauer, rötete Lackmuspapier ganz leicht. Zu 50 ccm 1 ccm $\frac{n}{1}$ NaOH zugefügt gibt gerade Phenolphthaleinumschlag. Es wurde angewendet 1. alkalischer Agar, 50 ccm Agar auf Phenolphthaleinpunkt + 1 ccm $\frac{n}{1}$ NaOH, nunmehr von alkalischer Reaktion.

2. Neutralagar auf Phenolphthaleinpunkt eingestellt.

3. Originalagar ohne Neutralisation, leicht sauer.

4. Agar 3 + 1 ccm $\frac{n}{1}$ HCl.

5. Agar 3 + 1 ccm $\frac{n}{1}C_3H_6O_3$.

6. Agar 3 + 3 ccm $\frac{n}{1}$ HCl.

7. Agar 3 + 3 ccm $\frac{n}{1}C_3H_6O_3$.

8. Agar 3 + 5 ccm $\frac{n}{1}C_3H_6O_3$.

Die folgende Tab. VI unterrichtet über das Wachstum von 2 Soorstämmen, 6 und 11, von denen der letzte Stamm 11 besonders auf einfachem Agar gezüchtet, also an Säureboden nicht angepaßt ist, und über das Wachstum von Streptokokken.

Tabelle VI.

Nährböden	Std.	2	3	3	4	5	6	7	8
Soorstamm 6	24	0	0	33 ¹⁾	25	38	12	26	2
	48	0	5	33	26	39	12	27	2
Soorstamm 11	24	0	0	32	0	12	0	0	0
	48	20	27	38	20	28 klein	2	0	0
Streptokokken	24	28	108	0	0	0	0	0	0
	48	30	121	28	5	0	0	0	0

¹⁾ Kolonien von etwa 3—4 mm Durchmesser mit ausgefranstem Rand.

Es ergibt sich aus dieser Tabelle, daß elektive Unterschiede zwischen HCl und $C_3H_6O_3$ nicht erkennbar sind. Der Soorpilz zeigt sich wieder als *chloracidophil*, er ist aber auch *lactacidophil*. Streptokokken wachsen nach 48 Stunden nur noch auf schwach sauren Nährböden.

Wie oben angedeutet ist, erscheint es nötig, die eben dargestellte Versuchsreihe von Kulturen mit abgestuftem Säuregehalt noch einmal mittels Stichkulturen anzustellen, damit dem Pilz auch Gelegenheit geboten wird, nach der Tiefe zu wachsen. Die Nährböden sind wie in der vorigen Reihe hergestellt, indem Agar in 8 verschiedenen Arten, alkalisch neutral und dann in verschiedener Stärke mit den beiden Säuren angesäuert, benutzt wurde. Die Wachstumsstärke kommt in der Tab. VII durch die Zahl der Kreuze zum Ausdruck. Es wurde ein neuer Soorstamm (14) geprüft.

Tabelle VII.

1. Alkal. Agar	+
2. Neutralagar	++
3. Leicht saurer Agar	++
4. Agar	+++
5. Agar 3 + 1 ccm $C_3H_6O_3$	+++
6. Agar 3 + 3 ccm HCl	+++
7. Agar 3 + 3 ccm $C_3H_6O_3$	++
8. Agar 3 + 5 ccm $C_3H_6O_3$	++

Also auch bei Berücksichtigung des Tiefenwachstums wurden saure Nährböden bevorzugt. Es sei sodann noch eine Versuchsreihe in Tab. VIII wiedergegeben, in der Oidium auf Agarkultur gezüchtet wird, der wieder in je einer Staffel mit HCl oder Milchsäure angesäuert, der aber zugleich mit Glykogen oder Pepsin oder beiden, Pepsin und Glykogen, versetzt ist. Die Versuchsreihe sollte das Verhalten des Oidium zum Pepsin untersuchen, trotzdem dessen Unschädlichkeit für Bakterienwachstum im allgemeinen bekannt ist. Soorstamm 2 wurde verwertet.

Tabelle VIII.

	Ohne Zusatz	Mit 1 % Glykogen	Mit 1 % Pepsin	Mit Pepsin u. Glykogen
Neutralagar.	+	++	++	++
Agar 1 ⁰ / ₁₀₀ HCl	++	++	+++	+++
Agar 1 ⁰ / ₁₀₀ $H_3C_6O_3$	++	++	+++	+++

Diese Tabelle drückt nur die Stärke des Wachstums aus und läßt erkennen, daß *das beste Wachstum bei Vorhandensein von Säure, Pepsin und Glykogen beobachtet wird.*

Zum Abschluß dieser Untersuchungen über den günstigen Einfluß auf das Soorpilzwachstum ist noch das morphologische Verhalten auf diesen Nährböden zu erwähnen. Wir geben die Bilder (Abb. 4 und 5) von 6wöchigen Kulturen von Soorstamm 1 wieder. Während die Kultur auf gewöhnlichem Agar nach 6 Wochen viel Fäden und nur kleinere Zellreihen erkennen läßt, sind auf der HCl-Agarkultur nach

6 Wochen vorwiegend Zellverbände sichtbar, Ketten großer, schön-entwickelter Zellen. Vereinzelte Fäden trifft man auf allen Nährböden nach 4 Wochen in der Regel an, aber auf HCl-Agar sind sie auffallend spärlich. Das Vorherrschen und Erhaltenbleiben der Hefezellform hat man aber als Zeichen des kräftigen vegetativen Gedeihens zu betrachten.

Die Summe der mitgeteilten Kulturprüfungen an Tab. I—VIII liefert den mehr als ausreichenden Beweis, daß der Soorpilz *chloracidophil* ist, daß er auch lactacidophil ist, daß der Magensaft im ganzen seine

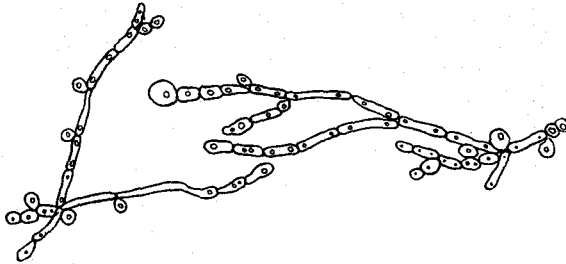


Abb. 4. 6 Wochen alte Soorpilzkultur auf einfachem Agar, Soorstamm 1.

Daseinsbedingungen verbessert. Auch mit Milchsäurebildung einhergehende Störungen des Magenchemismus fördern sein Fortkommen. Führen Elemente (Epithel, Leukocyten) Glykogen zu, so bedeutet das

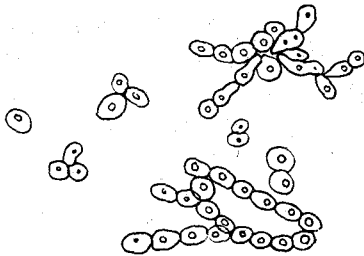


Abb. 5. 6 Wochen alte Soorpilzkultur auf HCl-Agar, Soorstamm 1.

für Oidium wieder eine Besserung der Umwelt. Unsere ersten Versuche mit HCl-Blutagar ergaben auch das Blut als günstigen Zusatz. So sind Entzündungen und Blutungen geeignet, seinem Wachstum chemisch Vorschub zu leisten.

Eine letzte Frage aus der Biologie der Soorpilze ist die ihres Vermögens, im lebenden Organismus Antikörper zu erzeugen. Solche Versuche sind schon früher ausgeführt worden (s. bei *Plaut*).

Durch intravenöse Einspritzung steigender Dosen einer Soorpilzkultur seien Kaninchen so weit zu immunisieren, daß sie leicht das Doppelte der sonst tödlichen Dosis vertragen, daß ihr Serum agglutinierend wirke [*Roger*¹⁾], aber nur auf die zur Vorbehandlung benutzte Oidiumart [*Noisette*²⁾]. — *Widal*, *Abrami* und ihre Mitarbeiter haben vergleichende serodiagnostische Untersuchungen über einige Pilze angestellt und 1910 über die serologischen Beziehungen des Soors zur Sporotrichose und Aktinomykose berichtet³⁾. Sie fanden, daß das Serum von Soorkranken

¹⁾ Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1896, S. 728.

²⁾ Thèse de Paris 1898.

³⁾ Ann. de l'inst. Pasteur 1910, S. 1.

die Sporen des *Sporotrichum Beurmanni* im Verhältnis von $\frac{1}{50}$ bis $\frac{1}{150}$ agglutinierte, während es auf die „Sporen“ des Soorpilzes (Karottenkultur) nur eine geringe Agglutinationswirkung ausübte ($\frac{1}{10}$ bis $\frac{1}{50}$). Ebenso war das Serum der Soorinfizierten imstande dem *Sporotrichum* und *Oidium* gegenüber Komplementablenkung zu offenbaren, wodurch Soorerkrankungen entlarvt werden konnten. Andererseits äußerte das Serum Sporotrichosekranker mit Aufschwemmungen des *Oidium albicans* als Antigen die Reaktion der Komplementfixation. Da sich Kranke mit Aktinomykose entsprechend verhielten, nehmen die Verff. eine serologisch nachweisbare Verwandtschaft der Erreger der Sporotrichose, des Soors und der Aktinomykose an, die sich auf die gewöhnlichen Hautpilzkrankheiten und die Aspergillose nicht erstreckt.

Die eigenen Versuche wurden in erster Linie mit Rücksicht auf die Soorpilzbefunde in Magengeschwüren angestellt, obwohl man sich von vornherein sagen mußte, daß die Aufsaugungsbedingungen auf diesem Boden wegen des anatomischen Charakters aller 4 Schichten nichts weniger als günstig sind. Das gelangt ja auch im klinisch-anatomischen Bilde zum Ausdruck, indem chemischen Fernwirkungen lange nicht die Rolle zufällt wie den nervösen und anämischen Wirkungen. Serologische Kontrollversuche mit unseren Stämmen am Kaninchen durften nicht mangeln. Wir führen ein paar Agglutinations- und Komplementbindungsversuche an.

1. Agglutinationsversuche bei Kaninchen.

Kaninchen A von 1750 g Anfangsgewicht erhält am 29. VI. 1920 intravenös 0,5 ccm einer Aufschwemmung einer Öse von Soorstamm 2 in 2 ccm NaCl-Lösung, nachdem die Aufschwemmung durch einstündiges Erwärmen auf 70° abgetötet ist. Am folgenden Tage Temperatur 40°.

Am 7. VII. 1920 Gewicht 1520 g, das Tier ist munter. Zweite intravenöse Einspritzung von 1 ccm.

Am 12. VII. 1920 Gewicht 1380 g, dritte Injektion von 1 ccm.

Am 19. VII. 1920 Gewicht 1520 g, vierte Injektion von 20 ccm.

Am 20. VII. 1920 ist das Kaninchen tot. Die Leichenöffnung ergibt makroskopisch keine Besonderheiten, die Blutkulturen bleiben steril.

Kaninchen B erhielt am 29. VI. 1920 $\frac{1}{2}$ ccm der lebenden Sooraufschwemmung intravenös. Die Agglutinationsversuche bei diesen beiden Kaninchen lieferten Resultate, die aus der folgenden Tabelle ersichtlich sind:

	$\frac{1}{25}$	$\frac{1}{50}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{200}$	
Kaninchen A	++	+	+	Schwach	+
Kaninchen B	++	+	+	0	
Normales Kaninchen N vom gleichen Wurf	0	0	0	0	

Das Serum der vorbehandelten, sowohl mit abgetöteten wie mit lebenden Soorkulturen gespritzten Kaninchen gab sicher positive Agglutination mit dem angewandten Soorstamm bis zu einer Verdünnung von $\frac{1}{100}$; Kaninchen A noch schwache Agglutination bei $\frac{1}{200}$.

2. Agglutinationsversuche an Menschen mit chronischem Magengeschwür.

Die Probe wurde mit dem Serum von 3 Ulcuskranken gemacht. In allen Verdünnungen von $\frac{1}{25}$ bis $\frac{1}{200}$ war die Agglutination negativ. Leider ist aber zum Versuch nicht der aus dem gleichen Geschwür gezüchtete Soorstamm verwandt, wie es nach *Noisettes* Erfahrungen notwendig erscheint. Benutzt wurde Soorstamm 2.

3. Komplementbindungsversuche von 3 Kaninchen- und 3 Menschensera.

Als Antigen wurde eine Aufschwemmung der 3 Soorstämme 2, 3, 4 benutzt. Durch Vorversuch wurde festgestellt, daß das Antigen keine Eigenhemmung besitzt, indem Zusatz von 1 ccm 0,5, 0,25, 0,1 g des Antigens ebenso wie im Kontrollröhrchen komplette Lösung (k) erzielte.

Die benutzten 3 Kaninchen waren die obenerwähnten vorbehandelten Kaninchen A und B mit einem Agglutinationstiter 1 : 100 sowie ein normales Kontrolltier vom gleichen Wurf (N).

Die 3 Menschensera gehörten 2 Fällen von Magengeschwür aus der chirurgischen Klinik (1, 2) und ein Patient aus der Hautklinik ohne Zeichen innerer Erkrankung (3). Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse:

	Kan. A.	Kan. B.	Kan. N.	Menschen- serum 1	Menschen- serum 2	Menschen- serum 3
Serum ohne Anti- gen als Kontrolle	k	k	k	k	k	k
Antigen 1 ccm	fk	0	fk	k	fk	k
Antigen 0,5 ccm	fk	0	k	k	k	k
Antigen 0,25 ccm	k	fk	k	k	k	k

Zur Erklärung ist zu bemerken, daß die Probe auf die halbe Menge des *Wassermannschen* Originalversuchs, also auf 2,5 ccm reduziert ist, die Komplementmenge zu 5% und als hämolytisches System 5% Blutaufschwemmung mit 1 Stunde vorher sensibilisiertem Amboceptor ($\frac{1}{100}$ von Kaninchen) gewählt ist.

Da k komplette, fk fast komplette Lösung, 0 keine Hämolyse bedeutet, ergibt die Tabelle, daß für das Serum des Kaninchens B eine deutliche Komplementbindung erkennen ließ.

Bei beiden intravenös vorbehandelten Tieren war also die Agglutination $\frac{1}{100}$ positiv, bei dem mit lebendem Virus vorbehandelten Kaninchen B auch die Komplementfixation. Im Menschenserum fielen alle Reaktionen negativ aus, doch empfiehlt es sich, die Versuche am Menschen mit dem aus dem gleichen Fall gewonnenen Soorstamm zu wiederholen.

Über weitere serologische Versuche am Menschen vgl. Kapitel 6.

5. Tierversuche über die Rolle des Soorpilzes bei der Entstehung und Unterhaltung von Entzündungen und Geschwüren¹⁾.

Die Vorfrage solcher experimenteller Untersuchungen lautet: Wie verhalten sich die verschiedenen Tierarten zur Soorinfektion?

Wir unterscheiden die Spontaninfektion bei Tieren und ihre Ansprechbarkeit für experimentelle Einimpfungen. Das Vorkommen von spontanem Soor ist bei Vögeln, jungen Kälbern und Fohlen beobachtet. Wir haben mikroskopische Soorinfektion in 2 natürlich entstandenen Magengeschwüren bei einem Affen gesehen, der im Genfer Pathol.

¹⁾ Unter Mitarbeit von Dr. A. Kotzareff.

Institut 1914 gestorben ist. Die oberflächlichen Geschwüre waren vom Grunde bis zur freien Oberfläche von einer dichten Pilzwucherung eingenommen, deren Hefezellformen und Fäden ganz wie *Oidium* aus-sahen. Daneben fanden sich an der nachbarlichen Schleimhaut mehr vereinzelte breitere Pilzfäden, die von der Mucosa bis zur Submucosa reichten und sich in Hämatoxylin dunkelblau gefärbt hatten. Ob diese zweite Pilzform auch Soorkeime darstellt, ist ohne Züchtung nicht zu entscheiden, die aber nicht mehr ausführbar war. *Plaut* konnte in Kulturen vom Soor der Hühner und Tauben (Kropfsoor) keinen Unter-schied von denen des menschlichen Soor erkennen.

Bezüglich des experimentellen Soors gibt *Plaut*¹⁾ bereits an, daß gesunde Tiere kaum soorkrank zu machen sind und man bei künstlich geschwächten Vögeln nicht weiß, ob sie sich den Soor nicht auf natürliche Weise zugezogen haben. So käme auch der Kropfimpfung junger Tauben zur Sicherstellung der Soorpilznatur nur ein relativer Wert zu. *Stooss* hat die Vagina am Kaninchen mit Mischkulturen von Eiterkokken und Soorpilzen mit Erfolg geimpft, während der Soorpilz allein nur ein paar Herde auf der gereizten Schleimhaut, nichts auf der unverletzten Schleimhaut erzeugte. Doch erzielte *Plaut* bei Nach-prüfung dieser Versuche sehr häufig negative Ergebnisse.

Subcutane Einspritzungen nahmen *Doederlein*, *Grasset*, *Stooss* vor, wonach die Tiere nach einem örtlichen Absceß durch „reine Giftwirkung“, ohne Metastasen eingehen können. Mäuse haben sich am empfindlichsten erwiesen; sie werden durch intraperitoneale Einverleibung von $\frac{1}{2}$ Öse der Soorkultur getötet. Die intrapleurale Soorinfektion wird der intra-venösen verglichen. Von der intravenösen Einspritzung war schon im vorigen Kapitel bei der Soorpilzdiagnose die Rede. Auf die verletzte Hornhaut und in die vordere Augenkammer gebracht ruft *Oidium alb.* ein der *Keratomyces aspergittina* vergleichbares Bild hervor.

Man hat schon dem Dispositionsbegriff bei der Soorinfektion Rech-nung getragen. *Grawitz* steigerte die Veranlagung seiner Tiere zur Soor-infektion, indem er Glykosurie erzeugte, *Ostrowsky*, indem er zugleich Traubenzucker mit dem Soorpilz einspritzte.

In der folgenden Darstellung unserer eigenen Tierversuche werden die zu diagnostischen Zwecken und zur Virulenzprüfung dienenden Impfungen nicht mehr erwähnt und nicht mitgezählt. Im ganzen liegen dem Berichte 74 Tierversuche zugrunde. Wir teilen sie in 4 Hautgruppen, von denen die 1. Gruppe: Soorpilzeinspritzungen in die Brusthöhle oder unter die Haut, mit Einhaltung bestimmter Bedingungen entspricht (6 Versuche), die 2. Gruppe Impfungen der Scheide mit *Oidium alb.* betrifft (9 Versuche), die 3. Gruppe Einimpfungen des Belags menschlicher Magengeschwüre in die tierische Magenschleimhaut (21 Versuche)

¹⁾ Literatur vgl. bei *Plaut* l. c.

umfaßt, dazu 4 Übergangsfälle der 3. zur 4. Gruppe, endlich die 4. Gruppe Einimpfungen von Reinkulturmateriel (bzw. orale Zufuhr) des *Oidium alb.* in die tierische Magenschleimhaut betrifft (34 Versuche) mit Variationen.

Die Versuche sind zum allergrößten Teil an Meerschweinchen (61) ausgeführt, unter anderen Gründen, weil spontane Magengeschwüre bei diesem Tiere etwas seltener aufzutreten scheinen als bei anderen, z. B. Kaninchen, wodurch die Gefahr eines falsch gedeuteten Impferfolgs verringert erscheint. 8 Versuche sind bei Kaninchen, 2 bei Katzen und 3 bei Ratten angestellt.

I. Soorpilzeinspritzungen unter die Haut und in den Brustfellraum.

Diese Versuche wurden von dem Gedanken und dem Wunsch geleitet, daß die biologischen, im vorigen Kapitel betonten Besonderheiten der Soorpilze am lebenden Körper, in das Experiment eingeführt, geprüft werden. Daneben legten uns die pathologisch-anatomischen Erfahrungen am chronischen Ulcus des Magens die Verpflichtung auf, den Infektionskeim in einen durch ein anderes Agens bedingten Entzündungsboden einzuführen. Zu diesem Zwecke wurde z. B. in den beiden ersten, die Pleurahöhle betreffenden Versuchen nucleinsaures Na als Exsudatbildner verwandt.

Versuch 1. Das Meerschweinchen erhielt, in die Pleura injiziert, 2 ccm einer Aufschwemmung vom Soorstamm 2 in Glycerin-H₂O, zugleich mit 2 ccm einer 2proz. Lösung von Na. nuclein. Die vor der Operation 37° betragende Temperatur stieg in einem Tage auf 39°. Die nach 24 Stunden ausgeführte Pleurapunktion ergab ein rotgelbes Exsudat, das in den nächsten 3 Tagen eine zunehmende Anzahl von Leukocyten enthält. Aber der Soorpilz ist in wenig Tagen nicht mehr nachzuweisen, obschon die Temperatur des Tieres erhöht bleibt. Am 9. Tage ist die Flüssigkeit leukocytenfrei.

Versuch 2. In die Brusthöhle eines Meerschweinchens wird am gleichen Tage und in gleicher Weise, wie bei Versuch 1, Sooraufschwemmung und nucleinsaures Na eingespritzt, zugleich aber eine 2proz. Glykogenlösung. Die Temperatur steigt in einem Tage von 37,4 auf 38,8. Das Tier ist leidend, unbeweglich, frißt nicht. Schon nach einem Tag ergibt die Punktion ein trübes, gelbes Exsudat, in dem neben viel Leukocyten viel *Oidium*zellen, bisweilen in kleinen Ketten und kurze Fäden bildend, vorhanden sind. Die während der folgenden 6 Tage wiederholte Punktion ergibt den nämlichen Befund. Die Soorpilze sind nach 6 Tagen spärlich, nach 9 Tagen nicht mehr mikroskopisch nachweisbar. Die Temperatur war zur Norm zurückgekehrt, das nach weiteren 10 Tagen untersuchte Tier zeigte keine Abweichungen mehr.

Während die Einspritzung des nucleinsauren Na die Soorpilzinfektion nicht gefördert, sondern auf dem wenig günstigen Boden der Pleura vielleicht eher gehemmt hat, ist durch Glykogenzuführung eine 8 Tage anhaltende *Oidiumpleuritis* entstanden.

Die folgenden subcutanen Infektionsversuche wurden in der Leistengegend ausgeführt.

Versuch 3. Einem Meerschweinchen wurden in die linke Leistengegend durch einen kleinen Hauteinschnitt 2 Ösen des Soorstammes 2 nebst Glykogen, in die

rechte Leistengegend 2 Ösen des Soorstammes ohne Glykogen eingebracht. Die Temperatur stieg in einem Tage auf 39,2 (vorher 37,2°). Während sich in der rechten Leiste nur eine kleine subcutane Höhle bildete, die nach 3 Tagen von einer grauen Membran ausgekleidet ist und in ihr auch Soorzellen nachweisbar sind, entwickelt sich links schon nach 24 Stunden eine auf die untere Bauchwand einschl. Mamma übergreifende entzündliche Schwellung, die stetig zunimmt. 3 Tage nach der Impfung wird ein Stück der linken Mammagegend herausgeschnitten. Dabei zeigt sich, daß im subcutanen Gewebe eine graue nekrotische Haut eine, mit dickem Eiter erfüllte Absceßhöhle bedeckt. Im frischen Präparat fallen zwischen den Eiterzellen (Leukocyten) viel Soorzellen und Fäden auf. Sowohl im Ausstrich wie im Schnitt fehlen andere Mikroorganismen, während in der kleinen Höhle rechts auch Bakterien nachzuweisen sind. Der Schnitt von dem linksseitigen Absceß zeigte die üppigste Soorpilzwucherung in der Höhle und Wand des frischen Entzündungsherd. Auch nach der Exstirpation bleibt die Eiterbildung links-mächtiger als rechts. Nach 10 Tagen läßt sich Oidium nicht mehr im Eiter nachweisen.

Auch dieser Versuch läßt die Begünstigung der Ansiedlung und Förderung der pathogenen Wirkung des Soorpilzes durch Glykogenzufuhr erkennen. Die beiden folgenden Versuche fassen die HCl-Wirkung an einem Gebiet außerhalb des Magens in Auge.

Versuch 4. In die linke Leistengegend des Meerschweinchens wird 1 ccm einer HCl-Lösung zu 30/100, unmittelbar danach durch die gleiche Nadel 2 proz. Glycerinlösung eingespritzt, in der 2 Ösen von Soorstamm 2 aufgeschwemmt sind. In die rechte Leiste erfolgt eine Injektion der Soor-Glykogenlösung, aber statt der HCl nucleinsaures Na. Die Temperatur stieg in 24 Stunden von 37,5 auf 39,5°; Allgemeinbefinden gestört. Während am 3. Tage in der rechten Leiste nichts auffällt, schwappt das Gewebe in der linken Leiste. Hier öffnet sich ein Absceß am 4. Tage und läßt dicken, grauweißen Eiter austreten. Der bis zum Oberschenkel herabsteigende Absceß hat die Muskeln im Grunde mit schmutziggroter Haut überkleidet. Der Eiterausstrich ergibt Soorzellen, zwischen Leukocyten aber auch einige Streptokokken. Rechts entleert man durch Einstich auch ein paar Eitertröpfchen mit zahlreichen Soorzellen. Während die Temperatur noch bis zum 7. Tage erhöht bleibt, entwickelt sich links ein umfangreiches Geschwür, in dessen Grund und Absonderungen man noch nach 18 Tagen die Soorzellen, z. T. in etwas gestreckten Formen, auffindet, während man rechts nach 10 Tagen keine Soorelemente mehr nachweisen kann. Das Tier stirbt am 19. Tage nach der Einspritzung und bietet bei der Autopsie keine Allgemeininfektion dar. In den Schnitten des Leistengeschwürs, die nach Best gefärbt sind, offenbart sich wie im Ausstrich, daß unter viel anderen Mikroorganismen eine große Zahl von Soorelementen vegetiert, meist Zellen, seltener sich fadenförmig streckende Elemente. Auch in diesem Versuch hat die einmalige 30/100-HCl-Injektion die Soorpilzansiedlung und Wucherung begünstigt, aber als Umstimmung des Milieus kommt sie nur für den Beginn in Betracht, da die Säure nicht wirksam bleibt, und daher bald auch Streptokokken und andere Bakterien Fuß fassen, die dem HCl-haltigen Boden nicht gewachsen sind.

Versuch 5. Dem Meerschweinchen wird in diesem Experiment 1 ccm Glykogenlösung (2%), in der Soorstamm 2 aufgeschwemmt ist, in die linke *Jugularvene* injiziert. 25 Min. später spritzt man in die linke Leistengegend 1 ccm 2 proz. Glykogenlösung mit 2 Tropfen 30/100 HCl. Nach 3 Tagen — die Temperatur blieb normal — hat sich in der linken Leiste ein Absceß eröffnet, dessen Eiter Soorzellen enthält. In den folgenden Tagen entwickelt sich dieser Absceß zu einem tiefen, mit nekrotischer Membran ausgekleideten Geschwür. Während zuerst nur Soorzellen sichtbar waren, trat nachher Sekundärinfektion ein, aber der Soorpilz blieb

bis zum Tode des Tieres, nach 14 Tagen, nachweisbar. An Präparaten vom 10. Tage nach der Injektion waren die Soorelemente zum Teil mehr gestreckt, wie in beginnender Fadenbildung.

Dieser Versuch stellt eine *hämato gene Injektion* eines *Locus minoris resistentiae* dar, der durch 2 für das Oidium chemisch günstige Faktoren, Glykogen und Salzsäure, geschaffen war. Der weitere Verlauf glich dem der lokalen subcutanen Infekte.

Versuch 6. Um den Einfluß des Bodens zu berücksichtigen, wurde, den Versuchen 1 und 2 analog, nucleinsaures Na und Soorstamm 2 in die Leistengegend eingespritzt. Die Temperatur stieg an bis 39°. Es bildete sich ein kleiner Absceß, in dem die Soorzellen aber schon am 4. Tage nicht mehr nachweisbar waren. Also fördert auch in der Subcutis das durch Na-Nuclein hervorgerufene Exsudat die Oidiumentwicklung nicht sichtlich, wenn nicht weitere begünstigende Umstände für seine Vermehrung in Frage kommen.

II. Soorpilzimpfungen der Scheide.

Die in diesem Abschnitt zu besprechenden Versuche sind nicht nur durch den gelegentlichen Befund von Soormykosen in der menschlichen Scheide, durch den schon einmal mit Erfolg ausgeführten Impfversuch in der Vagina von Tieren (s. bei *Plaut*), durch das geeignete Beobachtungsfeld an sich veranlaßt, sondern auch durch die pathologisch-anatomischen Erfahrungen über das „*Ulcus rotundum vaginae simplex*“. Von *Zahn*¹⁾ zuerst beschrieben, wurde es von *Beuttners*²⁾ weiter untersucht und von ihm mit dem runden Magengeschwür pathogenetisch verglichen. Gestützt schien dieser Vergleich durch die Tatsache, daß in *Beuttners* 1. Fall Erosionen des Magens, in seinem 2. Fall ein *Ulcus rotundum duodeni* nachweisbar war. Kreislaufstörungen (durch Arteriosklerose, Venenthrombose) und sauer ätzende Absonderungen seien die auslösenden Umstände, denen *Veit*³⁾, nachdem die Zahl der immerhin seltenen Beobachtungen etwas angewachsen ist, aber noch „eine äußere Einwirkung auf diese Stelle der Scheide und eine Infektion“ hinzufügt. Wir haben ein im Genfer Pathol. Museum aufgehobenes Präparat daraufhin untersucht, aber wegen der gründlichen Reinigung des Geschwürs ohne pathologisch-anatomisches sicheres Ergebnis.

Wir haben nun über 9 Versuche an der Scheide des Meerschweinchens zu berichten, die wohlbewußt in etwas einseitiger Weise, nämlich mit Einstellung auf die hier zur Prüfung gelangenden Punkte unternommen sind.

Versuch 7. Am 20. V. 1920 wird die Scheidenschleimhaut eines Meerschweinchens mit einer Curette oberflächlich verletzt und in die Wunde etwa eine Öse von einer Reinkultur des Soorstammes 1 eingebracht. Am folgenden Tage ist die Wunde von einer weißlichen Haut bedeckt, sie hat in 2 Tagen die Form eines

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **95** u. **115**.

²⁾ Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **3**. 1896 und Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1897, S. 267.

³⁾ Handb. d. Gynäkol. **1**, 259. 1897.

runden Geschwürs angenommen. Am 3. Tage erscheint der Geschwürsboden teils grünlich, teils rötlich, das Ulcus hat sich vergrößert. Am 4. Tage wird ein Stück des Randes ausgeschnitten und hier zum zweitenmal Oidium eingimpft. Auch an dieser Stelle wiederholen sich die Erscheinungen des ersten Ulcus. Das ganze Geschwür hat nun zuerst Kleeblattform, ist am 27. V. wieder rund. Dann tritt aber Heilungsneigung auf und das Ulcus ist im Beginn Juni bis auf einen stecknadelkopfgroßen Defekt verheilt.

Versuch 8 und 9 brauchen nicht im einzelnen geschildert zu werden, da sie ganz wie Versuch 7 verlaufen, im besonderen spricht sich die Neigung zur Abrundung des Ulcus und Abheilung in 8 Tagen aus, wenn keine neue Oidiumimpfung erfolgt. In den nun folgenden Versuchen wird die Oidiuminfektion mit örtlicher Anwendung von Säuren verbunden.

Versuch 10. In den Fornix vaginae wird ein mit 0,5%₀₀ Milchsäure getränkter Wattebausch eingelegt, eine Stunde später ein medianer Einschnitt in die vordere Scheidenwand gemacht und hier Material von Soorstamm 2 eingimpft. Schon am folgenden Tage zeigt sich eine ausgedehnte, stellenweise gelblichschmutzig belegte Erosion der Schleimhaut, die 14 Tage lang bestehen bleibt. Nach 10 Tagen bestanden noch kleine rundliche Ulcera, die in der folgenden Woche vernarben.

Versuch 11. Es wurde das gleiche Verfahren wie im vorstehenden Versuch eingeschlagen, nur daß statt Milchsäure 0,5%₀₀ HCl verwendet wurde. Der Verlauf stimmte im allgemeinen mit dem des letzten Versuchs überein, nur zeigte der Geschwürsboden eine mehr bräunliche Färbung. Auch dieses Geschwür war in 2 Wochen vernarbt.

Die Versuche 10 und 11 ergeben, daß die einmalige Säureapplikation in schwacher Dosis und einmalige Oidiuminfektion in der Scheidenschleimhaut einen größeren, oberflächlichen Geschwürsprozeß hervorruft, der in 14 Tagen abläuft.

In den nun folgenden Versuchen wird die Einwirkung von Säuren bzw. Einbringung des Soorpilzes wiederholt vorgenommen.

Versuch 12. In die Scheide des Meerschweinchens wird ein in 0,5%₀₀ Milchsäure getauchter Wattetampon eingelegt, dann später am gleichen Tage die Schleimhaut des Scheidengewölbes mit einem Messer eingeschnitten, dessen Scheide mit Soorstamm 2 verunreinigt ist. Das am folgenden Tage an der Impfstelle entwickelte Ulcus mit weißem Rande und violetterm Grunde wird nun täglich von neuem mit Oidium infiziert. Nach 4 Tagen hat es eine runde Gestalt angenommen. Zugleich hat sich an der gegenüberliegenden Scheidenwand durch Berührungsansteckung ein *Spiegelbildgeschwür* entwickelt. Bei täglicher Wiederimpfung mit Soorpilz gesellen sich nach 11 Tagen zu diesen beiden Geschwüren noch mehrere kleinere. Die älteste Infektionsstelle ist ein rundes tiefes Geschwür mit erhobenem Rande und schmutzig-eitrigem Grunde geworden. Auch fernerhin wird der Prozeß durch Neuimpfung unterhalten, bis das Tier, 23 Tage nach Beginn des Versuchs, unter den Erscheinungen einer „Enteritis“ stirbt.

Versuch 13 beginnt wie der vorige, wird aber dann am folgenden Tage so fortgesetzt, daß das Ulcus mit Soor täglich neu infiziert und mit 2 Tropfen 0,5%₀₀ HCl zugleich benetzt wird. Es entstehen 2 Geschwüre an den beiden Commissuren der Vagina, mit Neigung zur Abrundung. Nach 8 Tagen wird die Reinfektion mit Oidium fortgelassen und nur mit 2 Tropfen 0,5%₀₀ HCl berieselt. Dieses Verfahren genügt zum Bestehenbleiben des Geschwürs nicht, das nach 14 Tagen verheilt erscheint.

Versuch 14. Das Meerschweinchen erhielt vom 28. V. 1920 an täglich nach der Methodik der letzten 2 Versuche eine Applikation von Soorpilz 2 und Säure, teils HCl, teils C₃H₇O₃. Zu Anfang war ein in 0,5%₀₀ HCl getauchter Wattebausch in die Scheide eingebracht worden. Wieder entwickelt sich ein Ulcus, das einen grauweißen Grund besitzt und nach 2 Tagen runde Form annimmt. In der

Folge vergrößert sich das Geschwür, zeigt aber insofern Neigung zur Vernarbung, als nur kleinere Geschwürchen an der Commissur bestehen bleiben. Die Ulceration wird ausgeschnitten am 9. VI. 1920 und die Wundfläche wie die erste Läsion behandelt. Das eiternde Ulcus stellt sich wie zuvor ein, also ohne Erscheinungen örtlicher Unempfindlichkeit, und heilt in 14 Tagen ab.

Versuch 15. Bei diesem Meerschweinchen erfolgte am 5. VII. 1920 zunächst eine Einspritzung von 1 cem 2proz. Glykogen in die Schleimhaut der vorderen oberen Scheidengegend, danach Kauterisation mit glühender Platinöse und Impfung mit Soorstamm 2. Am folgenden Tage (Temperatur um 2° gestiegen) erfolgt abermalige Beibringung von 2proz. Glykogen, 3‰ HCl sowie von Soorpilz auf die Schorffläche. Das Verfahren wird nun in der folgenden Zeit täglich oder zweitägig wiederholt. In 2 Tagen ist unter der Kruste ein Geschwür mit grauem Grunde sichtbar. Das zunächst linsengroße Ulcus vergrößert sich allmählich und hat am 15. VII., also nach 10 Tagen, zu einer *Kontaktulceration* an der gegenüberliegenden Scheidenwand geführt. Am 2. VIII. zeigt das in gleicher Weise fortbehandelte erste Geschwür runde Form, erhabene Ränder, rötlichen Grund. Es wird nach einer Randexcision (5. VIII. 1920) und frischer Beibringung von Glykogenpulver, HCl und Oidium an diesem Orte weiter vergrößert. Am 9. VIII. hat es sich wieder abgerundet und vertieft. Vom 10. VIII. 1920 wird die Applikation ausgesetzt, trotzdem bleibt die Geschwürsbildung bestehen, die dauernd Soorzellen, auch verlängerte Formen, erkennen läßt. Bei Anhalten der Oidiumwucherung (neben Kokken und Stäbchen) nimmt das Ulcus Ende August, also nach fast 2 Monaten, mit seinem scharfen runden Saum und grauem Grunde mehr und mehr das Bild eines Ulcus rotundum vaginae oder ventriculi an. Trotzdem seit dem 10. VII. keine Applikation, auch von Soorpilz, mehr statthat, sind an dem fortbestehenden Ulcus auch am 20. IX., wie in der Zwischenzeit, stets Oidiumelemente aufgefunden. An dem am 21. IX. vollständig ausgeschnittenen Geschwür zeigt sich der Geschwürsboden von massenhaften, ziemlich kurzen, dicken Soorpilzfäden bis tief in das entzündete, lebende Gewebe durchwachsen, neben Bakterien im eitrigen Belage.

Zusammenfassung: Die Versuche an der Scheide des Meerschweinchen hatten stets ein positives Ergebnis, die Geschwüre heilten bei einfacher, einmaliger Oidiumimpfung der verletzten Schleimhaut in 8—10 Tagen ab, Säurebeseitigung, namentlich wiederholte Berieselung mit Säuren (HCl, $C_3H_6O_3$), verlängerten die Infektion. In dem letzten, bemerkenswertesten Versuch (15) hat die eine Zeitlang (36 Tage) fortgesetzte Behandlung mit Säure und Reinfektion bei gleichzeitiger örtlicher Glykogenzufuhr ein chronisches rundes Ulcus der Vagina zur Folge, das dem Oidium nun eine dauernde Fortentwicklung sicherte. Noch nach 42 Tagen, als das Geschwür herausgeschnitten wurde, wucherte der Pilz üppigst in dem Gewebe. Wieder hat sich die Gegenwart der beiden Säuren und des Glykogens als Fördernis eines Oidiumgeschwürs verraten. Hervorzuheben ist endlich, daß sich in 2 Versuchen ein spontanes Abklatschgeschwür, ein Spiegelbildulcus entwickelt hat (Versuch 12 und 15), was für die nun zur Darstellung gelangenden Magengeschwüre nicht ohne Bedeutung ist.

Experimentelle Mageninfektion mit Oidium alb.

Den Soorpilz in den Magen einzuführen, hat schon *Brunstein* (l. c. S. 37—45) versucht. Der Verf. hat ohne jeden Gedanken an das

menschliche Magenulcus, der sich ja erst nach unseren Befunden aufdrängt, in 3 Versuchen Kaninchen mittels Schlundsonde Bouillonkulturen vom Soorpilz in den Magen eingeführt. Das Ergebnis blieb negativ. Dagegen wird ein Fall von intravenöser Oidium einspritzung erwähnt, in dem es zu einem metastatischen Soorabsceß in der Magenschleimhaut gekommen war (S. 40).

Unser leitender Gesichtspunkt war ein anderer: Ist es möglich, beim Versuchstier mit dem vom menschlichen Magenulcus herstammenden Material überhaupt ein Geschwür und schließlich ein Ulcus chronicum zu erzeugen? Darüber konnte kein Zweifel obwalten, daß zu einem solchen Vorhaben Geduld gehört, zumal man weiß, wie schwer es überhaupt ist, *chronische* Erkrankungen des Menschen beim Versuchstier wiederzuerzeugen. Dazu kommt, daß einige Autoren die Ansicht hegen, das chronische Magenulcus sei eine spezifisch menschliche Erkrankung, da es beim Tier spontan kaum zur Beobachtung gelangt. Hat man hier aber nicht zu schnell Veranlagung und Ansteckungsgelegenheit („Disposition und Exposition“) verwechselt? Bei pflanzenfressenden Nagern kann keine Trichinose entstehen, es ist aber ein leichtes, bei ihnen experimentelle Trichineninfektion zu bewerkstelligen. Das Meerschweinchen muß der tuberkulösen Infektion nicht sehr ausgesetzt sein, denn wir sahen noch nie eine von selbst entstandene echte, d. h. durch Tuberkelbacillen erzeugte Tuberkulose bei ihnen. Und wie hochgradig ist ihre Anlage zur Tuberkulose! Solche Überlegungen haben uns darum gleichwohl veranlaßt, die Versuche zur Erzeugung von Magenulcera in Angriff zu nehmen.

III. Einimpfungen des Belags menschlicher Magengeschwüre in tierische Magenschleimhaut.

Die Versuche wurden an 21 Tieren ausgeführt, von denen 3 schon im ersten Monat zur anatomischen Untersuchung gelangten (Versuch 16—18), während die übrigen (Versuch 19—36) nach 1—9½ Monaten autopsisch kontrolliert werden konnten. Die Befunde an den 3 im ersten Monat geprüften Magenveränderungen seien vorangestellt.

Versuch 16. Dem Kaninchen wurde am 9. IX. 1919 an der großen Kurvatur der Magen eröffnet und durch eine eingeführte Curette die Magenschleimhaut im Bereich der kleinen Kurvatur an 2 Stellen verletzt, nachdem die Curette mit Material vom Boden eines menschlichen Magengeschwürs (T. 746/19, Ulcus perforatum) beladen war. Das Tier wird 2 Tage mit Milch und Wasser, am dritten mit grünem Futter ernährt. Es ist nach 3 Tagen tot (12. IX.). Die Sektion ergab ein unvermutetes, überraschendes Bild. Der stark ausgedehnte Magen ist links von der ihm unmittelbar und fest angelöteten Milz bedeckt. Von außen erkennt man an der durch einen Faden gekennzeichneten Verletzungsstelle kleinerbsengroße, blau durchscheinende Flecke, die nicht wie einfache Blutungen aussehen. In der Magenöhle liegt grünlicher Inhalt. Die Magenwand ist weithin verdickt und trübe. Die Schleimhaut ist an der kleinen Kurvatur und Vorderwand teils tief hyperämisch, teils von einer grauen, nekrotischen Haut bedeckt. Auf dem Ein-

schnitt zeigt sich, daß die Nekrose stellenweise tiefer dringt. — Das mikroskopische Bild entspricht dem der *Gastritis phlegmonosa*, eine eitrig-seröse oder rein eitrige Infiltration durchsetzt die Magenwand, besonders die mäßig verbreiterte Submucosa. Daneben bestehen an mehreren Stellen ausgedehnte Nekrosen der oberen Schleimhauthälfen, die von einem Leukocytenwall gegen das lebende Parenchym abgegrenzt sind. Leukocytenzüge folgen dem Bindegeweßssystem durch die Muscularis propria, ein fibröses Exsudat lagert auf der leicht ödematösen Serosa. An Gram-Weigert-Präparaten fielen neben Gruppen von Stäbchen und längeren Fädchen Soorelemente, namentlich Soorzellen auf, seltener Soorfäden. Die Soorzellen sind in manchen Gesichtsfeldern reichlich. In Unna-Pappenheim-Färbung kommen noch gramnegative Stäbchen zur Darstellung.

Es ist in diesem Versuch durch Verimpfung des Belags eines menschlichen Ulcus chron. perforatum gelungen, eine am 4. Tage tödliche Gastritis phlegmonosa zu erzeugen, die durch eine große Zahl von Mikroben bevölkert ist, aber auch eine Wucherung von Soorpilzen erkennen läßt. Dieser Fall ist ein bemerkenswertes Seitenstück zu dem von mir oben (Bd. 234, S. 163) geschilderten Fall 21 aus der menschlichen Pathologie. Der Pat. war 4 Tage nach der Operation eines Ulcus pylori und Gastroenterotomie an einer Gastritis acuta diffusa oidiomycotica zugrunde gegangen. Hier ist auch die interessante Beobachtung v. *Meyenburgs* anzureihen, der einen Fall von Gastritis phlegmonosa mit Oidiuminfektion bei einer an Kindbettfieber verstorbenen Frau beschrieb¹⁾, die im übrigen den gewöhnlichen Sektionsbefund puerperaler Thrombophlebitis mit Abscessen in Milz und Lungen darbot. In unserem Tierversuch hat wohl die besondere Virulenz der Flora aus dem perforierten menschlichen Magengeschwür den akuten, schweren Verlauf der Mageninfektion des Kaninchens bedingt.

Versuch 17. Dem Kaninchen wird am 12. I. 1920 nach Gastrotomie an der großen Kurvatur eine Verletzung mit der Curette an der Schleimhaut der kleinen Kurvatur beigebracht und dann nach der Gastrotomie ein Partikel des Ulcusgrundes vom Menschen (T. 72/20) in die Mucosa mittels Curette eingeimpft und mit einem Faden daselbst befestigt. Das Tier starb am 18. I., also nach 6 Tagen. Bei der Autopsie sind im Magen einige Schleimhautblutungen, zum Teil erodiert, und ein frisches Ulcus von 3 : 5 mm Durchmesser mit blutigem Grunde festzustellen. Das Mikroskop ergab ein Ulcus, das bis zur Muskulatur reicht (Abb. 6), einen fibrinoiden Belag zeigt, der stellenweise Erythrocyten und Haufen von Leukocyten einschließt. In dem Ulcusboden lassen sich nur Soorzellen in mittlerer Menge, keine anderen Mikroben nachweisen.

Versuch 18. Dem Meerschweinchen wurde nach Gastrotomie eine Stelle an der kleinen Kurvatur curettiert und daselbst etwas von dem Grundbelag eines durchgebrochenen menschlichen Magengeschwürs (T. 97/20) in die Wunde der Schleimhaut eingeimpft. Das Tier wurde nach 24 Tagen getötet. Bei der Autopsie fand sich im Bereiche der Gastrotomie ein 4 : 2 mm messendes, scharf umrandetes, längs-ovales Ulcus mit etwas aufgeworfenem, gerötetem Rande und grauem Grunde. Daneben einige frische Erosionen an der kleinen Kurvatur. Nur diese letztere wurde mikroskopisch untersucht und ergab eine frische Ulceration mit leukocyitärer Infiltration im Nachbargewebe und spärlichen Soorzellen. Wahrscheinlich ist

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 21.

diese frische Erosion mit dem etwas älteren Ulcus in Beziehung zu setzen, das schon zu dem chronischen Geschwür hinführt.

Im folgenden gelangen wir zu den Versuchen, in denen die Tiere erst nach einem oder mehreren Monaten zur anatomischen Untersuchung gelangten. Unter

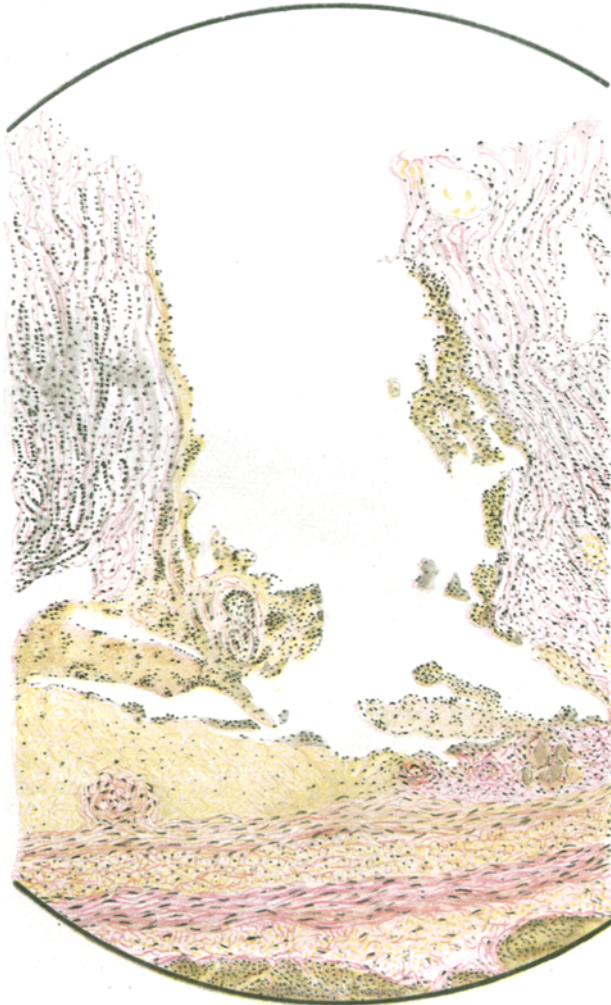


Abb. 6. Versuch 17, Kaninchen. 6 tägliches Ulcus. Zeiss Obj. AA Ok. 3.

den 18 Versuchen sind zuvörderst die zu schildern, die einen positiven Erfolg aufweisen, deren wir im ganzen 6 zählen.

Versuch 19. Das ist der erste Magenimpfversuch, den wir ausführten, und man wird begreifen, daß er auf meine Mitarbeiter einen besonderen Eindruck machte. Dem Meerschweinchen wurde am 20. II. 1919 eine Gastrotomie nahe der kleinen Kurvatur gemacht, an der kleinen Kurvatur selbst die Schleimhaut ver-

letzt, was eine von außen sichtbare Blutung zur Folge hatte. Auf diese Stelle wurde die etwa linsengroße, vom menschlichen Ulcusboden abgekratzte Masse (T. 116/19) aufgelegt und eingepreßt. Das Tier erhielt 2 Tage Milch — dann gewöhnliche Nahrung. Der Magen wird am 19. VI. 1919, also nach 4 Monaten, reseziert. Von außen betrachtet läßt der Magen an der kleinen Kurvatur und Vorderwand einen erbsengroßen weißen Fleck mit unregelmäßiger Begrenzung erkennen, an der kleinen Kurvatur fühlt man eine Verhärtung, das große Netz

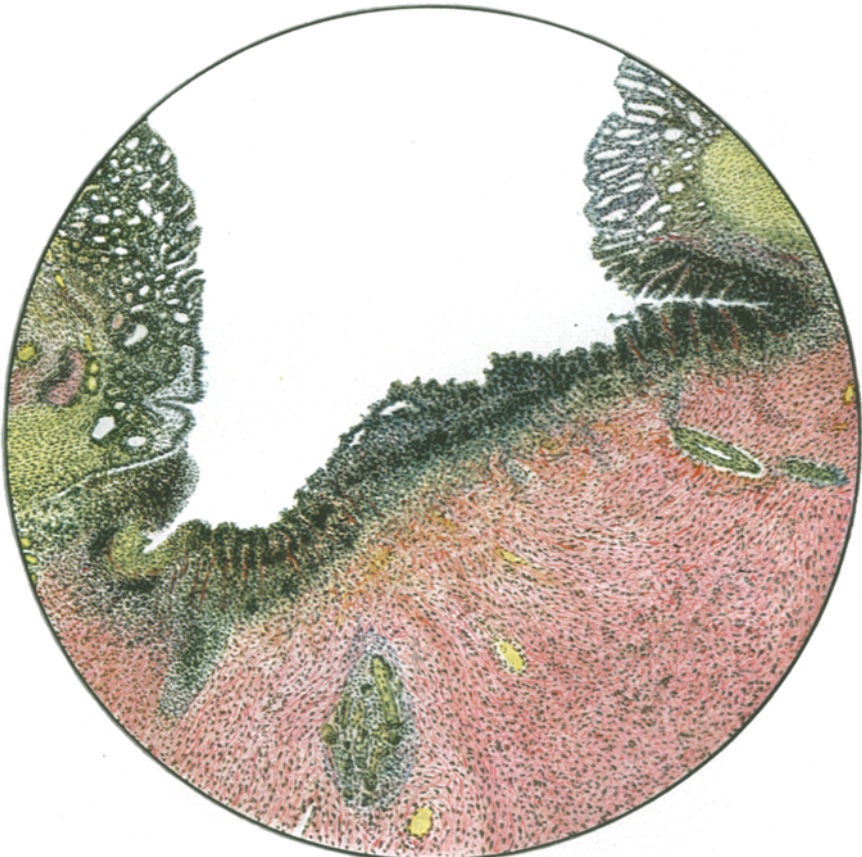


Abb. 7. Versuch 19, Meerschweinchen. Chron. Ulcus im Narbengewebe, Rest von Seidenfaden. Färbung nach v. Gieson. Zeiss Obj. AA Ok. 1.

ist stellenweise am Magen festgeheftet. Im aufgeschnittenen Magen erkennt man auf den ersten Blick ein Geschwür, das ganz wie ein Ulcus chron. ventriculi des Menschen in kleinerem Format aussieht. Sein Rand ist scharf rund, abgeglättet, der Grund eben, sein Durchmesser beträgt 3 mm, ebenso tief greift es in die Magenwand ein. Daneben eine Magenerosion vom Ulcus entfernt.

Das mikroskopische Bild (Abb. 7) lehrt die völlige Übereinstimmung mit dem Bau eines menschlichen Ulcus chron. kennen. Die Ränder der nachbarlichen Schleimhaut fallen gegen eine submucöse Nische des Geschwürgrundes ab, indem

sich noch ein paar flachkubische Epithelien auf das Exsudat vorgewagt haben. Der Geschwürsboden wird zum großen Teile von nekrotischem Bindegewebe gebildet, das nach der Seitennische an eine leukocythär-fibrinöse Exsudatlage angrenzt, in der man in van Gieson gelbgefärbte hyaline Schollen mit oder ohne Leukocytenansammlung erkennt. Das fibrinoide Material verschmilzt mit dem nekrotischen Bindegewebe (in van Gieson rotgefärbt). Weiter abwärts schließt sich typisches Granulationsgewebe um junges fibroplastenreiches Narbengewebe an, das dann seinerseits in die dicke Schicht des derberen, kernärmeren Narbengewebes übergeht, das sich in der Tiefe mit Fettgewebe vermengt. Außen ist die Geschwürszone an das Pankreas angewachsen. Im ganzen Geschwürsbereich fehlt die Muskulatur. Der ganze Ulcusboden liegt unter dem Niveau der Magenmuskulatur. In der Narbengegend fallen 2 Arterien mit verödender Endarteritis auf, ihre Lichtung ist durch junges, neugebildetes Bindegewebe verengt. An einer Stelle liegen im Narbengewebe von Riesenzellen eingeschlossene Seidenfäden als Zeichen, daß das chronische Geschwür sich im Bereiche des Operationsgebiets entwickelt hat. So bietet das Ulcus alle Eigenschaften des menschlichen dar, von den vier Schichten ist die oberste freie Exsudatzone zur makroskopischen Feststellung des Bildes entfernt worden. An den nach *Gram-Weigert* gefärbten Schnitten sind an der Grenze zwischen nekrotischer und Granulationszone dunkelblaue lange Fäden von verschiedener Dicke, teils plump, breit, mit hellen Teilen im Innern, also vom typischen Verhalten der Soorfäden nachweisbar. Sie dringen in das lebende Gewebe vor, ziehen stellenweise senkrecht durch die abgestorbene, leukocytenreiche Schicht. Neben den Fäden sind ebenfalls an der Grenze des lebenden Gewebes größere Soorzellen vorhanden.

In der frischen Magenerosion sind im Bereiche des Schleimhautdefekts, der die ganze Schleimhaut durchsetzt, Blutung und reichliche leukocythäre Infiltration festzustellen. Die Bakterienfärbung fiel nicht mehr in den entzündeten Bereich. — Die folgenden Beobachtungen tun dar, daß man nicht immer 4 Monate zu warten braucht, um beim Versuchstier ein älteres Geschwür zu Gesicht zu bekommen.

Versuch 20. Operation eines Meerschweinchens wie im vorigen Falle, nur daß die Gastrotomie hinfert an oder nahe der großen Kurvatur gemacht wird. Die Schleimhaut wurde an der vorderen Wand nahe der kleinen Kurvatur verletzt und mit Material vom Grunde des menschlichen Ulcus (T. 377/19) geimpft. Das Tier starb nach 1 Monat 10 Tagen unter den Erscheinungen einer starken Enteritis. Bei der Autopsie fällt an der Außenfläche des Magens im Gebiete der großen Kurvatur eine Einkerbung wie beim Sanduhrmagen, eine Verwachsung des Netzes daselbst und eine Gewebsverhärtung der Umgebung auf. Hier ist auch das Pankreas angewachsen. Daß die Stelle der Gastrotomie mitspricht, wird durch einen noch festsitzenden Faden bekundet. Nach Eröffnung des Magens bemerkt man ein länglich-ovales Ulcus von 20 mm Länge, und eine 13 mm messende Erosion von der Operationsnarbe entfernt.

Unter dem Mikroskope wird ein Geschwür festgestellt, das bis in die Submucosa dringt und im Grunde von einem an Fibroplasten reichen Narbengewebe begrenzt wird. Der Ulcusboden ist oft sogar sehr reichlich von Leukocyten durchsetzt. In der Tiefe des Geschwürs, um den Seidenfaden, riesenzellhaltiges Granulationsgewebe, ferner im Narbenbereich lymphocythäre Herden und Hämosiderin. Im Gram-Präparat wurden nur Kokken und Stäbchen gesehen.

Dieses Ulcus von $1\frac{1}{3}$ Monat Dauer ist nicht so tief gedrunken wie das des vorstehenden Falles, bezeugt aber durch sein Alter Neigung zur Chronizität.

Versuch 21. Dem Kaninchen wird am 6. X. 1919 durch die Gastrotomie-wunde die Mitte der vorderen Magenwand an 2 Stellen angekratzt und hier Material vom Boden des menschlichen chronischen Duodenalgeschwürs T. 855/19 eingeimpft.

Das Tier wird am 8. XI. 1919, also nach 1 Monat 2 Tagen, geopfert. Befund: Das Netz hängt an der Magenwundstelle an, an der Impfstelle erscheint die Serosa weißlich, verdickt. Am aufgeschnittenen Magen sitzen hier an der vorderen Magenwand zwei scharfumschriebene, kreisrunde Geschwüre von 3 mm Durchmesser mit leicht erhabenem Rande und schwärzlich-hämorrhagischem Grunde. Außerdem wurden 2 Erosionen und Schleimhaut-Ecchymosen gefunden. Das histologische Bild der erstgenannten Ulcera entspricht dem eines nicht mehr frischen Magengeschwürs — man erkennt die freie Eiterzellschicht, die diphtheroid-nekrotische Zone, eine schmale, granulierende Lage über der Narbenzone. Im freien Exsudat enthüllen die bakterioskopischen Präparate dünne Fäden und einige grampositive Bacillen, in der nekrotischen Zone zahlreiche, zum Teil verzweigte Soorfäden, die bis zur Granulationszone vordringen, und zwar ohne Begleitpilze.

Die Blutungen und Erosionen ergeben mikroskopisch nichts Besonderes. — Auf dem Impfgebiet der Magenschleimhaut sind also oidiumhaltige Geschwüre mit Neigung zur Chronizität und von Bau des älteren Ulcus entstanden.

Versuch 22. Von dem Ulcusboden des Versuchstieres 18 wird etwas Material entnommen und auf eine verletzte Stelle der Magenschleimhaut eines Meerschweinchens durch Magenschnitt eingepfht. Das Tier wird nach einem Monat getötet. Bei der Autopsie sitzt das Netz an der Magenwunde fest. An dem eröffneten Magen ist die Gastrotomie nur teilweise vernarbt, teilweise hat sich in ihrem Bereich nach dem Pylorus zu ein rundes Geschwür entwickelt. Außerdem besteht ein Erosionsstreifen an der Magenschleimhaut an anderem Orte. Hier hat sich also das Ulcus von Tier zu Tier verpflanzt.

Versuch 23. Dem Meerschweinchen wurden 2 Verletzungen mittels Curette durch Magenschnitt, und zwar an der vorderen Magenwand, nahe der kleinen Krümmung, beigebracht und Belag vom Boden des menschlichen Ulcus chron. T. 474/19 daselbst eingerieben. Das Tier wurde nach 3 Monaten getötet. Bei der Sektion verrät das festsitzende Netz die Stelle der Magenwunde. Während sich nun in zahlreichen anderen Fällen die Gastrotomiestelle an der Schleimhautseite nicht wiederfinden läßt, zeigt sich hier ein Bild einer Geschwürsnarbe. Dementsprechend zeigt sich hier im ganzen Bereich dieser Gegend eine deutlich neugebildete Schleimhaut mit schöngebildeten, aber noch unregelmäßig gestellten Drüsen, stellenweise mit weiter Lichtung und selbst cystisch inmitten lockeren, jungen Bindegewebes. Darunter fehlt die normale Magenwandschichtung, alles, einschließlich der Muskulatur, mangelt, nur selten sind im Narbengewebe spärliche Muskelfasern zu sehen, während die Narbe ins nachbarliche Fettgewebe ausstrahlt. — Hier dürfen wir annehmen, daß der Magenschnitt nicht wie sonst glatt verheilt, sondern erst geschwürig geworden und dann in 3 Monaten vernarbt ist.

Versuch 24. Operation wie im vorigen Falle bei einem Kaninchen mit Verwendung eines menschlichen Ulcus (T. 1010/19), Impfung an der kleinen Krümmung. Das Tier wurde nach fast einem Monat getötet. Der autopsische Befund besteht in einer auffallenden dellenförmigen, 20 mm breiten Vertiefung der Magenwand an der Stelle des festsitzenden Netzes. An diesem Orte offenbart sich an der Schleimhaut neben zwei blutigen Herden ein Ulcus von 6 mm Durchmesser. Außerdem noch ein paar verstreute kleine Erosionen. Alle Blutungsherdchen erwiesen sich mikroskopisch als frische, einfache Blutungen der normalen Schleimhaut. Dagegen hat sich das Geschwür auf dem Boden der Narbe entwickelt.

Zusammenfassung: Aus den eben geschilderten Befunden in den 6 über 1 Monat dauernden Versuchen nach Einimpfung des Geschwürbelags vom Menschen in die verletzte Magenschleimhaut der Tiere lassen

sich folgende Punkte zusammenfassend entnehmen: Die 6 Fälle, die zu chronischen Ulcera führten, betrafen mehr (4) Meerschweinchen als (2) Kaninchen. 5 mal erfolgte die Impfung direkt von Mensch auf Tier, 1 mal (22) durch Vermittlung eines anderen Tieres. Das Ulcus wurde 4 mal nach 1 Monat bis 1½ Monat beobachtet, 1 mal nach 3 Monaten schon in Vernarbung angetroffen, 1 mal nach 4 Monaten festgestellt. 5 der Geschwüre waren noch in frischem Zustande. Unter den 3 daraufhin gemusterten Ulcera ließen 2 *Oidium albicans* im Gewebe mikroskopisch erkennen. Bemerkenswert ist, daß nur eines der 6 Geschwüre sich an der Verletzungsstelle der Schleimhaut entwickelt hat, während die anderen alle an der Magenschnittstelle Platz gegriffen hatten. Das ist für den Vergleich mit den Ergebnissen der pathologischen Histologie des menschlichen Geschwürs bedeutungsvoll. Die vollständige Zerstörung der Magenwandschichten leistet der Chronizität Vorschub. Das chronische experimentelle Geschwür unserer eben geschilderten Fälle ist durch die operative Durchtrennung der Magenwand beschleunigt. Die Lieblingsstellen des menschlichen Ulcus kommen nicht zum rechten Ausdruck, trotzdem entsprechende mechanische Umstände einwirken sollten (s. sp.). Auf die makroskopische und mikroskopische Analogie des Baues wurde schon im einzelnen hingedeutet.

Was die übrigen 12 Versuche dieser Reihe angeht, so werden sie hier bei genauer Fragestellung als negativ aufgeführt, das gilt aber für einige nur mit Vorbehalt. Als negativ ohne jeden makroskopisch erkennbaren Befund sind 6 Fälle (3 Meerschweinchen, Nr. 29, 31, 36, 2 Kaninchen, Nr. 32, 33 und 1 Ratte, Nr. 35) zu nennen. Als negativ sind auch Versuche gebucht worden, bei denen nur frische Schleimhautblutungen oder Erosionen bei Tieren gesehen wurden, die nach 1 oder mehreren Monaten zur Autopsie gelangten. In einigen Fällen ist der Ulcusbefund nicht oder nicht sicher als zeitlich mit der Versuchszeit übereinstimmend erkannt, oder die mikroskopische Entscheidung nicht getroffen. So fand sich z. B. in Versuch 26 ein hämorrhagisches Soorgeschwür der Magenschleimhaut beim Kaninchen, das jünger erschien, als es der Operationszeitpunkt von vor 2 Monaten 4 Tagen erlaubte. Ist es darum ganz unabhängig von dem operativen Eingriff? In einem Fall (28) wurde beim Meerschweinchen an der Serosaseite über der geimpften Magenstelle nach 3 Monaten eine bindegewebige Verdickung gefunden, als Hinweis, daß die Schleimhautverletzung nicht so glatt geheilt war, wie wir es sonst (s. sp.) beim Magen kennen. — Unter die negativen Versuche haben wir auch — vielleicht mit Unrecht — den Versuch an einer Katze gezählt (Nr. 34), die nach der Beimpfung der Magenschleimhaut an der kleinen Kurvatur und im Pyloruskanal mit Material vom menschlichen Ulcus (T. 1062/19) fast 3 Wochen lang an Magenstörungen litt (Erbrechen, Blut im Stuhl, Abmagerung) und nach 1 Monat starb. Im Pylorus fand sich außer frischen Blutungen ein

oberflächliches Geschwür, dessen histologisches Bild einem Ulcus von 1 Monat Alter nicht zu entsprechen schien.

Mehr als Merkwürdigkeit sei hier endlich der Versuch 27 bei einem Meerschweinchen erwähnt, das am 6. VI. 19 an der Verletzungsstelle des Magens mit Material von einem frisch herausgeschnittenen Magenkrebs geimpft war. Als das Tier am 22. III. 20, also nach $9\frac{1}{2}$ Monaten getötet wurde, fanden wir eine ausgedehnte Pseudotuberkulose am Magen, in der Milz, im Mittelfell, mit Knötchen aus Epitheloidzellen, Leukocyten, auch einigen Riesenzellen und mit Nekrose, die lange grampositive Stäbchen, aber keine Bacillen mit säurefester Färbung einschlossen. Diese Beobachtung von Pseudotuberkulose steht bisher unter den Befunden an Genfer Meerschweinchen vereinzelt da.

Übergangsfälle der 3. zur 4. Gruppe.

werden durch 4 Beobachtungen am Tier dargestellt, bei denen zuerst das Material vom Boden des menschlichen Ulcus geimpft und dann Reinkultur von Soorpilz zugeführt wurde. Der erste Versuch (37) kam nach 10 Tagen, die 3 folgenden nach $1\frac{1}{2}$ —2 Monaten zur anatomischen Kontrolle.

Versuch 37. Dem Meerschweinchen wurden zuerst 2 Äste der Magenarterien unterbunden, dann nach Gastrotomie in der Pfortnergegend Material eines menschlichen Ulcus chron. (T. 652/20) mittels Curette in die Pylorusschleimhaut geimpft. Danach wurde das Tier 7mal mit einem Brei gefüttert, der aus Mehl, Glykogen, $3\frac{0}{00}$ HCl und Soorstamm 2 bestand. Das Tier starb nach 10 Tagen und ließ außer der Verklebung des linken Leberlappens an der Pylorusgegend an der Magenschnittstelle ein Ulcus erkennen, dessen Grund weiß belegt aussah. Mikroskopisch bestand in dem naturgemäß frischen Geschwür eine sehr starke leukocytaire Infiltration mit grampositiven Bakterien und Soorfäden, Soorzellketten, die vom entzündeten Boden in das Magengewebe abwärts ziehen (Abb. 8). Ein deutlicher Einfluß war hier den beiden Gefäßverschlüssen nicht zuzuerkennen, denn die Nekrose ging nicht über das gewöhnliche Maß hinaus.

Versuch 38. Am 4. VI. 1920 wurde dem Meerschweinchen nach Magenschnitt in der Pylorusgegend Material vom menschlichen Ulcus T. 468/20 (das den Soorstamm 2 geliefert hat) an kleiner Kurvatur und am Pylorus in die Schleimhaut eingerieben und vom folgenden Tage an mit einer Speise gefüttert, die Glykogen, $3\frac{0}{00}$ HCl und Karotte enthielt, auf der Soorstamm 1 gezüchtet war. Die Fütterung wird 63mal wiederholt. Das Tier wird am 13. VIII. 1920, also nach 2 Monaten 9 Tagen, getötet. Die Autopsie ließ an der durch Netzverwachsung gekennzeichneten Stelle eine sternförmige Narbe auf der Pylorusschleimhaut erkennen, als Hinweis auf nichtprimäre Verheilung. Außerdem fiel an der kleinen Kurvatur ein rundes Geschwür mit grauweißem Grund und scharf abfallendem Rande auf, das ganz einem menschlichen Ulcus chron. gleich (Abb. 9). Hier war der Soorpilzbefund im Gewebe positiv, während das verfütterte Oidium sich sonst nur im Schleimbelag (nach täglicher Fütterung mit Reinkultur!) beobachten ließ.

Versuch 39. Das Meerschweinchen wurde durch die Gastrotomie an der großen Kurvatur mit Material vom menschlichen Ulcus chron. T. 423/20 an der kleinen Kurvatur geimpft und dann täglich mit $\frac{1}{4}$ einer Soorpilzkultur tragenden Karotte — neben anderer Nahrung — gefüttert, im ganzen zehnmal.

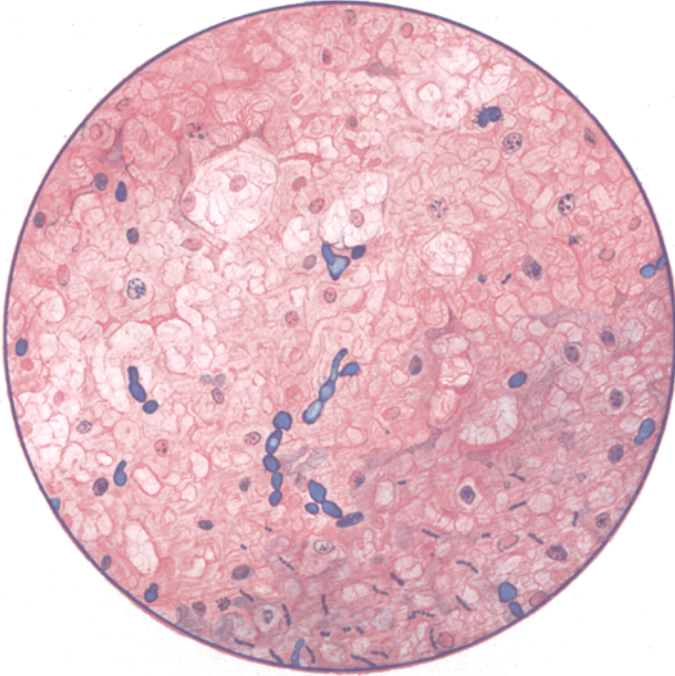


Abb. 8. Versuch 37. 10 tägliches Soorgeschwür. Soorpilz nach Gram gefärbt. Zeiss Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 4.

Dann lebte es wie gewöhnlich. Tötung nach 1 Monat 17 Tagen. Die Sektion ergab ein stecknadelkopfgroßes Ulcus an der Gastrotomiestelle, ein hirsekorngroßes an der kleinen Kurvatur. Mikroskopisch sind sie nicht untersucht.

Der ganz entsprechend angestellte Versuch 40 dauerte etwas länger, das Tier wurde nach 2 Monaten getötet, hatte 23 Tage lang $\frac{1}{4}$ Soorkarotte verspeist, ließ bei der Autopsie kein Geschwür erkennen.

Zusammenfassung: Unter den letzterwähnten 4 Versuchen ist einesteils die Vorliebe der Magenschnittstelle zur Geschwürbildung wieder zu erkennen, andererseits



Abb. 9. Versuch 38. Chronisches Geschwür von 2 Monaten 9 Tagen.

ein typisches Ulcus chron. (38) an der klassischen Stelle der kleinen Kurvatur entstanden. Bei den Versuchen 39 und 40 ist vielleicht auch die mindere Virulenz der Soorrasse in Betracht zu ziehen.

IV. Magenversuche mit Zufuhr von Soorpilzreinkultur unter wechselnden Bedingungen.

Wir wollen zunächst über 2 Versuche an Ratten berichten, da diese im Vormagen ein glykogenhaltiges Plattenepithel besitzen.

Versuch 41. Der Ratte wird nach Gastrotomie an der großen Kurvatur Material von Soorstamm 1 mit einer Hohlsonde an der kleinen Kurvatur eingegeben. Vom 3. Tage nach der Operation wird sie 13 Tage lang mit Soorkarotte (d. h. Karotten mit *Oidium*-alb.-Reinkultur) gefüttert. Sie wird nach 20 Tagen getötet. Bei der Autopsie fanden sich an der unteren Grenze des Vormagens drei linsengroße zottige Auswüchse und noch mehrere stecknadelkopfgroße Knöpfchen. Das mikroskopische Bild bestätigte das Vorhandensein von papillären Schleimhautwucherungen, wie sie z. B. als Ausdruck chronischer Gastritis bei

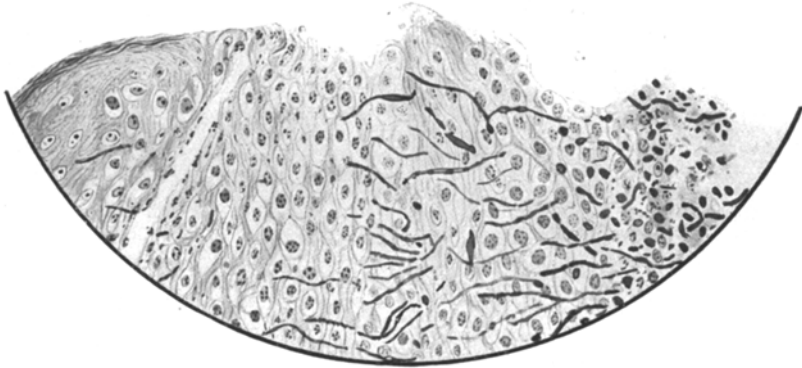


Abb. 10. Versuch 41. Ratte. Soorvegetation im Pflasterepithel des entzündeten Vormagens. Zeiss Obj. DD Ok. 4.

Ratten vorkommen. Da zeigte sich, daß das Pflasterepithel nahe der unteren Grenze des Vormagens sich verdickte, die Schleimhautpapillen sich verlängerten. An der Spitze der Papillen liegen die Epithelien nach oben hin gelockert, zwischen blaßkernigen oder kernlosen Epithelien haben sich Leukocyten angehäuft. Bis tief in die Schleimhaut, ja Submucosa, findet sich eine dichte Infiltration mit Fibroplasten, Lymphocyten, Leukocyten, zahlreichen Eosinophilen. Nach *Gram* (Abb. 10) fällt eine imposante Soorpilzwucherung im Epithel der entzündlich-papillären Wucherung auf, an der Oberfläche Massen von Soorzellen, während die Fäden steil in die Tiefe wachsen, teilweise in schönverzweigten Fäden. Es ist hervorzuheben, daß der Soorpilz auf dem vorbereiteten Boden der entzündlichen zottigen Auswüchse wuchert, aber gar nicht im nachbarlichen Epithel. Im übrigen auch im Drüsenmagen keine *Oidium*invasion.

Der *Versuch 42* ist eine Wiederholung des vorhergehenden, nur daß man schon bei der Operation ein Stück Soorkarotte in den Magen eingeführt hat. Auch dieses Tier wurde dann 13 Tage lang mit Soorkarotten gefüttert und dann aber nach 33 Tagen getötet. Hier war der Befund im Magen negativ, was ein lehrreiches Seitenstück zu Versuch 41 darstellt. Dort hatte eine Gastritis mit zottiger Wucherung vorher bestanden und das Haften des *Oidium* begünstigt, hier fehlte die Gastritis und Epitheldisposition zur Infektion.

Wir teilen die folgenden Versuche wieder in 2 Gruppen, je nachdem die operierten Mägen im Laufe des ersten Monats oder erst nach 1 Monat zur anatomischen Untersuchung gelangten. Die 17 Versuche (43—59), die zur ersten Gruppe gehören, kamen in den ersten 18 Tagen nach dem Beginn des Versuchs zur Autopsie, so daß die Abgrenzung nicht zu schematisch ausfällt. Wir führen zunächst in Kürze Fälle mit Unterbindung von Magenarterien an¹⁾. Ein Versuch mit Gefäßunterbindung ist schon früher (Nr. 37) erwähnt, er schien durch die Unterbindung zweier kleiner Arterienzweige nicht wesentlich beeinflusst zu sein. Die hier ins Auge gefaßten Versuche nehmen dagegen nach dem Verschluss von Magenarterien (bzw. Arterie und Vene in einem Falle) einen schnell tödlichen Verlauf.

Dem Meerschweinchen des *Versuchs 43* wurde nach Ligatur der oberen und unteren A. coronaria ventriculi, dem des *Versuchs 44* Arterie und Vene zugleich unterbunden und dann durch die Magenschnittwunde Soorpilzstamm II allein (44) oder Oidium mit anderen Kolonien (Staphylokokken, Coli, Proteus, Fall 43) in die Magenschleimhaut eingepflegt. Beide Tiere starben in 24 Stunden an Magenwandnekrose bzw. Peritonitis. Ebenso verendete Meerschweinchen *45* nach Unterbindung zweier Kranzarterien und nachfolgender Soorinfektion (Stamm 2 mit 1 ccm 3⁰/₁₀₀ HCl) der Pylorusschleimhaut in 2 Tagen an Magenwandnekrose, in der man eine üppige Wucherung des Oidium bis in die Muskelschichten und entzündliches Ödem nebst Blutungen wahrnehmen konnte. Im *Versuche 46* war dem Meerschweinchen nur ein Ast der Magenarterie unterbunden, nach dem Pförtner zu und dann durch Magenschnitt Soorstamm 2 in die Pylorusschleimhaut eingepflegt, der aus Meerschwein 43 wieder reingezüchtet war. Ihm war 2 ccm 3⁰/₁₀₀ HCl mitgegeben. Auch dieses Tier starb in 2 Tagen, ließ hämorrhagische Infiltrate in der Magenschleimhaut erkennen. Es war nach Ausweis des Mikroskops zur Schleimhautdiphtherie gekommen mit starker leukocytärer Infiltration der Magenschleimhaut bis zur Serosa. Das Oidium war in breiten Fäden im lebenden Gewebe bis in das Entzündungsgebiet des Bauchfells gewuchert. Das Meerschweinchen des *Versuchs 47* überlebte die Unterbindung der A. coronaria sup. dextra, die Quetschungen der Magenschleimhaut ohne Magenschnitt und Fütterung mit oidiumhaltigen Brei 4 Tage. Es war eine Durchbrechung der Pyloruswand eingetreten. Im *Versuch 48* ist das Meerschweinchen erst 13 Tage nach der Unterbindung eines Astes der Coronararterie und Impfung von Soorstamm 2 in die Gegend von

¹⁾ Betreffs der Versuche zur Erzeugung von Magenläsionen durch Unterbindung von Magenarterien (ohne Keimeinimpfung), sei auf die Arbeiten von *Fibich, Lühauer, Bacon* und besonders von *Clairmont* hingewiesen. (Lit. W. H. Schultz in *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **20**, 1. 1922.) Vgl. auch Kap. 6.

Pylorus und kleiner Kurvatur durch die Gastrotomie zugrunde gegangen. In all diesen Versuchen konnte man die Blutleere der zum Arterienbereich gehörigen Magenabschnitte unmittelbar nach der Gefäßunterbindung beobachten, während die anderen Magenteile tiefer gerötet, bläulichrot erschienen. Nach der Operation wurde das Tier noch 11 mal mit Soorkarotte gefüttert. Die Autopsie offenbarte in der Magenwand 2 opake, absceßartige Herdchen von Linsengröße neben einem Ulcus an der Magenschnittstelle, dessen körniger weißlicher, unebener Grund dem Oidium zum Eindringen gedient hatte.

Unter den Versuchen 43—48 ist als bemerkenswert festzuhalten, daß Oidium alb. nach Gefäßverschuß in die geschädigte Magenwand leicht eindringt, auch wenn die Kreislaufsstörung nur eine oberflächlichen Schleimhautdiphtherie (Versuch 43) begünstigt. Daß die Pilze dann schneller in die Tiefe dringen, ist begreiflich, da kein chronisches Ulcus mit seinen bakterienfesteren Schichten vorliegt. Wir werden alsbald noch einen letzten Versuch mit Arterienunterbindung zu erwähnen haben (62), in dem das Meerschweinchen länger als 1 Monat am Leben blieb.

Hier seien 3 Versuche eingereiht, in denen der N. vagus mit in Rechnung gestellt wurde und die Tiere früher eingingen, während wir später auf entsprechende Versuche zurückkommen, in denen die Tiere einen Monat und länger überlebten. Beim *Meerschweinchen 49* war außer der Unterbindung zweier Magenarterien noch eine Ligatur des Vagus am Halse ausgeführt, die Schleimhaut des Magens war von außen gequetscht und Ernährung mit Soorbrei verabreicht worden. Das nach 2 Tagen verendete Tier zeigte eine hämorrhagische Infarzierung der Pylorusgegend mit partieller Erosion. Beim *Meerschweinchen 50* und *51* war der Vagus am Halse umschlungen und bis zum Tode der Tiere in 8 bzw. 11 Tagen täglich mechanisch gereizt worden. Beide Tiere wurden mit Soorkarotte (Stamm 2) oder Soorbrei gefüttert, im Versuch 50 nach Quetschung des freigelegten Magens, im Versuch 51, ohne den Magen mechanisch zu schädigen. Beide Tiere ergaben bei der Autopsie Erosionen der Magenschleimhaut. Die Literatur über Erzeugung von „Magengeschwüren“ durch Vagusreizung oder Vagotomie ist alten Ursprungs und ziemlich umfangreich. Von *Talma*¹⁾ und *van Yzeren*²⁾ geht sie über *Ophüls*³⁾, *Kobayashi*⁴⁾ (*Beneke*), *Kawamura*⁵⁾, *Zironi*⁶⁾, *Stierlin*⁷⁾ zu *Nicolaysen*⁸⁾

¹⁾ Zeitschr. f. klin. Med. **17**.

²⁾ Zeitschr. f. klin. Med. **43**.

³⁾ Journ. of exp. Med. 1906.

⁴⁾ Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1907.

⁵⁾ Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **109**.

⁶⁾ Clin. chirurgica 1910.

⁷⁾ Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **152**. 1920.

⁸⁾ Arch. of internat. Med. 1920.

und Keppich¹⁾. Gundelfinger²⁾ erhielt nie Ulcera durch Eingriffe am Vagus, wohl aber durch Exstirpation des Ggl. coeliacum. Nagamori³⁾ (auch Schmincke) durch elektrische Reizung oder Kauterisation des Plexus coeliacus. Diese Forscher machten ihre Versuche an Kaninchen und Hunden, sie haben aber nicht immer zwischen frischen und chronischen Geschwüren getrennt und vielleicht auch von selbst entstandenen Erosionen der Magenschleimhaut bei Kaninchen nicht stets genug Beachtung geschenkt.

Ophüls und Keppich berichten über Erzeugung chronischer Ulcera, ersterer nach Vagotomie, letzterer nach fortgesetzter Reizung beider Vagi oder Vagotomie. Von unseren 3 hier beschriebenen Versuchen könnte nur Versuch 51, vielleicht noch 50, für ein „Vagusulcus“ angesprochen werden, es bildeten sich bei der kurzen Versuchsdauer nur Erosionen, bei deren Entstehung aber auch noch das Oidium in Frage kommt. Wir werden nun alsbald noch 5 chronische Ulcusfälle bei Meerschweinchen zu schildern haben, bei denen Vagusreizung vorgenommen wurde. Aber 2 Kontrolltiere werden lehren, daß die Vaguserregung in unseren Versuchen nicht den ausschlaggebende Umstand darstellen dürfte.

Der folgende Versuch 52 betrifft eine junge Katze, die etwa in der gleichen Zeit, ohne Vagusschädigung, wenigstens histologisch und bakterioskopisch mehr ergab. Dem Tier war nach Magenschnitt an der großen Kurvatur mittels Hohlsonde Soorstamm 2 an der Pylorus-schleimhaut und an der kleinen Kurvatur eingimpft, danach im Sinne einer vorübergehenden Wachstumsbeförderung etwas H_2O_2 eingegossen. Die Katze starb nach 6 Tagen und ließ für das bloße Auge nichts Deutliches am Magen erkennen. Auf dem Schnitt durch die Magenschnittgegend enthüllte sich aber ein eiternder Kanal in der Magenwand, der an umschriebener Stelle die hier nekrotische, von fibrinoiden Schollen und Leukocyten durchsetzte Schleimhaut durchbrochen hatte. Da hatte sich nicht nur in der abgestorbenen Schleimhaut, sondern auch in dem Wandabsceß eine reichliche Soorpilzwucherung in Fäden und Haufen von Soorzellen eingestellt. Wir begegnen hier also im Versuch nach einmaliger Oidium Einführung in den Magen einer Soorpilz eiterung im Nahtkanal, wie wir sie früher (Bd. 234, S. 165) im menschlichen Magen schilderten und noch einige Male später im Tierversuch zu verzeichnen haben werden.

An die letzte Beobachtung schließt sich mehr der folgende Fall, der Versuch 53, bei einem Meerschweinchen an. Nach dem Magenschnitt an der großen Kurvatur wurde Material vom Soorpilzstamme 1 an der kleinen Kurvatur verimpft, und zwar in eine durch Curette verletzte Schleimhautstelle. Unter Erscheinungen von Schlafsucht, Unlust zum

¹⁾ Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 118.

²⁾ Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 30. 1918.

³⁾ Inaug.-Diss. Würzburg 1910.

Fressen ging das Tier unter Abmagerung und Temperaturabfall (die beiden letzten Tage $34,8^{\circ}$ — $34,4^{\circ}$) nach 11 Tagen zugrunde. Bei der Autopsie fand man an der großen Kurvatur ein eiförmiges Geschwür von 5 : 10 mm Durchmesser, in der Leber weiße bis bohnen große, das Organ durchsetzende Herde. Mikroskopisch ließ sich im Magen ein frischeres Geschwür vorweisen, das bis zur Muskulatur reichte, außen dem Pankreas angeheftet war. In seinem Grunde fällt starke leukocytaire Infiltration auf, in der sich Soorzellen nachweisen lassen. Außerdem offenbart sich in anderen Magenschnitten unter der durch Fibrinreste und junges Bindegewebe verdickten Serosa ein zur Abscedierung schreitende eitrig Infiltration der Magenwand, die sich bis zur Submucosa ausdehnt. In den Abscessen werden Soorzellen, Soorfäden und grampositive fadenförmige Bakterien festgestellt. — Die Leberherde erweisen sich als vereiternde Nekrosen, in denen verschiedenartige Mikroben, auch Fäden vorhanden sind, aber nur wenig dem Oidium gleichende Elemente. — Dieser Versuch läßt also 2 Soorinfektionsprozesse in der Magenwand zutage treten, einen unter der Form eines frischen Geschwürs, der andere als zur Eiterung neigende Phlegmone.

Die folgenden 4 Versuche (Mai 1920) stellen eine kleine Gruppe dar, in der die Infektion der Schleimhautverletzung des Magens teils mit Oidium allein (54), teils mit Oidium in Mischinfektion (55, 56), teils mit Staphylokokken allein (57) vorgenommen wurde.

Dem *Meerschweinchen 54* wurde nach Magenschnitt an der großen Kurvatur eine Schleimhautverletzung an der kleinen Kurvatur und an der vorderen Magenwand mittels Curette beigebracht und auch noch einige Glassplitter eingeführt. Die Infektion erfolgte nur per os, indem das Tier 13 Tage lang mit Soorkarotte (Stamm 1) gefüttert wurde. Es wurde nach 18 Tagen getötet und ließ bei der Autopsie ein linsengroßes, tiefes Ulcus an der Magenschnittstelle erkennen. Dieses Geschwür zeigte mikroskopisch unter dem Schleimhautdefekt eine bis in die Muskulatur sich ausdehnende leukocytaire Infiltration, die in dem an Fibroblasten reichen Grunde etwas nachließ. Nach Gram viel Soorfäden und -zellen in dem Geschwürsboden, auch um Seidenfäden der alten Magenschnittwunde.

Die Infektion ist also per os erfolgt und hat nur an der Operationsstelle, wieder mehrfach an die Nähte gefesselt, Platz gegriffen, während die Schleimhautwunden schnell verheilt erscheinen.

Der *Versuch 55* ist ein Mischinfektionsversuch (wie Fall 43). Nach Magenschnitt wurde einem Meerschweinchen an der kleinen Kurvatur nach Curettenverletzung Reinkultur von Soorstamm 1 und von Staphylokokken eingepflegt, und das Tier dann noch mit Soorkarotten und Staphylokokkenkultur auf Agar 8 mal gefüttert. Es wird nach 18 Tagen geopfert und läßt bei der Autopsie makroskopisch nur die deutliche Gastrotomienarbe sehen. Aber in Schnitten lagen um die Nähte nicht nur die typischen Riesenzellen, sondern auch zur eitrigten Einschmelzung neigende massige Leukocyten-Infiltrate, in denen aber nur Staphylokokken ins Auge fielen.

Der *Versuch 56* ist eine Wiederholung des voranstehenden, nur daß die Impfung hier mit Reinkulturen von *Oidium* (Stamm 1), Kolibacillen und Staphylokokken (von einem Ulcus stammend) erfolgte. Die Fütterung mit den 3 Mikroben wird dann 9 mal in 9 folgenden Tagen angeschlossen. Das Meerschweinchen wird nach 16 Tagen getötet und offenbart im Magen nur die Magenschnittnarbe; in der mikroskopisch eine drüsige Insel in einem lymphatischen Knötchen ohne andere pathologische Erscheinungen zutage trat.

Unerwartet war der Befund an *Meerschweinchen 57*, dem nur Staphylokokken durch die Gastrotomie eingepflegt waren, woran sich wieder eine 9 malige Fütterung mit Reinkultur von Traubenzukern anschloß. Das nach 18 Tagen getötete Tier zeigte im Magen nur die durch einen Faden makroskopisch ausgezeichnete Narbe. In den Nahtkanälen und nur in ihnen fiel eine Soorzellenwucherung auf. Falls hier dem Experimentator kein Irrtum untergelaufen ist, müßte eine spontane Soorinfektion der Wunde angenommen werden.

In den beiden letzten Versuchen an Meerschweinchen-Mägen, die nach 18 Tagen anatomisch geprüft wurden, war einmal (*Versuch 58*) der Magen nicht eröffnet, sondern von der Serosa aus gequetscht, das andere Mal (*Versuch 59*) die Quetschung durch die Gastrotomie vorgenommen. Beide Tiere wurden nur per os mit Soor (Stamm 6) infiziert. Beide wurden nach 18 Tagen untersucht. Sie zeigten an der Quetschstelle der kleinen Kurvatur eine Geschwürsbildung, die aber nicht mikroskopisch auf *Oidium* gemustert ist.

Wir kommen nunmehr zur Darstellung der 15 Versuche an Meerschweinchen, die nach Einverleibung von Soorpilzen in die Magenschleimhaut länger als 1 Monat am Leben blieben. Wir teilen sie ein in 2 Fälle, die einen chronischen Infekt der Nahtlinie erwarben (60, 61), in 9 Fälle, die ein chronisches Ulcus im Magen bzw. Duodenum erkennen ließen (62—70), die unter sich noch gewisse Unterschiede im operativen Vorgehen erfuhren und in 4 Fälle (71—74), die als negatives Ergebnis zu buchen sind, aber damit doch einige Bedeutung als Vergleichsgegenstand besitzen.

Dem *Meerschweinchen 60* wurde nach Magenschnitt an der großen Kurvatur Soorstamm 1 in die Schleimhaut der kleinen Kurvatur eingepflegt und dann vier Wochen lang fast täglich mit Soorstamm 1 (Karottenkultur) sowie 11 weitere Tage mit Soorstamm 2 gefüttert. Als das Tier nach 2 Monaten zur Untersuchung kam — die Gastrotomienarbe war tags zuvor ausgeschnitten —, fand sich nur diese sternförmige Narbe im Magen. Aber bei der mikroskopischen Untersuchung offenbarten sich unter der neugebildeten Schleimhaut um die Fäden submucöse kleine Abscesse, neben Riesenzellen um die Fäden. Lymphocytaire Infiltrate zogen sich durch die Muskulatur bis in die fibrös verdickte Serosa, die aber auch eitrig zerfallende leukocytaire Herdchen einschloß. Um die Fäden sieht man Schwärme von Staphylokokken, in den Abscessen verschieden große Soorzellen und Soorfäden.

Meerschweinchen 61 wurde entsprechend behandelt, nur daß der Soorstamm 2 auf eine durch die glühende Platinöse geglühte Stelle der kleinen Kurvatur gebracht wurde. Danach fand 33 mal Fütterung mit dem gleichen Soorstamm statt. Das Tier wird nach 1 Monat 13 Tagen getötet. Auch hier ergibt die Autopsie nur eine strahlige Narbe im Magen an der Magenschnittstelle. Im mikroskopischen Bilde fallen durch die Magenwand verstreute Fremdkörperknötchen auf, durch Riesen- zellen, manchmal auch durch den Befund von Seidenfäden gekennzeichnet, seltener durch pflanzliche Einschlüsse aus der Nahrung. Leukocyten waren oft vorhanden. Hier offenbarte die Gram-Weigert-Färbung eine sehr reichliche Oidium- wucherung in Soorzellen verschiedenster Größe und fortsprossenden Fäden, zum guten Teil an die Knötchen gebunden.

In diesen beiden letzten Fällen hat sich der Soorpilz im Bereich der Magennaht $1\frac{1}{2}$ bzw. 2 Monate unter der vernarbten Schleimhaut gehalten, nach dem Aussehen der Schleimhautnarbe aber vorher die prima reunio verhindert. Der folgende *Versuch 62* knüpft an die oben geschilderten, meist schnell tödlich verlaufenden Operationsfälle mit Unterbindung der Magenarterie an. Auch in diesem Meerschweinchen- versuch war ein Arterien- und ein Venenast gegen den Pylorus hin unter- bunden, danach durch einen Magenschnitt am Pyloruskanal die verletzte Pylorusschleimhaut mit Soorstamm 2 geimpft. Nach der Unter- bindung wurde die Pylorusgegend erst grau, dann gelblich, überstand den Eingriff und wurde noch 25 mal mit Soorstamm 2 durch $3\frac{0}{100}$ HCl angesäuertem Zuckerwasser gefüttert. Das Tier wurde nach 1 Monat 4 Tagen getötet. Bei der Autopsie war im Pylorus an der Eröffnungsstelle ein linsengroßes *Ulcus* mit sternförmigen Rand- linien und grauem Grunde, die übrige Magenwand frei von Störung. Die außen anhaftenden Knötchen erwiesen sich mikroskopisch nicht als Lymphknötchen, sondern als Fremdkörperknötchen um Seiden- fäden.

Dem *Meerschweinchen 63* wurde Ätzung der Magenschleimhaut an der kleinen Kurvatur durch konz. HCl und Impfung der Ätzstelle mit einer Öse von Soor- stamm 2 durch Magenschnitt beigebracht. Es waren 2 Gastrotomien ausgeführt, da man sich erst nachher zur lokalen Soorfütterung entschloß. Dann erhielt das Tier 45 mal Soorpilz in Weißwein und Zuckerwasser. Es wurde nach fast 2 Monaten getötet. Dem Magen, der an der Leber anhaftete, lagerten ein paar Lymph- drüsen an beiden Kurvaturen an. Es fanden sich nur 2 *Ulcer*a im Magen, eins der ersten Magenschnittstelle entsprechend, rundlich grobstecknadelkopfgroß, mit erhabenen Rändern und rotem Grunde. Das zweite lag aber nicht an der anderen Gastrotomiestelle, sondern an der Ätzstelle der kleinen Kurvatur, übrigens von entsprechender Größe und Form. Mikroskopisch wurden Soorpilzhäufen in den chronischen *Ulcer*a nachgewiesen. Neben dem *Ulcus* an der kleinen Kurvatur bestanden noch zwei frische hämorrhagische Erosionen.

In diesem Falle war also neben dem durch die Gastrotomie begünstigten Ge- schwür noch eins an der nach chemischer Nekrose infizierten Stelle entwickelt.

Bei dem *Meerschweinchen 64* wurde ein Magen- im Bereiche des Pylorus und ein Duodenalschnitt im Beginne des absteigenden Schenkels ausgeführt, von der Pylorotomie aus eine Schleimhautverletzung in der oberen Duodenalportion, von der Duodenotomie eine solche im absteigenden Schenkel gemacht und mit Soor-



Abb. 11. Meerschweinchen 64. Chronisches Duodenalgeschwür von 1 Mon. 19 Tagen. 24 mal vergrößert.

stamm 2 geimpft. Das Tier erhielt dann 5 mal Soorkarotte (Stamm 2) in H_2O_2 -Lösung und 28 mal ohne H_2O_2 -Zusatz. Es wird nach 1 Monat 19 Tagen getötet. Nach Eröffnung des Bauches findet sich ein „cystischer“ Knoten rittlings auf der großen Kurvatur und ausgedehnte Verwachsung in der Gastroduodenalgegend, weißliche Herdchen von Stecknadelkopfgröße in der Leber. Im eröffneten Magen weist die Schleimhaut keine Besonderheiten auf, dagegen findet sich im *Duodenum* ein rundes Geschwür als halberbsengroßer Defekt mit erhabenem Rande und grauweißlichem Grunde.

Mikroskopisch (vgl. Abb. 11) tritt der Charakter, Form und Bau des chronischen Geschwürs scharf hervor. Die Muskulatur fehlt völlig in ganzer Geschwürsbreite, die Muskelenden steigen schräg zum Geschwürsrande auf. Der Ulcusbelag ist entfernt, aber die fibrinoide Zone mit Leukocytenmassen — stellenweise bis zur Verdeckung des Grundes —, die junge zell- und gefäßreiche, granulierende Zone und die breite Narbenschicht sind leicht erkennbar. In der bindegewebigen Schicht liegen verdickte Gefäße. Im Gram-Präparat (Abb. 12) lassen sich die

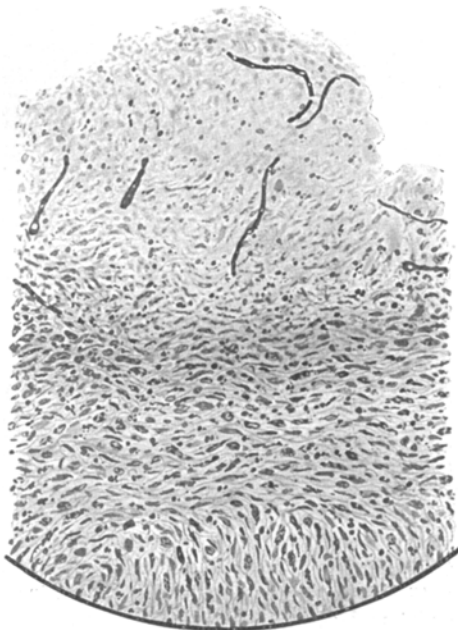


Abb. 12. Meerschweinchen 64. Soorpilzfäden im chronischen Ulcus duodeni. Zeiss Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2.

Soorpilzfäden im chronischen Ulcus duodeni. Zeiss Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2.

zahlreichen langen Soorfäden, oft mit ihnen anhängenden oder vereinzelter Soorzellen bis in das lebende Gewebe hinein verfolgen!

Die untere Verletzungs- und Infektionsstelle im Duodenum war verheilt, weil sie unterhalb der Gallengangsmündung lag.

Dem *Meerschweinchen* 65 wurde durch Gastrotomie an der großen Kurvatur eine Verletzung und Impfung der Pylorusschleimhaut beigebracht; indem der Soorstamm 2 dieses Mal nicht mit der Curette eingerieben, sondern als Stück Soorkarotte durch den Magenschnitt eingeschoben wurde. Nach der Operation wird einmal H_2O_2 verabreicht, danach 27 mal Fütterung mit Soorkarotte, teils allein, teils mit H_2O_2 . Das Meerschweinchen stirbt nach 33 Tagen. An der Gastrotomie-stelle findet sich ein rundes Geschwür mit einem schwärzlichen Faden in graubelegtem Grunde. Mikroskopisch (Abb. 13) ergibt sich ein chronisches Ulcus mit über-



Abb. 13. Meerschweinchen 65. Chronisches Geschwür von 33 Tagen. 24 mal vergrößert.

hängenden Rändern. Die Ränder werden von Schleimhaut und Muskulatur gebildet, der Grund von neugebildetem Bindegewebe. Im buchtigen Rand, in der Nische einer Seite deuten einige Riesenzellen und die rundliche Form auf eine ausgestoßene Naht hin. Im übrigen ist der Geschwürsboden typisch aus einer dünnen Exsudatzone, fibrinoidem Lager mit Leukocyten, Granulationsschicht und kernarmem Bindegewebe zusammengesetzt. In letzterem trifft man eine verdickte Arterie. Im Grampräparat (Abb. 14) fallen zahlreiche verzweigte Soorfäden bis in das lebende Gewebe hinein auf. Sie treten im nekrotischen Gewebe natürlich besser hervor, weil sie da für sich daliegen. Im oberflächlichen Exsudat und abgestoßenen fibrinoiden Material sind dünnere, vakuolisierte, gram-positive Fäden sichtbar, die vielleicht dem *Oidium* entsprechen. Im Ulcusboden darunter findet sich aber nur der Soorpilz.

Die demnächst folgenden 5 Versuche, die eine Ulcusbildung gezeigt haben, besitzen das Gemeinsame, daß bei ihnen der *Nervus vagus* in den Versuch einbezogen ist.

Im *Versuch 66*. Nach Resektion von 3—4 mm am linken Vagus am Halse wird am vorgelagerten Magen Blutarmut beobachtet. Dann erfolgt Mageneröffnung an der großen Kurvatur, nahe am Pylorus, Schleimhautläsion am Pylorus und der kleinen Kurvatur sowie Impfung daselbst mit Soorstamm 2. Danach wird das Meerschweinchen 55 mal mit Soor in Zuckerwasser, mehrfach mit 3‰ HCl-Zusatz, gefüttert (Soorstamm 2, dann 6). Es wird nach 2 Monaten getötet und zeigt an der Gastrotomiestelle ein linsengroßes chronisches *Geschwür* von runder Gestalt, mit erhabenem Rande und grauweißem Grunde. Daneben, an der kleinen Kurvatur, zwei frische Erosionen.

Im nächsten *Versuch 67* wird nicht Vagotomie, sondern mechanische Vagusreizung angewendet, indem der linke Vagus freigelegt und mit einer Schlinge umfaßt bleibt. Die folgenden Tage erhielt das Meerschweinchen ohne anatomische Verletzung des Magens Soorkarotte (Stamm 2) mit Zuckerwasser und 3‰ HCl per os.

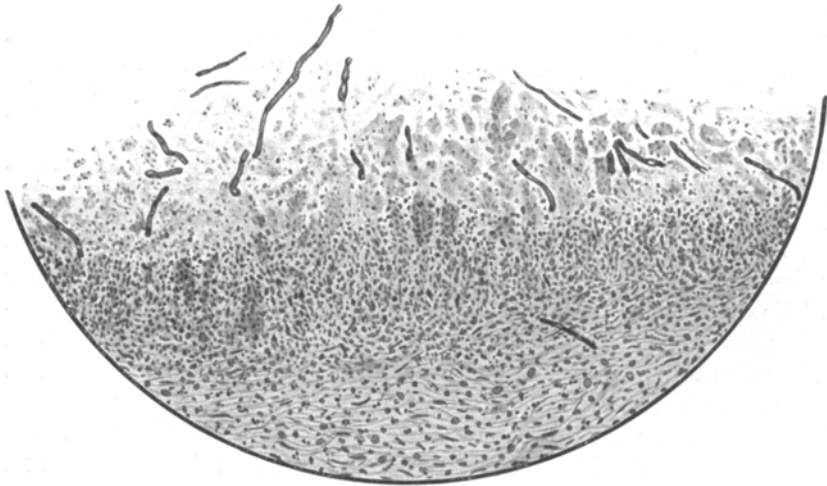


Abb. 14. Meerschweinchen 65. Soorpilzwucherung im Ulcus. Zeiss Obj. DD Ok. 4.

Erst am 6. Tage wurde die Mageneröffnung und eine Schleimhautverletzung an der kleinen Kurvatur ausgeführt. Auf diese Läsion wird 3‰ HCl und Glykogenpulver getan. Durch Zug am Vagus sieht man den Magen sich stark zusammenziehen. Nun erhielt das Tier noch 30 mal Soorbrei (Mehl, Zucker, 3‰ HCl aus Soor 2, dann Soor 6). Das Tier wird nach 1 Monat 10 Tagen getötet. Man bemerkt ein kleines *Geschwür* an der Gastrotomie mit einem Faden im Grunde.

Im *Versuch 68* wird die Ausschneidung von 1 cm des linken Vagus am Halse, die Mageneröffnung und die Schleimhautverletzung (mit Bistouri) in der Mitte der Vorderwand nebst Einimpfung von Soorstamm 22 in der gleichen Sitzung ausgeführt. Das Meerschweinchen wird danach noch 19 mal mit Soorkarotte (Stamm 22) gefüttert. Es wird nach 1 Monat 7 Tagen getötet und ergibt wieder eine *Ulceration* im Bereiche der alten Magenschnittwunde sowie ihre Verwachsung mit Leber und Bauchwand. Das Mikroskop deckt ein kleines Fremdkörpergranulom mit zentraler eitriger Einschmelzung zwischen Leber und Magen auf. In den leukocytären Infiltraten — darunter übrigens viel eosinophile — in- und außerhalb von Riesenzellen pflanzliche Einschlüsse. Dieses Granulom steht durch eine kleine Fistel mit dem Magengeschwür und Magenlichtung in Verbindung. Nur eine

kleine Schleimhautbrücke legt sich teilweise über die Fistel. In der Magenwand, besonders an der Submucosa-Muscularisgrenze noch einige riesenzellhaltige Knötchen. Ein von Leukocyten durchsetzter Faden steckt noch in der Fistel. Gramfärbung lehrt, daß die ganze Fistelzone von Kokken und Soorzellen belebt ist.

Auch in *Versuch 69* wird Vagotomie und das gleiche sonstige Verfahren wie in *Versuch 68* angewandt. Das Tier wird wieder nach 1 Monat 7 Tagen geopfert. Die Autopsie läßt einen abgekapselten Eiterherd zwischen Leber, Darm-schlingen und vorderer Bauchwand erkennen. Wie das Mikroskop bestätigt, steht der Absceß mit einem tiefen *runden Geschwür* an der Magenschnittstelle in ununterbrochenem Zusammenhang, das nur durch eine schmale fibrinöse Gewebsbrücke von dem perigastrischen Eiterherd getrennt ist. In der Fistel schwankt ein vereiterter Faden hin und her. Auch dieser Herd ist von riesenzellhaltigen Granulationen umfaßt und schließt Soorzellen und fadenförmige Stäbchen ein.

Gleichzeitig mit den letzten 2 Versuchen (68, 69) wird *Versuch 70* angestellt, in dem aber wieder Vagusreizung neben Gastrotomie und Impfung von Soorstamm 22 in 2 Schleimhautverletzungen an der vorderen Magenwand, nahe der kleinen Kurvatur (also noch im Bereich der Magenkurzgasse), in Anwendung kam. Auch dieses Meerschweinchen wird nach 1 Monat 7 Tagen getötet. Bei der Autopsie zeigt sich der linke Leberlappen am Magenschnitt anhaftend und an seiner Stelle ein Schleimhautdefekt mit herausragendem Faden. Wieder enthüllt sich unter dem Mikroskop eine fistelartige Verbindung des Schleimhautulcus, durch einzelne Fremdkörperknötchen seitlich begrenzt, mit einem perigastrischen Eiterherdchen, das an Leber und Pankreas angrenzt. Auch hier werden Soorzellen wiedergefunden.

Die letztgeschilderten 5 Fälle mit Vagusreizung oder Vagusdurchschneidung haben also alle zur Geschwürsbildung bzw. Eiterung an der Stelle des Magenschnitts oder darüber hinaus geführt. Daß die Schädigung des Vagus nicht das wesentlich Bestimmende sein muß, geht aus den *Versuchen 71* und *72* hervor, die auch mit Vagotomie verbunden waren, aber *ohne Gastrotomie* ausgeführt wurden. In beiden Fällen wurde die Magenwand nur bis zu Blutaustritt mit der Pinzette gekniffen. Im Fall *71* wurde das Meerschweinchen 19 Tage lang mit Soorstamm 22 gefüttert, im *Versuch 72* überhaupt keine Soorinfektion eingeleitet. Bei der nach 1 Monat 7 Tagen ausgeführten Autopsie fand sich im und am Magen in beiden Fällen nichts Pathologisches.

Also kann die Schädigung des Vagus den Magenschnitt bei der Entstehung der geschilderten Soor-Ulcera bzw. Soor-Eiterung nicht ersetzen. Von den beiden noch nicht besprochenen Versuchen *73* und *74* am Magen von Meerschweinchen betraf *73* eine Schleimhautverletzung und Fütterung mit Soorstamm 1 auf Karotte, das bei der Untersuchung nach 1 Monat kein Ulcus ergab. Ebenso negativ verlief der *Versuch 74*, wo die Magenschleimhautverletzung mit *Bac. coli* geimpft und das Tier mit Colikultur gefüttert wurde. Das Tier wurde nach fast 2 Monaten untersucht¹⁾.

¹⁾ Ein negatives Ergebnis bei Infektionsversuchen von Magenschleimhautdefekten mit *Colibac.* erhielten auch *Löthauer*, *Rosenbach* und *Eschker*. Durch fortgesetzte Fütterungsversuche mit *Bac. coli* von Geschwürsfällen erzielten *Türk* und *Singer* Magengeschwür, während *Bauer* nur negative Resultate feststellte. (Lit. bei W. H. Schultze, *Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **20**, 1. 1922.)

Zusammenfassung. Die Magenversuche mit Soorpilzreinkulturen, sei es in Form der Magenschleimhautimpfung, sei es durch Oidiumfütterung, haben zu reichlicheren positiven Ergebnissen geführt als die Versuche mit Impfung vom Belag der menschlichen Magengeschwüre. Das hängt teils wohl mit der reichlicheren einmaligen Keimzufuhr, teils mit wiederholter Zufuhr des Oidium zusammen. Absichtliche Mischinfektionen (43, 55, 56) brachten keine wesentliche Förderung, alleinige Infektion mit Staphylokokken (57) oder *Bac. coli* (74) erwiesen sich als bedeutungslos. Dagegen waren örtliche Einwirkungen auf die Magenwand von Bedeutung. Immer bestrebt, akute und chronische Verletzungen (Ulcera) zu trennen, stellen wir unter den 32 mit Soorpilzkulturen behandelten Tiermägen 17 Beobachtungen der akuten, 15 der chronischen Reihe fest. Daß unter den 17 schon 11 in den ersten 11 Tagen starben (6 sind bis zum 18. Tage getötet), erscheint auffallend, da unter den mit dem menschlichen Ulcusbelag geimpften nur 3 im ersten Monat zur Untersuchung kamen, 2 durch spontanen Tod, eines getötet. Dieser Unterschied erklärt sich aber zum guten Teil durch die Verwicklungen des Verfahrens. So sind in der Reihe mit Soorpilzreinkultur-Infektion 7 Tiere (43–49) nach Arterienunterbindung in 1–13 Tagen verendet. Das bemerkenswerte Ergebnis hierbei war die Oidiumeinwucherung in die Magenwand über die diphtheroide Nekrose hinaus, die hier im Gegensatz zum chron. Ulcus durch keine schützenden Gewebsschichten in Schranken gehalten wird. Aber bei den länger dauernden Versuchen spielt die Soorpilzinfektion der Wundnähte und Wundkanäle eine Rolle, die öfters zur lokalen Wundinfektion bis zur Bildung perigastrischer Abscesse führte. Das wurde auch besonders im Boden der chronischen Ulcera festgestellt. Während unter den 18 über 1 Monat dauernden Versuchen mit dem menschlichen Ulcusbelag 6 experimentell-chronische Magengeschwüre gesehen wurden, konnten unter 15 über 1 Monat ausgedehnten Versuchen mit Oidiumreinkultur 13 Magenwandinfekte, darunter 11 Ulcera, eines davon ein Duodenalulcus (64), beobachtet werden. *Wichtig ist, daß auch in diesen Versuchen die Ulcera sich nur ausnahmsweise (63, 64) an der Stelle der reinen Schleimhautverletzung, dagegen in der Regel im Bereiche der Magenwunde einstellten.* Der Vagusreizung oder Vagusdurchschneidung kann eine fördernde Bedeutung vielleicht zukommen, aber von entscheidendem Wert war sie in unseren Versuchen nicht (vgl. 66–72).

Zur Frage der örtlichen Veranlagung sei endlich noch an den Versuch 41 erinnert. Hier war bei einer Ratte eine Gastritis papillaris vorhanden, ehe die Soorinfektion erfolgte. Die vorher bestehende Erkrankung hatte das Haften des Pilzes im Pflasterepithel der zottigen Auswüchse bedingt. In dieser Richtung wären weitere Versuche nicht ohne Wert, wohl auch mit Berücksichtigung der allgemeinen Veranlagung.

Für unser Thema müssen die beschriebenen Versuche berücksichtigt werden; sie haben mehr ergeben, als wir erwarteten.

Zum Schluß des experimentellen Teils sei noch ein *Versuch 75* erwähnt, in dem wir den Fötalbrei einer Ratte (Nr. 348) mit 1 Öse Soorkultur vermischten und in der Bauchhöhle einer erwachsenen Ratte versenkten. Nach $1\frac{1}{2}$ Monaten wurde das Tier getötet. Das Oidium hatte die Entwicklung des Teratoids gehemmt, es war nur eine größere Gruppe harter Körner im Netz zu finden. Es bestand die Bildung, wie so oft, aus Knorpel, Knochen, Epidermis. Der größte Teil war abgestorben, doch einzelne Gebiete des Knorpels auch noch wohl-erhalten. Einige leukocytäre Herdchen fielen auf, und noch nach

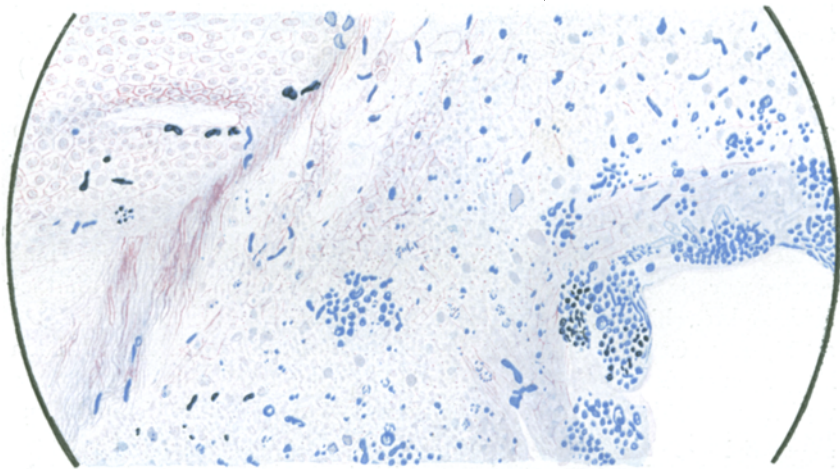


Abb. 15. Versuch 75. Ein experimentelles Teratoid der Ratte, in dem noch nach $1\frac{1}{2}$ Monaten die Soorpilzwucherung anhält. Gram-Färbung. Zeiss Obj. DD Ok. 2.

$1\frac{1}{2}$ Monaten fanden sich Haufen von Soorzellen und kurzen Soorfäden, die sich im Plattenepithel und Knorpel eingenistet hatten (Abb. 15), das war das Werk der Glykogenophilie, wie man schließen mußte¹⁾.

¹⁾ Folgender Versuch an *Affen* (*Cercopithecus sabacus* L.) verdient Erwähnung. Nach experimenteller Verletzung an der kleinen Kurvatur am 21. 5. 21 wird das Tier eine Zeitlang mit soorpilzhaltiger Milch gefüttert. Ein Probebauchschnitt am 15. 6. 21 ergibt an der entsprechenden Stelle leichte Verhärtung und weißbrüchliche Fleckung der Serosa, aber nach Ausschneidung der Gegend findet sich kein Geschwür. Die Stelle am Magen nahe der Kardia wird durch eine Skizze genau festgehalten. Die Fütterung mit Soorpilz-Milch wird noch 10 mal wiederholt und dann zugewartet. Der Affe stirbt von selbst am 3. 12. 23, also nach $2\frac{1}{2}$ Jahren, an ausgedehnter Tuberkulose. Da offenbart sich an der betreffenden Stelle der kleinen Kurvatur des angehefteten Magens ein altes chronisches Ulcus von 11:12 mm Durchmesser mit nekrotischem Belag im Grunde. Das Mikroskop bestätigt das Vorliegen des Ulcus chronicum, aber es zeigt zugleich, daß die Wand des Geschwürs von mehreren Tuberkelknötchen durchsetzt, also sekundär ist. Keine Darmtuberkulose.

6. Entstehung des Magengeschwürs.

Es bedarf für die folgende Auseinandersetzung einer erneuten genauen Einstellung auf die zu behandelnde Frage und seine Begründung, indem man dieses nicht nur als Fortspinnung der in den letzten 3 Kapiteln neu entwickelten Tatsachen und Gedanken betrachtet. Es liegt in dieser Abhandlung kein zusammenfassendes Referat über das Thema des *Ulcus chronicum* vor, sondern eine Studie, die neue oder wenig beachtete Tatsachen und die sich daran knüpfenden Gedanken und Schlüsse bringt. Daher stehen die einzelnen Kapitel in ihrem Umfange in keinem ebenmäßigen Verhältnis zur Hauptfrage. Neue Feststellungen verlangen in der Wissenschaft eine breitere Darstellung als Erwähnungen alter, oft erörterter Fragen und Erkenntnisse. Darum haben wir dem histologischen Bau und dem Soorpilz eine längere Darlegung widmen müssen, besonders dem Pilz, da sein Vorhandensein und Gedeihen im menschlichen *Ulcus ventriculi* vorher so gut wie unbekannt und unbeachtet geblieben ist. Der beste Beweis dafür ist, daß Forscher, die sich seit Jahren mit dem Magengeschwür besonders beschäftigen, erst auf unsere Anregung hin nach Soorkeimen suchen gingen. Wir verzichten darauf, das durch einige drastische Erlebnisse zu belegen. Andererseits sollen in dem jetzt zu beginnenden Abschnitte unsere eigenen Erfahrungen erst hier in ihrer Bedeutung für die Entstehung des *Ulcus* analysiert werden, natürlich unter Berücksichtigung der anderen in Betracht kommenden Umstände.

Es liegt uns fern, hier eine geschichtlich genaue Übersicht über die Ansichten eines Jahrhunderts von Ursachen und Entstehung des Geschwürs zu geben, ja nicht einmal eine ins einzelne gehende Darstellung der „heutigen Meinungen“ ist erforderlich, da die Magengeschwüre gerade wegen ihrer unklaren Entstehungsweise nie aufgehört haben, eine moderne Frage zu sein. Sind doch in den letzten 10 Jahren Berichte über das Thema auf verschiedenen Versammlungen gehalten, in der Deutschen chirurg. Gesellschaft 1914, in der Schweizer chirurg. Gesellschaft 1918, in der Britischen med. Gesellschaft in Liverpool, im franz. Kongreß für innere Medizin 1922 in Paris, über das *Ulcus duodeni* 1922 auf der Leipziger Jahrhundertfeier der Naturforscherversammlung. Zusammenfassende Berichte sind von *Möller* in den Ergebnissen für innere Medizin 1911, von *W. H. Schultze* in den Ergebn. d. allg. Path. u. pathol. Anat. 1922 veröffentlicht¹⁾. Auch die radiologischen Ergebnisse von *H. Assmann* in seinem Buche der Röntgen-Diagnostik und *H. R. Schinz* „Ulcusleiden im Röntgenbild“, 1921, sind hier zu nennen.

Im Beginn des 2. Kapitels wurde darauf hingewiesen, daß man bei den Betrachtungen über die Natur, über Ursachen und Entstehungsweise

¹⁾ Wo im folgenden Zitate ohne Literaturangaben stehen, sei auf das Literaturverzeichnis von *W. H. Schultze* und für die französische Literatur auf das Referat von *Saloz*, *Cramer* und *Moppert*, Congrès franç. de méd. XVI, Paris: Masson 1922 verwiesen.

der Magengeschwüre die 3 Erscheinungstypen: Erosion, akutes und chronisches Ulcus trennen müsse, daß diese Trennung besonders dringendes Erfordernis bei der Festlegung von Bau und Entstehungsart des Ulcus chron. ist, daß es dann aber wieder nötig werden wird, die Brücken in Augenschein zu nehmen, die die Grenzen dieser 3 Typen überschreiten. In morphologischer Hinsicht und in ihrem augenblicklichen Zustand sind die Grenzen zu beachten, in Ätiologie und Pathogenese ist auf gegenseitige Beziehungen zu achten. So seien zunächst noch einmal die Eigenschaften der Geschwürstypen unterstrichen, auch hinsichtlich der Unterscheidung in kurzen Strichen geschildert, hinterdrein die gemeinsamen und besonderen Entstehungsbedingungen sorgfältiger untersucht.

Es ist für die Morphologie der *Erosionen* bezeichnend, daß sie, an Zahl fast immer mehrfach bis in die Hunderte gehend, oberflächliche und gewöhnliche schmale Gewebsverluste sind. Man kann eine Erosion-Abschürfung nur zulassen, wenn der Gewebsverlust einen Teil der Schleimhautdicke, die ganze Schleimhautdicke allenfalls bis ins Gebiet der Submucosa betrifft und eine geringe Breite einnimmt, sei es, daß es sich um ein kleines *rundes* Loch, sei es, daß es sich um einen schmalen Streifen handelt, der aber bekanntlich mehrere Zentimeter lang sein kann. Es mußte seit *Rokitansky* immer wieder daran erinnert werden, daß eine Blutung zwar öfters einer Erosion vorausgehen, manchmal aber auch der Erosion nachfolgen kann. Das Adjektiv „hämorrhagisch“ hat also hier nur morphologischen Wert. Die Schmalheit und Flachheit dieses akuten Gewebsverlusts bleiben die wesentlichen Kennzeichen, mit der Verbreiterung und Vertiefung entstehen die Grenzfälle gegen das akute Ulcus. Der Typus des *akuten Geschwürs* ist dahin zu bestimmen, daß es in einem oder einzelnen Exemplaren auftritt, einen breiteren Defekt darstellt und, wie namentlich das Mikroskop bezeugt, tiefer in die Wand eindringt und so schnell zum Durchbruch zu führen vermag. Der Grund und Rand kann noch unregelmäßig gestaltet sein, aber es ist sehr auffallend, wie oft und schnell es *rund* zu werden trachtet. Das akute Geschwür kann also makroskopisch die größte Ähnlichkeit mit dem Ulcus chronicum darbieten. So erklärt sich auch die bis zur Stunde andauernde Befangenheit mancher klinischer Autoren, das akute und chronische Magengeschwür voneinander zu trennen. Findet man doch in einzelnen chirurgischen Aufsätzen als Unterscheidungsmerkmal die Angabe, daß man die schnell durchgebrochene Ulcera akute nennen wolle. Das ist ein Irrtum, die meisten akut perforierten Magenulcera sind chronischer Art. Entscheidend kann nur der Bau des Geschwürs sein, der Bau seines Randes und Grundes. *Nur die narbig-fibröse Beschaffenheit des Geschwürbodens bezeugt seine Chronizität*, während es beim akuten Ulcus nur bis zur Bildung jungen Binde-

gewebes gekommen sein kann. Ist das makroskopisch nicht zu erkennen, so muß das Mikroskop den Ausschlag geben. Wie bei der Erosion, so kann auch beim akuten Geschwür die primäre Erscheinung eine Blutung gewesen sein, wodurch sich manchmal seine runde Gestalt erklären dürfte, in anderen Fällen ist das akute Ulcus rotundum durch andere Vorgänge eingeleitet, auf die wir nun kurz eingehen müssen, weil die hier mitspielenden Umstände auch in der Ätiologie und Pathogenese des chronischen Geschwürs im Auge zu behalten sind. Denn als Grundlagen für die Entstehung aller 3 Magenwanddefekte gelten 2 Umstände in vereinter Wirksamkeit: *Ernährungsstörung der Magenwand und Selbstverdauung während des Lebens*. Also schon hier klingt das Motiv von der Mehrheit der Entstehungsbedingungen der Geschwüre an!

Der Beweis für die Notwendigkeit des zweiten Umstands liegt in dem Gebundensein der Gewebsverluste an den Wirkungsbereich des Magensaftes: Vom Speiseröhrenende bis oberhalb der Papilla duodenalis reicht dieser, nicht minder auf die Magenschleimhautinseln im Oesophagus und im *Meckelschen* Divertikel. Die durch Gastroenterostomie oder spontane Magendurchbrechung geschaffenen Geschwüre des von Magensaft pathologisch berieselten Bezirks im Jejunum, Kolon usw. schließen sich sinngemäß an. Daß der Magensaft in der Entstehung der Geschwüre eine große Rolle spielt, wird wohl kaum von jemand angezweifelt werden. Aber gerade angesichts dieser erfreulichen Übereinstimmung ist die Bemerkung schon hier am Platze, daß darum die anderen Einschmelzungsbedingungen von Ulcerationen überhaupt nicht von vornherein ausgeschaltet werden dürfen. Wir spielen damit auf das Werk der Leukocyten-Fermente, mikrobieller Produkte an, wovon schon früher die Rede war und noch zu sprechen sein wird.

Keineswegs kann man nun die gleiche Einstimmigkeit wahrnehmen, wenn es sich um den ersten Grundsatz der Ulcus-Genese, um die Notwendigkeit einer primären Ernährungsstörung der Magenwand handelt, indem normales, lebendes Gewebe vom Magensaft nicht angegriffen werden kann. In der langwierigen Erwiderung wird man nicht vorwärts kommen und sich nicht zurechtfinden, wenn man nicht 4 Möglichkeiten voneinander sondert, nämlich, ob der Magensaft 1. das normale Magenschleimhautepithel des gleichen Individuums verdauen kann, 2. ob er das lebende subepitheliale Gewebe der Magenwand des gleichen Individuums verdauen kann, 3. ob er das lebende Gewebe außerhalb des Magens des gleichen Individuums und endlich 4., ob er in den Magen eingeführte Lebewesen oder lebende Teile eines anderen Lebewesens zu verdauen vermag.

Die erste Frage, ob der Magensaft dem normalen Magenepithel des gleichen Einzelwesens etwas anhaben kann, wird von allen natürlich verneint, denn noch haben die Metazoen ihren Magen durch die Jahr-

tausende behalten und bewahren ihn durch das Einzelleben. Ist es doch auch eine allgemeine biologische Regel, daß differente, schädliche Stoffe aller Art den Mutterboden nicht gefährden. Nur wechselt die HCl in ihrer Stärke nach Einzelwesen und Tierart in gewissen, im allgemeinen bescheidenen Grenzen, sie kann unter pathologischen Bedingungen beim Menschen bis zur Konzentration von 0,5% steigen. Aber auch diese von *Günsburg* 1852 beim Ulcus erkannte Tatsache kann nicht als Quelle der Selbstverdauung der lebenden Magenschleimhaut gelten, da, wie *Virchow* schon im darauffolgenden Jahre einwarf, ein mit Säure überladenes Sekret bei unversehrter Schleimhaut des Magens immer nur eine ausgebreitete Erweichung, eine allgemeine Gastromalacie, nicht aber ein scharf umgrenztes Geschwür erzeugen könnte. Schreibt man unter gewissen Umständen (s.u.) übersaurem Magensaft die Fähigkeit zu, lebendes Gewebe erst zu töten und dann zu verdauen, so müßte man mit *E. Neumann* von einer „pseudovitalen Autodigestion“ sprechen. Dabei bleibt die Forderung der örtlichen Ursache bestehen.

Die zweite Frage, wie sich der Magensaft gegen die unter dem Epithel gelegenen Wandgewebe verhält, ist wohl die wichtigste unter den 4 aufgeworfenen Fragen. Betreffs der Geschwürsentstehung zieht die alte Vorstellung, daß die Unempfindlichkeit gegen den Magensaft nur dem epithelialen Apparat der Magenwand zukomme, noch bis in unsere Tage seine Kreise, findet nicht nur für den abnorm sauren Mageninhalt, sondern auch für den normalen Magensaft seine Anhänger. Diese Anschauung *Cl. Bernards*, daß die Widerstandsfähigkeit des Magens gegen Selbstverdauung an das Epithel gebunden sei, wurde schon von *Pavy* und *Schiff* angefochten, sie ist dann durch vielfache Versuche an Warm- und Kaltblütern widerlegt. *E. Neumann*¹⁾ konnte z. B. zeigen, daß eine perforierende Magenwunde beim Frosch trotz fortbestehender Verdauung (Fütterung mit Froschfleisch) in 8 Tagen durch Narbengewebe geschlossen ist. Und doch hat sich noch vor nicht langer Zeit *Ribbert* auf Grund von Versuchen mittels umschriebener Gefrierung der Magenwand für die Selbstverdauung normalen Wandgewebes ausgesprochen, weil er über den Bereich der Frostnekrose hinausgehende Geschwürsbildungen erzielte. Dieser Schluß ist aber nichts weniger als zwingend, da das Schicksal der Nekrose nicht fortlaufend zu verfolgen ist und sich an die Verletzung im Magen andere Störungen anschließen können, die ihrerseits zur Vergrößerung des Gewebsverlustes beigetragen haben. Mit Recht bemerkt *W. H. Schultze*, warum diese Vergrößerung bis zum Durchbruch nicht alle gefrorenen Stellen betroffen hat, da sie doch alle unter der Wirkung des Magensaftes standen. Maßgebender als solche Erwägungen sind die unzählbaren Erfahrungen der menschlichen und experimentellen Pathologie, die immer wieder zeigen, wie gewaltig die

¹⁾ Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 18. 1907.

Heilneigung der Wanddefekte des Magens, insbesondere seiner Schleimhaut ist. *Matthes*, der sich mit diesem Gebiete angelegentlichst beschäftigte, überzeugte sich durch Versuche, daß der Magensaft die freiliegende Magenmuskulatur nicht angreift. Wir haben nicht nur in den im 5. Kapitel geschilderten Versuchen gesehen, was man dem Magen alles bieten kann, ohne daß es zur Geschwürsbildung kommt, in anderen hier nicht beschriebenen Versuchen habe ich die gleiche Erfahrung gemacht. Ich habe in meiner jüngsten Assistentenzeit Magen von Kaninchen an die Bauchwand angenäht und dann durch diese Befestigungsstelle HCl in einer die normale Zusammensetzung übersteigenden Dosis wiederholt eingespritzt, trotz Wandverletzung und Übersäuerung ohne jeden Erfolg. In späteren Versuchen ist es öfters vorgekommen (bei Katzen, Ratten usw.), daß schon einige Tage nach Verletzungen der Magenschleimhaut diese Verletzungsstelle makroskopisch nicht wiederzufinden war, so daß wir später den Ort oft durch einen Faden in der Serosa festzulegen suchten. Ferner zwingt uns die Häufigkeit des Vorkommens von Erosionen im Magen zur Annahme, daß die Schleimhautdefekte überraschend schnell heilen. Damit stimmt die verhältnismäßige Ungefährlichkeit der Abreißung von Schleimhautteilchen durch das Sondenfenster ebensogut überein wie die ausgedehnten Beobachtungen der Chirurgen über die Regenerationskraft des Magens. Auch die Untersuchungen anderer Gelehrter über den Wiederersatz der Magenschleimhaut an Tieren bezeugen die trotz der traumatischen Schädigung (mit Nekrose!) schnell eintretende Heilung, so daß man Stellen, an denen man 2—3 cm lange Schleimhautstücke ausgeschnitten hatte, in $1\frac{1}{2}$ —2 Wochen nur schwer wiederfand. [*Griffini* und *Vassale*, vgl. bei *Marchand*¹⁾.] Es ist kaum anzunehmen, daß der Schutz des Magens gegen den Verdauungssaft allein dem Epithel anvertraut ist, das so leicht kleine Risse erfährt. Aber bei der Heilung nicht reiner Epithelverluste tauchen schon Wundgranulationen auf, die der Magensaft nicht in ihrer Erneuerungskraft stört. Wie die Lehre von den Schutzstoffen gezeigt hat, müssen wir uns überhaupt davor hüten, dem Parenchym alle Organleistungen aufzubürden. Bei der örtlichen und allgemeinen Antikörperbildung ist die Rolle der Stützzellen²⁾ unterschätzt worden. Und um eine Art von Immunität oder Giftfestigkeit handelt es sich bei der Unverdaulichkeit der lebenden Magenwand durch seinen Magensaft doch auch. Wir schließen also mit *Neumann* und *Matthes*, daß die ganze lebende Magenwand gegen den Magensaft gefeit ist. — Die dritte Frage faßt die Wirkung des Magensaftes auf die außerhalb des Magens gelegenen Gewebe desselben Einzelwesens ins Auge. Man hat betont, daß die Hautränder chronischer Magenfisteln leicht angedaut werden, wogegen

1) Prozeß der Wundheilung 1901, S. 301.

2) Vgl. Münch. med. Wochenschr. 1923, S. 1107.

aber daran zu erinnern ist, daß die zu bestimmenden ursächlichen Umstände des *Ulcus chronicum* auf das Hautgewebe einen Einfluß gewinnen können und die Wundränder äußeren Schädigungen ausgesetzt sind. Daß saure Pepsinlösungen granulierende Wunden aber nicht stören, sondern sogar in ihrer Heilung fördern, haben Chirurgen und Dermatologen neuerdings erkannt und therapeutisch verwertet¹⁾.

Die Frage der Widerstandskraft extrastomachaler Organe gegen Magensaft derselben Person ist vielfach so studiert worden, daß man andere Teile des Bauchs in den Magen einpflanzte, so von *Katzenstein* (1908), der Darmschlingen, Milz, Magenzipfel selbst und Duodenum in die Magenhöhle einführte. Während Magen und Zwölffingerdarm danach unversehrt blieben, wurden übriger Dünndarm und Milz trotz anscheinend guter Ernährung vom Magensaft verdaut. Daß die einzelnen Teile des Verdauungsschlauchs eine verschieden starke Widerstandsfähigkeit gegen die Magenverdauung besitzen, hatte auch *Matthes* erkannt, der das Magenepithel als säurefester bezeichnete als das obere Darmepithel und dieses wieder für säurefester als das Epithel der tieferen Darmabschnitte. Unabhängig von *Katzenstein* kamen *Wullstein*, *Kathe*, *Best* zu dem entsprechenden Ergebnis, daß eingefalzter Darm wie Milz im Hundemagen der Verdauung anheimfällt, nach *Best* auch eingenähtes Duodenum. Allein diesen Autoren steht die große Phalanx gegenüber, die zu entgegengesetzten Ergebnissen gelangte. *Hotz* stützte sich (1910) auf die praktischen Ergebnisse der Chirurgen, die Magenwanddefekte durch Einpflanzung von Nachbarorganen, wie Netz, Gallenblase, decken, ohne daß sie vom benetzenden Magensaft verdaut wurden. Experimentell hatten schon *Viola* und *Gaspardi* (1887) Milz in die Magenhöhle von Hunden und Katzen eingestülpt und nach 1—1½ Tagen keine Verdauungserscheinungen an der Milz gesehen. Unterbanden sie die Milzgefäße, so war in 8 Stunden Verdauung eingetreten. Auch *Hotz* sah nach Einführung von Darmteilen in die Magenhöhle keine Verdauung des eingebrachten Gewebes, wenn Gefäßschädigungen vermieden wurden. Beachtenswert sind ferner die Versuche *Fioris*, der den Magen durch eingeschalteten Darm in 2 Teile trennte und in 1½ Monaten keine Verdauung des Darmes feststellte, auch wenn er durch Fleischnahrung die Magensaftabsonderung steigerte. Nicht anders stellten sich die Vorgänge in den Versuchen *Kawamuras* (1911) dar, der Dünn-, Dickdarm-, Milzteile in den Magen verlagerte, sie aber unversehrt bleiben sah, sofern sich nicht Kreislaufstörungen einstellten. Diese statt-

¹⁾ Vgl. *Jenckel*, Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1156 und *Lery-du Pan*, Schweizer med. Wochenschr. 1921, Nr. 20. Nach *Unna* wird Pepsin-Borsäurelösung (3 proz.) benutzt — In der Münchener chirurgischen Klinik verwendet man in die Pleura eingespritzte Pepsin-HCl-Lösung zur Verflüssigung des Exsudats (Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 39).

liche Zahl von Versuchen, die das Ausbleiben der Verdauung in die Magenöhle eingestülpter Nachbarorgane feststellten, muß mehr ins Gewicht fallen als die entgegengesetzten Ergebnisse der anderen Experimentatoren. Denn die letzten lassen sich durch (nicht immer ins Auge fallende) Störungen im Versuch erklären, während die so oft beobachtete Unversehrtheit der dem Magensaft ausgesetzten außerhalb des Magens gelegenen Organe unerklärt ist, wenn man dem Magensaft die Fähigkeit zuschreibt, lebende Organe derselben Person zu verdauen.

Endlich ist der 4. Frage zu gedenken, des Verhaltens des Magensaftes gegenüber anderen Lebewesen oder Teilen von ihnen. Die oft zitierten ersten Versuche *Cl. Bernards* (1856) — Einbringung eines Schenkels eines lebenden Frosches in die Magenfistel eines Hundes — und die *Pavys* (1863) — Einführung des Ohrs eines lebenden Kaninchen in die Magenfistel eines Hundes — eröffnen die Reihe dieser Art Versuche. Beide Verfahren führen zur Verdauung des eingeschalteten lebenden Teils vom fremden Tierkörper. Während *Cl. Bernard* nur für die schützende Epidermis die zerstörende Wirkung der HCl annahm und dann den Magensaft die schutzlosen lebenden Teile verdauen ließ, rechnete *Marchand* bereits mit einer vorher abtötenden Wirkung des Magensaftes, die *Matthes* im lehrreichen Versuch beleuchtete, als er die HCl durch nicht ätzende Säuren (Harn-, Hippursäure) ersetzte. In solche Verdauungsgemische eingebrachte Frösche blieben tagelang unversehrt bis auf eine Reinigung der Haut von toten Epithelfetzen, während tote Froschschenkel darin in 16 Stunden verdaut wurden. Weiter lehrt die allgemeine Pathologie, daß viele niedere Lebewesen im Magensaft, wesentlich durch den Einfluß der HCl (vgl. auch Kap. 4) zugrunde gehen, wodurch dieser als Desinfektionsstoff des Magendarmschlauchs arbeitet. Nur selten sind Lebewesen, die sich trotz des Magensaftes in der Magenöhle erhalten können, deren Zahl sich mit der der Lebewelt im Darmkanal nicht messen kann. (Im Versuch hat besonders *Fermi* die Widerstandsfähigkeit zahlreicher Bakterien, Protozoen und Würmer gegenüber Trypsin während eines Monats festgestellt.) Wir haben in dieser Abhandlung nicht nur die Säurebeständigkeit, sondern sogar Säureliebe des Soorpilzes im Magensaft zum erstenmal festgestellt. *E. Neumann* hat bei der Analyse der Magensaftwirkung auf lebendes Gewebe schon auf die den Magensaft liefernde Tierart angespielt, nachdem er gefunden hatte¹⁾, daß Frosch- bzw. Krötenschenkel im Magen der gleichen Tierart nicht verdaut wurden, während im Hundemagen ihre Verdauung eintrat. Er ist geneigt, diese Verschiedenheit der Magensaftwirkung der Tierart auf den wechselnden Säuregehalt zurückzuführen, der gewiß ins Gewicht fällt. Bestehen auch noch

¹⁾ Zentralbl. f. Pathol. **18**. 1907.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **193**. 1921.

Unterschiede im Verhalten gegenüber den arteigenen Fermenten? Man könnte es bezweifeln, da *H. Müller*²⁾ zwischen dem Pepsin der Warm- und Kaltblüter keinen Unterschied fand. Das Verhalten des Magensaftes gegenüber fremden Lebewesen und den lebenden Geweben einer anderen Tierart geht die menschliche Pathologie in erster Linie vom Standpunkt der Parasitologie und parasitären Ätiologie an, während die Immunität der gesamten lebenden Magenwand und der anderen lebenden Organe des gleichen Tieres für die Frage des menschlichen *Ulcus ventriculi* von grundlegender Bedeutung ist. Unsere eigenen Erfahrungen führen uns mit *Hunter, Matthes, E. Neumann, Hotz* zur Ablehnung der Selbstverdauung lebenden Gewebes zum mindesten der gleichen Tierart. Eine pseudovitale Selbstverdauung (also nach vorheriger Abtötung durch HCl) kann eine echte einmal vorspiegeln. Auch pathologisch veränderte Gewebe, die nicht nekrotisch sind, genießen diese Widerstandsfähigkeit, wie unter anderem die Resultate der Magenchirurgie beweisen.

Der tiefere Einblick in das Wesen dieser Widerstandsfähigkeit ist uns noch verwehrt. Die alten Erklärungen von dem Schutz durch Schleimbelag — von der angeblich verminderten Schleimabsonderung in dem durch Ulcusbildung erkrankten Magen haben wir übrigens an den herausgeschnittenen Präparaten nichts bemerkt — durch die Alkalinität der Magenwand sind lange verlassen, die Antipepsinbildung (*Weinland*) dadurch in Frage gestellt, daß die die Pepsinwirkung aufhebenden Stoffe kochbeständig sein sollen. Daß aber einen Eigenschutz wahrscheinlich machende Aufsaugung des Magensaftes durch das lebende Gewebe, wohl gemerkt ohne Selbstverdauung, stattfindet, dürfte daraus zu entnehmen sein, daß nach *Edinger*¹⁾ die saure Reaktion noch in den tiefen Schichten der Magenschleimhaut nachweisbar ist und noch sicherer daraus, daß Pepsin bzw. Propepsin vom Blute aus dem Magen aufgesaugt und in den Harn übergeführt wird. Diese von *Grützners* Schülern, namentlich von *Sahli* zuerst gegebene Erklärung des Ursprungs des Harnpepsins wurde von *Ellinger* und *Scholz*²⁾ in kritischer Analyse bestätigt und die Tatsache der vermehrten Aufsaugung und gesteigerten Harnpepsinmenge zugunsten der Diagnose des Magenkrebses verwertet. Der Selbstschutz der lebenden Gewebe gegen Verdauungssäfte gemahnt an die Rätsel der Immunität und Giftfestigkeit einerseits, an die Tatsachen der Aufsaugung toter Organteile (Niereninfarkte usw.) andererseits. Bei der bakteriellen Immunität zählen wir mit Antikörpern, bei der Giftfestigkeit gegen chemisch bekannte Gifte aber nicht. Die stärkere Immunität der Magenwand im Vergleich zum Darm läßt auch an eine lokale Giftgewöhnung denken.

¹⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **29**. 1882.

²⁾ Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910.

Wie dem auch sei, wir kommen zu dem Schluß: *Der art eigene Verdauungssaft erzeugt allein kein Geschwür, da er lebendes Gewebe nicht angreifen kann; er wird erst zum pathogenen Faktor, wenn der Gewebsboden vorbereitet ist.*

Diese Vorbereitung der Gastroduodenalwand wird in einer „Schädigung der Vitalität“ erblickt. Wie in unserem ersten Teile dargetan ist, äußert sich diese im chronischen Geschwür anatomisch ständig in der sinnfälligsten Form als Nekrose im Geschwürsgrund. Wir werden aber sofort zusehen müssen, ob ein Gewebstod immer zu erwarten ist, wenn Selbstverdauung Platz greift. Bezeichnen wir die Autodigestion durch Magensaft als den zweiten Umstand, so haben wir uns jetzt mit dem ersten, für die Entstehung der Magengeschwüre wichtigen zu befassen.

Der erste Umstand in der Entstehung frischer Magengeschwüre.

Es ist kaum nötig hinzuzufügen, daß dieser erste Umstand nicht eine Einheit, eine einzelne Bedingung ist, sondern daß ihm eine Vielheit, mehrfache Ursachen entsprechen, die alle zu der Schädigung führen müssen, daß Selbstverdauung eintreten kann und wird. Wir suchen solche Veränderungen nur unter den krankhaften Vorgängen, die man seit langem als regressiv, passiv, katabiotisch bezeichnet, während kein Anlaß vorliegt, aktiv fortschreitende Gewebsveränderungen an sich als gegen die Verdauungssäfte minder widerstandsfähig zu betrachten. Weder hypertrophische, hyperplastische, metaplastische, regenerierte noch anderweitige entzündliche oder neoplastische Bildungen enthalten *lebende* Gebilde, die auch lebend dem Magensaft zum Opfer fallen müßten.

Bezüglich der regressiven Prozesse muß die Erörterung aber sofort einsetzen, wenn wir nun auf die *Schleimhautblutung* als ersten Anlaß für Erosion und akute Ulceration zu sprechen kommen. In seiner gedankenreichen Studie, auf die wir noch mehrfach zurückkommen, so sehr sie auch bisher vernachlässigt ist, hat *E. Neumann*¹⁾ zum ersten Male die Frage einschneidend analysiert, ob denn Blutungen überhaupt eine solche Schädigung des Magens darstellen, daß sie der Selbstverdauung verfallen muß. *Neumann* verlangt als Schädigung die Nekrose und geht darum auf die durch Blutungen verursachte Schädigung des Gewebes ein.

Indem er eine Reihe von Verfassern anführt, die ohne weiteres Gewebstod als Folge kleiner und größerer Blutungen annehmen, bekennt er sich als Gegner dieser Anschauung, die der Magenschleimhaut eine Sonderstellung zuerkennen würde, da Blutungen als solche in Geweben keine Nekrosen erzeugen. Die Verbindung von Blutung und Nekrose in der Magenschleimhaut verlange eine besondere Erklärung für die Nekrose. So logisch unanfechtbar diese Ausführungen auch sind, so läßt sich doch nicht ganz leugnen, daß die Blutungen in der Magenschleimhaut insofern eine Ausnahmestellung einnehmen, wenn sie bis an die freie Oberfläche

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 187. 1906.

reichen, als sie dann der auflösenden Wirkung des Magensafts unterliegen und das durch sie zerzauste Gewebe gleichsam skelettirt wird. Naturgemäß sind die Daseinsbedingungen der Zellen, die durch die Blutung nicht direkt ausgelöst und vernichtet sind — man erinnere sich der verheerten Bilder der Epithelien und Drüsen in solchen Magenschleimhautblutungen —, ganz anders gefährdet als bei langsamer Aufsaugung einer sonstigen Gewebsblutung. Jedenfalls schließen wir uns *Neumann* in der Forderung an, daß Nekrosen als Grundlage der Selbstverdauung vorhanden sein müssen. Solche Nekrosen sind bekanntlich durch die Kernveränderungen beglaubigt. Ganz übersehen darf dabei nicht werden, daß die Verdauung der toten Zelle einmal so schnell einsetzen kann, daß die Kernveränderung an dem Zelleichnam keine Zeit mehr zur Entfaltung findet. Wir setzen also an die Stelle der „Ernährungsstörung“ der Magenwand, der die Selbstverdauung vorausgeht, schon beim akuten Geschwür den Begriff der Nekrose, zumal die pathologische Anatomie uns lehrt, daß Atrophie, Stoffwechselstörungen in Gestalt von Fett-, Kalk- und anderen Ablagerungen an sich zur Selbstverdauung der Magenwand nicht genügen.

Mit der Erwähnung der Blutungen sind wir in die *erste* Gruppe der pathologischen Veränderungen eingetreten, die dem ersten Umstand angehören, den *Kreislaufsstörungen*. Wenn es auch zweifellos zutrifft, daß die Hämorrhagien in den akuten Schleimhautdefekten erst die Folge einer Nekrose sind, so kann doch die Blutung selbst die Grundlage zur Erosion liefern. Es ist allgemein bekannt, daß sie aus zahlreichen Anlässen örtlicher Natur und allgemeinen Ursprungs (hämorrhagische Diathese) entstehen kann, daß sie auch vasomotorischen Störungen, selbst bei Hirnleiden ihr Dasein zu verdanken vermag. Blutungen können auch der Ausdruck von Gefäßerkrankungen im Magen sein, wieder oft mit Nekrosen gepaart, und gerade die Magengeschwüre vasculärer Abkunft sind Gegenstand von lebhaften Meinungsstreitigkeiten geworden. Und doch kommt es dabei nur auf die richtige Einstellung des Problems an. Auf der einen Seite wurden embolische Geschwüre nach Arterienverschluß seit *Virchows*¹⁾ erster Mitteilung (hämorrhagische Nekrose) aus der menschlichen Pathologie einige Male beobachtet, so von *G. Merkel*, *Lebert*, *Godiner* (Duodenalulcus bei Embolie der A. pancreatico-duodenalis), und auch ich sah vor Jahren einen tödlichen Fall von Embolie der Mesenterialarterie, bei dem die Leichenöffnung daneben ein embolisches Ulcus im Magen aufdeckte. Die Pfröpfe stammten von einem Aortenthrombus auf dem Boden einer „fettigen Usur“. Auf der anderen Seite lehren die Tierversuche, daß Arterienunterbindungen am Magen keine Geschwürsbildung oder namentlich bei gleichzeitiger Schleimhautverletzung bzw. -verätzung schnell heilende Gewebsverluste

¹⁾ *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 5. 1853. Vgl. dazu die skeptische Bemerkung in *Virchows Ges. Abhandl.* 1862, S. 706.

zustande bringen [*Clairmont*¹⁾ u. a.]. Nach *Litthauer*²⁾ kann man $\frac{1}{3}$, nach *Braun* [*Alberts*³⁾] kann man $\frac{4}{5}$ und mehr der Magen Gefäße unterbinden, ohne die Gefahr eines Wandbrandes zu laufen. Bei einem Kranken *Fr. Schultzes*⁴⁾ wurde wegen ernster Magenblutung sowohl die rechte als die linke Kranzarterie unterbunden. 2 Jahre später ließ die Magenwand keine Reste einer dadurch bedingten Kreislaufstörung wahrnehmen. Auch meine oben geschilderten Tierversuche stimmen mit diesen Erfahrungen überein, falls nicht absichtliche Infektionen den Versuch verwickelt machten. Es trat wohl nach den Unterbindungen mehrfach eine Zeitlang eine Blutleere des Magenteils ein, die von einer stärkeren Blutüberfüllung der anderen Magenabschnitte abstach, aber bei der späteren Untersuchung wurde der Blutumlauf ungestört befunden, wenn weitere Verwicklungen fehlten. Die Verzweigungen der Magenarterien gestatten solche Ausschaltungen im allgemeinen (*Cohnheim*). Der Unterschied zwischen dem embolischen Ulcus und der Gefährlosigkeit der Arterienunterbindung erklärt sich im Magen wie an anderen Orten durch das Kaliber der betroffenen Arterie und das Verhalten des Gesamtkreislaufs. Je kleiner die Arterie ist, um so unsicherer kann die Gewährleistung der Anastomose werden, zumal die kleinsten Schleimhautäste Endarterien (*Disse*) darstellen. Zugunsten dieser Tatsache sprechen auch die Beobachtungen von Magengeschwüren nach Fettembolie kleiner Arterien [*Schridde*⁵⁾, *Schmorl*⁶⁾]. Mit der Herabsetzung der allgemeinen Zirkulationsmenge wächst die Unsicherheit des Zirkulationsausgleichs durch Anastomosen. Daß auch die vorgebildeten örtlichen Strömungsbedingungen ihr Wort mitsprechen, bezeugen die Infarkte der Herzfehlerlungen. Wenn es nun auch infolge der Embolie zum Geschwür kommt, kann dieses nur ein akutes sein, solange nicht weitere Schädlichkeiten in Tätigkeit treten. Selbst die „Fortsetzung“ des embolischen Pfropfs wurde allenfalls zur Vergrößerung, nicht aber zur Chronizität ausreichen. Was übrigens die autochthonen Thrombosen angeht, so kann man sich meist, wenn sie angetroffen werden, von ihrer sekundären Entstehung durch entzündliche Prozesse, stehende Blutungen überzeugen. Gefäßwanderkrankungen (Arteriosklerose, Amyloid) als solche können zu gewisser Anämie und Atrophie führen, die aber zur Geschwürsbildung nicht genügen. Arteriosklerose hindert die Heilneigung der Ulcera im allgemeinen nicht sonderlich, und in den seltenen Mägen, in denen uns gelegentlich schon makroskopisch die sklerotischen Arterien auffielen, fanden

1) Arch. f. klin. Chirurg. 86.

2) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 195.

3) Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 130.

4) Kongr. f. inn. Med. 1902.

5) Verhandl. d. Pathol. Ges. 11, 234, 236. 1907.

sich keine Geschwüre. Wenn wir auch schon bei der Darstellung der mannigfachen Arterienerkrankungen des chronischen Ulcus im ersten Teile unserer Abhandlung (234, 134) vor Überschätzung ihrer *ursächlichen* Bedeutung zur Vorsicht mahnten, so soll damit nicht gesagt sein, daß sie als unterstützender Umstand gar keine Bedeutung haben können. Wir denken dabei z. B. an die Beziehung zu Gefäßkrämpfen, von denen erst beim chronischen Ulcus mehr die Rede ist; Voraussetzung bleibt Erhaltensein der muskulösen Mittelschicht, wonach das abgelagerte Gefäßamyloid vornehmlich in der Media zurücktreten würde. Bei der Kritik der arteriellen Entwicklungsweise der Magengeschwüre ist auch der *Virchowsche* Grund der „Trichter-“ bzw. „Terrassenform“ des Ulcus nicht ohne jedes Recht beanstandet worden. Schon *E. Neumann* bezweifelte es, daß die schräg-trichterförmige Gestalt der Ausbreitung einzelner Arterienverästelungen entspreche. „Es ist durchaus nicht immer der Fall, daß die Spitze des Trichters von Geschwüren in der Nähe der kleinen Kurvatur, wie es nach dieser Darstellung zu erwarten stände, der Kurvatur zugewandt ist.“ Mit noch größerem Nachdruck ist *Aschoff*¹⁾ dem entgegengetreten, indem er einerseits [in *Stromeyers*²⁾ Arbeit] auf den mit der Ulcusform nicht übereinstimmenden Gefäßverlauf in den Magenhäuten hinweist, andererseits die Gestalt der Geschwüre von mechanischen Kräften innerhalb und außerhalb des Magens abhängig macht. Soviel Wahrheit auch in diesen Einwänden liegt, so muß doch davor gewarnt werden, aus der Geschwürsform den Schluß zu entnehmen, daß die Arterien unter den Ursachen der Geschwüre keine Rolle spielen, da es einmal bedenklich ist, Morphogenese und Ätiologie zu schnell zusammenzuwerfen (s. sp.), und andererseits, wie wir noch beim chronischen Ulcus sehen werden, Arterienverschlüsse Nekrosen erzeugen können, die nichts mit der Ulcusform als Ganzem gemein haben. — Unter den Bestrebungen, der auf arteriellen Kreislaufstörungen beruhenden Ulcusätiologie mehr Gewicht zu verleihen, haben ferner die Versuchsergebnisse *Payrs*³⁾ Aufmerksamkeit erregt. Er suchte im Sinne *Hausers* ausgedehntere Gefäßerkrankungen dadurch hervorzurufen, daß er Formalinlösungen, verdünnten Alkohol oder heiße physiol. NaCl-Lösung in Arterien und Venen der Magenwand spritzte, in einer Menge von 0,2—2,0 ccm. So erzielte er nicht mehr wie früher mit indifferenten Injektionen schneller heilende Erosionen und Ulcera, sondern Geschwüre von monatelanger Dauer und mit Neigung zum Durchbruch und schwieriger Beschaffenheit, mit histologisch feststellbarer Endarteriitis und Endophlebitis. So bemerkenswert diese Ergebnisse auch erscheinen, so sind sie doch für die menschliche

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 11; Med. Klinik 1920, Nr. 38.

²⁾ Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 54. 1912.

³⁾ Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 10. 1914.

Pathologie wegen der ungewöhnlichen Versuchsbedingungen nicht ohne weiteres verwendbar. — Ebenso wie Störungen im arteriellen Stromgebiet sind auch solche an den Magenvenen für die Entstehung akuter Geschwüre in Betracht gezogen. *Rokitansky, v. Recklinghausen, Rindfleisch, Axel-Key* hatten schon auf die Bedeutung venöser Stauung, venöser Thromben hingewiesen, eine lebhaftere Erörterung knüpfte sich an *v. Eiselsbergs*¹⁾ Mitteilung über die nach Operationen auftretenden Magenulcera, die auf retrograde Embolie der venösen Thromben bezogen wurden. Auch im Versuch griff man die Frage an, indem man nach Unterbindung oder Abklemmung von Pfortaderästen (*Gundermann, Hagemann*) oder Netzabbindungen und Netzresektionen in der Tat in vielen Fällen Blutungen, Nekrosen und Geschwüre der Magenschleimhaut eintreten sah. Aber die Deutung des Ergebnisses fiel nicht eindeutig aus, indem die einen (*Friedrich* u. a.) mit *v. Eiselsberg* rückläufig verschleppte Thrombenstücke als Ursache anschildigten, ohne diese Embolie sicher nachweisen zu können, während andere [*Engelhardt* und *Neck*²⁾] unter *Nauwerck*] diese Geschwüre als Folge bakteriellen Eindringens in die Magenwand betrachten, wobei die Mikroben durch retrograden Transport verunreinigter Thromben oder durch den allgemeinen Blutstrom aus infizierten Lebernekrosen in die Magenwand gelangten. Aber auch nach den Versuchen von *Payr*³⁾, der Fremdstoffe (Tusche, Dermatol, Öl, Paraffin usw.) in die Venen von Netz, Gekröse und Wurmfortsatz einspritzte, kann an der Entstehung von Erosionen und Geschwüren des Magens durch rückläufige Verschleppung im Pfortaderkreislauf nicht gezweifelt werden. Andererseits wurden *v. Eiselsbergs* Mitteilungen auch pathologisch-anatomisch und klinisch noch mehrfach bestätigt, Blutbrechen und Geschwüre sind nach Bauchoperationen gefunden worden, ohne daß es indes gelang, den Nachweis der Embolie zu erbringen. Auch Allgemeinleiden, die zu „Stauungsmagen“ führen, wie Herzfehler u. a., und mit Magengeschwüren vergesellschaftet waren, hat man auf die venöse Stauung bezogen. Wenn man hier auch oft zu schnell vorgegangen ist, so können wir den venösen Kreislaufsstörungen die Bedeutung nicht absprechen, einmal zu einer Erosion oder akuten Geschwürsbildung zu führen. Wenn man nun noch weitergeht und auch die chronischen Geschwüre durch venöse Stauung erklären will, indem man auf das *Ulcus chron. cruris* verweist, so ist doch klar, daß durch diesen Vergleich für das Verständnis der Chronizität des Magengeschwürs vorläufig nichts gewonnen ist. Man will die Analogie in der Erfahrungstatsache erblicken, daß große Ulcera schwer heilen. Aber beide waren einmal klein, und Magen-

¹⁾ Arch. f. klin. Chirurg. 59.

²⁾ Dtsch. Zeitschr. f. klin. Chirurg. 58.

³⁾ Arch. f. klin. Chirurg. 84.

geschwüre können klein bleiben, ohne zu heilen. — Zusammenfassend müssen wir anerkennen, daß gewisse Störungen des arteriellen und venösen Blutstroms in der Magenwand imstande sind, akute Geschwüre zu erzeugen, oft über dem Wege von Blutungen und blutigen Nekrosen.

Als zweite Gruppe der krankmachenden Einflüsse, die den ersten Umstand in der Genese des akuten Magengeschwürs darstellen können, führen wir *mechanische*, von anderen physikalischen Faktoren *radio-logische* und *thermische* Wirkung auf.

Wir sind uns bei dieser Anordnung des Stoffs einer gewissen Unfolgerichtigkeit bewußt, weil Kreislaufsstörungen schon eine Wirkung mechanischer Kräfte darstellen, also schon eine Folge, einen krankhaften Erfolg ausdrücken, während die in den folgenden Gruppen besprochenen Umstände erst pathogene Einflüsse bedeuten. Wir sind hierin aber einem allgemeinen Brauch oder Mißbrauch gefolgt und könnten dem so abhelfen, daß wir aus der ersten Gruppe ein besonderes Einleitungs- oder Schlußkapitel bilden. Denn Zirkulationsstörungen sind bei den folgenden pathogenetischen Gruppen oft Vorspiel des Ulcus. Daß wir die Einteilung beibehielten, erklärt sich durch den Umstand, daß alle Gruppen in ihrer ursächlichen Beziehung zur Schleimhautnekrose gleichgeordnet sind.

Daß zwischen Traumen und (frischen) Magenulcera Beziehungen obwalten können, ist durch einzelne klinische Beobachtungen zahlreicher Autoren von *Potain* (1856) und *Quincke* an bis auf *Fertig*, *Edelmann*, *Gross*, *Adler*, *Fries* u. a. in letzten Jahren nahegelegt worden. Während des Weltkriegs sind von Pathologen eigene autoptische Befunde festgestellt und im VIII. Band¹⁾ des Handb. d. ärztl. Kriegserfahrungen kurz erwähnt. *Dietrich* betont dabei die Ähnlichkeit gewisser Magenschüsse mit Magengeschwüren, indem das anatomische Aussehen beider zugunsten der mechanischen Deutung der *Ulcusform* spräche. Es kann sich nun im allgemeinen das Geschwür aus einer traumatischen Blutung (lokaler oder nervöser, vasomotorischer Quelle) oder aus einer Magenwunde entwickeln. Die Wundveränderung als solche genügt, wie schon oben ausgeführt wurde, zur Ulcusbildung nicht, falls sie nicht mit ausgedehnter Zerstörung einhergeht. Die Nekrosen am gewöhnlichen Wundrande können die Heilung wohl einmal um Tage verzögern, was *Gara*²⁾ zur Angabe einer Magennaht mit Ausschaltung der Wundränder durch ihre Umstülpung nach der Serosaseite veranlaßt hat. Aber die zum Studium der „traumatischen“ Magengeschwüre unternommenen Versuche [*Ritter*³⁾, *Gross*, *Jacobelli*] haben wieder gelehrt, daß man nur durch Verwicklungen wie hämatogene Infektion (*Gibelli*) Geschwüre erzeugt, die auch dann noch von selbst ausheilen. Natürlich soll man dabei eine Wunde und ein akutes Geschwür nicht verwechseln! Indessen bleibt die Möglichkeit der akuten Geschwürsbildung auf dem Boden

¹⁾ *H. Merkel* (S. 437), *Dietrich* (S. 485), *Rössle* (S. 581).

²⁾ *Arch. f. klin. Chirurg.* **120**.

³⁾ *Zeitschr. f. klin. Med.* **12**.

einer Verletzung um so eher offen, als Wunden beim Menschen (*Dietrich, W. H. Schultze*) und im Versuch erzeugt (*Longuet, Sauerbruch*) gern an der Lieblingsstelle der Ulcera, an der kleinen Kurvatur sitzen. Liegen doch im allgemeinen traumatische Einrisse im Magendarmkanal gerade oft an relativ oder absolut fixierten Stellen. Daß ein solches Geschwür chronisch wird, bedarf des Zutritts neuer Einwirkungen, die *Öttinger*¹⁾ in einem Pförtnerkrampf erblicken will.

Unter den physikalischen Einflüssen, die Magengeschwüre hervorrufen können, war es unserer Zeit vorbehalten, die Ulcera durch *Röntgen- und Radiumstrahlen* kennenzulernen. *Ghilarducci* erzeugte sie beim Kaninchen, indem er Röntgenstrahlen auf den mit Bismuthcarbon-Brei gefüllten Magen lenkte. Herr Kollege Prof. *W. Silberschmidt*-Zürich teilte mir freundlichst brieflich mit, daß er bei 2 Meerschweinchen nach intensiver Röntgenbestrahlung Magengeschwüre beobachtet habe. Auch Dr. *Kotzareff* beobachtete bei einem tuberkulös infizierten Meerschweinchen nach intraperitonealer Einspritzung einer Lösung von $1\frac{1}{2}$ Millecurie Radium-Emanation, als das Tier nach $16\frac{1}{2}$ Monaten einging, ein Magengeschwür, das das Bild des chron. Ulcus mit Zerstörung der Muskulatur darbot, sogar mit Ansiedlung von Soorpilzelementen. Ohne darin etwa schon den Beweis der Entstehung chronischer Magengeschwüre durch Strahlenwirkung zu erblicken, wird man die Möglichkeit doch darum ins Auge fassen, weil solche Geschwüre erfahrungsgemäß schwer heilen. Natürlich ist damit für die Ätiologie des gewöhnlichen Ulcus ventriculi wenig gewonnen. — Viel länger ist die Abhängigkeit der Magengeschwüre von *Hitzeeinwirkung* erwogen worden. Man hat hier zwei Dinge zu unterscheiden. Geschwüre im Magen, eher noch im Zwölffingerdarm, kommen, wenn auch recht selten, nach ausgedehnten Hautverbrennungen, und zwar namentlich bei Kindern zu Gesicht; sie sind mit Blut- bzw. Kreislaufveränderungen, z. B. angeblich nach Thromben, in Beziehung gebracht worden, die der äußeren Verbrennung zur Last fielen. Die Deutung ist aber zweifelhaft. Einmal sind sie so selten, daß man über ihren unmittelbaren Zusammenhang mit der Körperverbrennung im unklaren bleibt. Auch wir haben bei solchen akuten Duodenalgeschwüren, die histologisch so aussehen wie andere, kleine Thromben in den Gefäßen im und am nekrotischen Geschwürsboden gesehen, die sicher sekundär waren²⁾. Sodann sind Magengeschwüre auf den Genuß heißer Speisen zurückgeführt worden, ein Gedanke, für den sich viele Ärzte und auch *v. Hansemann* einsetzten, indem man auf ihre Häufigkeit bei Köchinnen hinwies, und den *Decker* experimentell zu stützen suchte. Er hat 2 Hunden in Narkose durch Magensonde kleine Mengen „breiiger Flüssigkeit“ von

¹⁾ Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. 1909.

²⁾ Vgl. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 17. 1914; *O. Busse* u. Diskussion.

50° in Zwischenräumen von mehreren Tagen, bei dem einen 4 mal, bei dem anderen 8 mal hintereinander eingeführt. Die Tiere zeigten danach keine Krankheitserscheinungen und wurden durch Narkose getötet. Er fand beim ersten Hunde eine Blutung zwischen Mucosa und Muscularis, beim zweiten über einer gleichen Blutung eine „filzig geschrumpfte“, sich abhebende Schleimhaut, und daneben bereits zwei frische, trichterförmige bis zur Serosa reichende Geschwüre am Pylorus. Als Reihenfolge der Veränderungen nimmt er Hyperämie (— er sagt, durch Stase! —), Blutung und Abtötung an. Auch *C. Sternberg*¹⁾ erwähnt kurz, daß er bei Meerschweinchen durch heiße Butter und „heiße Salzlösung“ Magengeschwüre erzielte. Daß Schleimhautnekrosen durch Hitze entstehen können, wird man nicht bezweifeln, liegt doch der „Brandblase“ an der Haut schon eine Epidermisnekrose zugrunde. Aber ohne weitere besondere Einflüsse werden sie nicht übler verlaufen als „verbrannte Zungen“. Das Seitenstück dazu erzielte *Ribbert* etwas gewaltsam durch Gefrierung der Magenwand mittels Chlor- oder Metäthyl. Die entstandenen Geschwüre heilten um so schwerer, je größer die Defekte waren. Auf die Ansicht *Ribberts*, daß der Magensaft das Ulcus ferner unterhalte, ist schon oben in ablehnendem Sinne hingewiesen; eine Ausbildung chronischer Geschwüre konnte bei seiner Beobachtungsdauer von 14 Tagen nicht möglich sein. Wir schließen vielmehr, daß Wärmeeinflüsse an sich zur Erzeugung chronischer Ulcera nicht genügen.

Die folgende Gruppe schädlicher Einflüsse, die den ersten Umstand bei der Geschwürsentstehung darstellen können, besitzen eine größere Bedeutung als die zwei vorausgehenden, ja, sie zieht die Aufmerksamkeit immer wieder auf sich: wir meinen die *mykotische* Grundlage der (akuten) Geschwüre. Von vornherein ist zu bemerken, daß wir bei der Frage der infektiösen Grundlage der Magengeschwüre alle spezifischen Ulcera wie Milzbrand, Fleckfieber [*E. Fraenkel*²⁾], Tuberkulose, Syphilis usw. des Magens aus dem Spiele lassen, da bei ihnen das infektiöse Agens als solches genügt, an Schleimhäuten spezifisch gestaltete Ulcera auszulösen. Auf dem Pfade der Forschung nach mikroparasitärer Entstehung der Magengeschwüre trifft man drei Wegemarken: *A. Böttcher* eröffnete 1874 den Weg durch seine Kokkenbefunde auf dem Geschwürsboden. Seine Ansicht, daß vom Magenlumen eindringende Mikroben das Ulcus erzeugten, konnte in jener Zeit, gestützt auf Leichenbefunde, keine Anhänger finden. In der Blütezeit der Bakteriologie erzielte *Letulle*³⁾ in Frankreich seit 1888 mehr Erfolge, als er [und sein Schüler *Quiroga*⁴⁾]

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 21.

²⁾ Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31.

³⁾ Soc. méd. des Hôpitaux 1888.

⁴⁾ Thèse de Paris 1888.

in frischen Magengeschwüren bei Puerperalinfection Streptokokken in kleinen Venen nachwies und dann für die infektiöse Natur der Ulcera noch öfter eintrat. Ihm schlossen sich namhafte französische Kliniker in bemerkenswerten Einzelfällen an, so *Chantemesse* und *Widal, Charrin* für die Pyocyaneusinfektion, *Dieulafoy*¹⁾, der Mucosablutungen im Magen bei Pneumokokkämie beobachtete, u. a. Inzwischen war die neue, dritte Wegemarke durch *C. Nauwerck* (1895) in Deutschland errichtet, als er nicht nur in 2 Fällen die Entstehung der akuten Geschwüre von der Kokkenembolie in den Gefäßen über die mykotische Nekrose bis zum Ulcus verfolgte, die Beziehungen der Geschwüre zu Infektionsprozessen und Herzfehlern unterstrich, sondern auch „der Infektion in der Ätiologie des peptischen Magengeschwürs eine vielleicht weitgehende Bedeutung“ einräumte. Auf dieser Bahn sind weitere Untersucher fortgeschritten, und heute kann an der nicht geringen Rolle, die Bakterien bei der Genese des *akuten* Ulcus spielen, nicht gezweifelt werden. Man kann in den Fällen, nach anderen und eigenen Beobachtungen zusammengefaßt, *drei Typen des pathogenetischen Vorgangs trennen: die gastrogene Infektion, die hämatogene Infektion und als Spielart der letzten die Ausscheidungsinfektion.*

Als Vertreter der gastrogenen Infektion der Magengeschwüre sind Fälle von Streptokokken-Ulcerationen bei Scharlach durch verschluckte Keime zu betrachten, wie sie von *Heller*²⁾, *E. Fraenkel*³⁾ und auch von mir in einem Falle von Scharlachdiphtherie in Ostpreußen gesehen sind. Die Magensekretionsstörung im Fieber gestattete den Mikroorganismen die Einnistung in die Schleimhaut. So erklärt sich wohl auch der Befund von Pneumokokken, den ich im Grunde eines akuten Ulcus im Magen mit Stauungskatarrh bei einem an einem Herzfehler und Pneumonie verstorbenen Individuum erhob. Dahin gehören Feststellungen von Gasbacillen *E. Fraenkels* im Magengeschwür [*W. H. Schultze*⁴⁾], selbst in der Gefäßwand, die Versuchsergebnisse [*Fenton, B. Türck*⁵⁾] durch Fütterung von Hunden mit Colibacillen, die von Ulcuskranken stammten und bei genügend langer Fütterung mit Pausen selbst zum Bilde des chron. Ulcus geführt hätten. *Singer* erzeugte bei Ratten Magengeschwüre, wenn er sie mit den Brot zugemischten Faeces ulcuskranker Ratten fütterte. Doch gelang es *Bauer* nicht, *Türcks* Versuche zu bestätigen. Hier sind wohl die Bakterienbefunde *Konjetznys*⁶⁾ bei ulceröser Gastritis und sicherlich die

¹⁾ Presse méd. 1899 novembre.

²⁾ *Steinmann*, Inaug.-Diss. Kiel 1890.

³⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**.

⁴⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **193**.

⁵⁾ Internat. Kongr. Budapest 1909.

⁶⁾ Wien. med. Wochenschr. 1920, Nr. 46.

Schimmel- und Soorpilzvegetationen im akuten Ulcus zu zählen. Die Schimmelpilzansiedlungen sind seit *Marchands* erster Mitteilung bis zu *v. Meyenburgs* letzter Zusammenfassung seltene Erscheinungen geblieben, vom Soorpilz im akuten Geschwür können wir aber heute annehmen, daß er — neben dem selteneren spezifischen Schleimhautsoor — nichts weniger als spärlich auftritt, wie im ersten Teil unserer Arbeit gezeigt und inzwischen schon von *A. Hartwich* bestätigt ist.

Endlich wären hier von weiteren Mikroparasiten Spirochäten zu nennen, wie sie *Perony*¹⁾ im Abstrich frisch ausgeschnittner chronischer Ulcera und, wenn die Angabe sich bestätigen sollte, Entamoeben, die *Letulle*²⁾ seinerzeit massenhaft anatomisch im Gewebe einer Gastritis mit Adenomen beschrieb und *Birt*³⁾ neuerdings in Fällen von Amöbenenteritis in Beziehung zum Magengeschwür setzt. Wir sahen in einem jüngst geprüften chronischen Duodenalulcus bei tropischem Leberabsceß im Grunde des allerdings nicht gut konservierten Geschwürs keine Entamoeben. *W. Fischer*⁴⁾ macht wohl mit Recht Bedenken gegen diese genetische Verknüpfung geltend.

Wir müssen jedenfalls heute mit *Böttcher* die Möglichkeit eines infektiösen Magenulcus durch Einimpfung der Erreger vom Mageninhalt her als erwiesen ansehen. Viel mehr Berücksichtigung hat die hämatogene Infektion seit *Letulle* gefunden, nicht nur wegen der nicht mehr spärlichen Zahl von Befunden aus der menschlichen Pathologie, sondern auch wegen der positiven Tierversuche. Bei letzterer ist allerdings zu verlangen, daß die Mikroorganismen im Magengeschwür wieder nachgewiesen werden. Experimentell sind solche akuten Geschwüre bei intravenöser oder subcutaner Einspritzung verschiedener Bakterien, besonders von französischen Autoren, erzeugt, so mit Staphylokokken von *Letulle*, mit Pneumokokken von *Besançon* und *Giffon*, mit *Pyocyaneus* von *Charrin*, mit Dysenteriebac. von *Chantemesse* und *Widal*, mit Colibac. von *Gilbert*. Aber in der menschlichen Pathologie spielen die Kokken-, besonders Streptokokkeninfektionen in der Entstehung hämatogener Magenulcera eine besonders große Rolle. Die Rassen des Erysipel-Streptokokkus, des *Str. pyogenes*, des *Str. viridans*¹⁾ sind gefunden, die zur Erzeugung der Geschwüre beim Tier dienen. Die Streptokokken können an Thrombusteile gebunden oder frei in die Magengefäße eingeschwemmt werden und so mit embolischen Kreislaufstörungen oder ohne solche Nekrosen und Geschwüre bedingen, die primär oder sekundär hämorrhagisch erscheinen. Die Streptokokken können für sich akute durchbrechende Geschwüre erzeugen, wie auch wir bei einem 11jährigen Kinde (274/13) sahen. Man hat ihnen

¹⁾ Soc. anatom. 1907, S. 524.

²⁾ Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **165**. 1921.

³⁾ Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 16.

⁴⁾ Klin. Wochenschr. 1923, S. 725.

in den letzten Jahren mehrfach Aufmerksamkeit geschenkt [*Rosenow*¹⁾, *Knud, Nicolaysen*²⁾, *Petersen*³⁾], *Christophe*⁴⁾ will sie von anaeroben Streptokokken in Zähnen herleiten.

Man hat bei diesen hämatogenen mykotischen akuten Gastroduodenalgeschwüren schon gelegentlich an Ausscheidungsvorgänge durch den Verdauungsschlauch gedacht, aber vielleicht empfiehlt es sich, als besonders ausgeprägte Ausscheidungsgeschwüre noch einzelne abzugrenzen. Hier wird in erster Linie an die Pyocyaneusinfektionen gedacht, von denen menschliche Infektionsfälle mit Magengeschwüren von *E. Fraenkel, Soltmann* und *W. H. Schultze* beschrieben sind; die beiden letzten Autoren sahen sie als Folge einer Nabelinfektion, *E. Fraenkel* betonte die Lagerung der blauen Eiterbacillen in der Gefäßwand der erkrankten Bezirke. Nun hat *Charrin* durch seine eingehenden Studien über die „*Maladie pyocyanique*“ gezeigt, daß der Bacillus so oft durch den Magendarmschlauch ausgeschieden wird, während es nur mit großen Massen von Bacillen gelingt, das Kaninchen vom Darmkanal aus zu infizieren; er hat selbst durch tote Pyocyaneuskulturen Blutungen und Geschwüre im Magen erzeugt und sie als Ausscheidungserscheinungen gedeutet⁵⁾. Auf diese Auffassung scheint auch folgende eigene Beobachtung hinzuweisen.

Ein 3 Tage alter Knabe (6/23) starb unter den Erscheinungen von Ikterus und hämorrhagischer Diathese (Blutungen in der Haut, aus dem Nabel, im Harn). Die Sektion ergab einen Icterus gravis, mehrfache Blutungen, Milzschwellung mit ein paar submiliaren beginnenden Absceßchen; akute Gastroenteritis mit zwei ikterischen kleinen Nekrosen der Pylorusschleimhaut. Aus Galle und Herzblut wurden durch Kultur Staphylokokken gewonnen. Obwohl die Nabelgefäße thrombenfrei waren, war doch eine Nabelinfektion eingetreten, denn die Nabelarterien erwiesen sich mikroskopisch als von leukocyitären Infiltraten umschichtet. An den Magenschleimhautherden, die nichts von Blutungen zeigten, ergab das Mikroskop eine fibrinoide Nekrose mit diffuser und krystallinischer Gallenfarbstoffpigmentierung — Pigmentophilie der Nekrosen —, die, im Zentrum leukocyitär durchsetzt, pilzförmig aus den Magendrüssen herauswächst. Die Epithelien dieser Drüsen sind schollig zerfallen und von spärlichen Leukocyten durchsetzt, während das Schleimhautstroma Hyperämie darbietet. Die innere Hälfte der Nekrose birgt kleine und große Ballen von Staphylokokken. In den Gefäßen wurden auf den Schnitten keine Bakterien angetroffen. Plastischer kann man sich das Bild der Schleimhautnekrose durch Bakterienausscheidung nicht vorstellen.

Das wissenschaftliche Material zur Begründung der verschiedenen mykotischen Magengeschwüre ist für das *akute* Ulcus im Laufe der Zeit schon erheblich angewachsen. Die Autoren haben aber mehrfach Versuche gemacht, zugleich zur Genese des chronischen Ulcus den Weg zu weisen,

¹⁾ Coll. pap. of the Mayo Clinic 1916.

²⁾ Norsk magaz. f. laegevidenskaben 1919, Nr. 5.

³⁾ *Petersen*, Lancet 14, 1. 1922.

⁴⁾ Arch. des maladies de l'appar. dig. et de la nutrit. 1922, Nr. 4.

⁵⁾ Opt. rend. des séances de la soc. de biol. 1893, S. 1043.

das sich auf die akute Infektion aufbaut. So meint *Critzmann*¹⁾, daß die infektiöse Gastrite érosive dadurch zum Ulcus simplex werden kann, daß gewisse infektiöse Schädlichkeiten mit einer besonderen Stärke auf bestimmte Punkte der Magenschleimhaut wirken. Durch die Stärke läßt sich aber die Chronizität des Ulcus nicht verständlich machen. *Nauwerck* bemerkt schon mit Recht, daß die Größenverhältnisse mancher akuten Geschwüre für die Ausdehnung des chronischen Ulcus genügen würden. Allein weder das Fortschreiten der akuten mykotischen Schleimhauterkrankung, noch die Fortsetzung der hyalinen Thromben in den bakteriellen Nekrosen befriedigt als Erklärungsgrundsatz für die Chronizität. Die pathogenen Keime können in der erdrückenden Mehrzahl im Ulcusboden den Kampf mit dem Magensaft nicht aufnehmen, wie denn auch außerhalb des Magens die gewöhnlichen Eitererreger als ursächliche Bedingungen chronischer Geschwüre keine große Rollen spielen. In Fieberperioden kann eine Eiterkokken-Infektion auf dem Geschwürsboden Fuß fassen und den Zerstörungsvorgang anfachen. Die Verhältnisse liegen bei den chloracidophilen Pilzen anders, zumal eine Neuinfektion immer möglich ist. Da Soorpilze sich auf der Erosion, im akuten Ulcus und chronischen Geschwür angesiedelt finden, wäre die Möglichkeit denkbar, daß ein akutes Oidiumgeschwür auf der gleichen Grundlage chronisch würde; aber wir haben in dieser Abhandlung nur die Bedeutung des Soorpilzes als Umstand der Chronizität von Geschwüren wechselnder Entstehung zu betonen die Absicht. Was nun die Fortsetzung der hyalinen Thromben betrifft, so sind sie alltägliche Befunde in Erosionen jeder Herkunft und haben erfahrungsgemäß wenig Neigung zu nennenswertem Fortwachsen. Wir haben schon angemerkt, daß dadurch wohl eine Größenzunahme, aber nicht eine Chronizität über Jahre und Jahrzehnte erklärt würde, zumal das Geschwür ohne Rücksicht auf Gefäßgebiete z. B. auch auf angrenzende Organe übergreift. Erwähnen wir der Vollständigkeit halber noch Magengeschwüre bei *Trichinose* [*Askanazy*²⁾].

Eine weitere Gruppe von Einwirkungen, die den ersten Faktor des akuten Geschwürs bilden können, ist *chemischer* Natur. Wir lassen den Magensaft als dauernden zweiten Einfluß beiseite, nennen nebenher nur den Pankreassaft, da *Stuber* nach seinen Versuchen mit mangelhaft schließend gemachtem Pförtner zur Ansicht gelangte, daß der Rückfluß von Trypsin ulcererzeugend wirke. Doch führt die Gastroenterostomie nicht zu tryptischen Geschwüren und *Stubers* Fensterausschnitte aus dem Pförtner schaffen wohl mehr Störungen als bloße Pförtnerschlußunfähigkeit. — Da die bakterielle Wirkung im wesentlichen giftiger

1) Manuel y histol. path., Cornil-Ranvier 4. 1912.

2) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 141. 1895.

Art ist, berührt sie die chemische Gruppe. Es wurde schon erwähnt, daß *Charrin* durch abgetötete *Pyocyaneus*-bacillen Nekrosen und Geschwüre bei Kaninchen hervorrief. Daß auch rein dargestellte Spaltpilzgifte Magengeschwüre bedingen können, darf aus den durch Diphtherietoxin erzeugten Ulcera geschlossen werden, die *Enriquez* und *Hallion*¹⁾, *Rosenau* und *Andersson*²⁾ beobachteten und von denen uns auch *M. Neisser* berichtete. Soll man auch von chemischen Einflüssen reden, wenn behauptet wird, daß es die reichliche Fleischnahrung ist, die die Häufigkeit des Ulcus in England (*Brunner*), und die reichliche pflanzliche Kost ist, die die Seltenheit des Geschwürs in Rußland erklärt, wobei die letztere dem Blute mehr Alkali zuführe? Von unzweifelhaften Giften ist bekannt, daß sie manchmal Geschwüre erzeugen, wenn sie den Magen von innen her oder auf dem Blutwege, sich hier ausscheidend, schädigen. Über die kaustischen, per os eingebrachten Stoffe können wir hinweggehen, Schwermetallsalze wirken durch hydrolytische Dissoziation als Säuren (Fe_2Cl_6 , HgCl_2 usw.) und wahrscheinlich auch als kolloidale Metallalbuminate ätzend (*R. Böhm*). Günstig ist, daß die Absorptionsgeschwindigkeit des Magens geringer ist als die aller anderen Teile des Verdauungsschlauchs (*Meltzer*). *Sternberg*³⁾ stellte bei Meerschweinchen nach einmaliger Einführung von $1\frac{1}{2}$ ccm 96 proz. Alkohols durch Schlundsonde Magengeschwüre besonders in der Umgebung der Kardia fest, die aber bald unter Bildung einer strahligen Narbe verheilten. Während der Autor bei diesem Ulcus mit Ätzwirkung durch den konzentrierten Alkohol rechnet, erzielte *v. Baumgarten*⁴⁾ bei akuter tödlicher Alkoholvergiftung auch dann hämorrhagische Erosionen der Magenschleimhaut bei Kaninchen, wenn der Alkohol unter die Haut einverleibt wurde. *v. Baumgarten* neigt demnach dazu, die Erosionen auf vasomotorische Störungen (Gefäßkrämpfe) und Magensaftwirkung auf die blutleer gewordenen Bezirke zurückzuführen. In die Blutbahn oder unter die Haut eingeführte Gifte werden nicht selten durch den Magen ausgeschieden und können dann Geschwüre erzeugen, wie sie durch Pyrogallol (*Silbermann*), Pyrocin (*Litthauer*, *Crescemoni* und *Anglesio*) unter Blutarmut bzw. Hämoglobinämie, durch Einspritzung von Tartarus stibiatus unter die Haut (*Jousset* und *Lafas*), durch Schlangengift z. B. von *Holoderma suspectum* (*Rehfuß*) zustande kommen. Daß die Alkalizufuhr die Geschwürsbildung bei diesem Schlangengift hindert, beleuchtet wohl die Bedeutung der Säure als zweiten Umstand. Hier sei auch daran erinnert, daß Einspritzungen von Adrenalin in die Magenwand zur Ulcusbildung führen (*Beneke* u. a.). Da kommen wieder Gefäßeinflüsse zur

1) Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1893, S. 1025.

2) Journ. of infect. dis. Jan. 1907.

3) Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1907, S. 232.

4) Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1907, S. 229.

Geltung. Auch die Geschwürsbildung bei Bleivergiftung [*Jores*¹⁾, *Rösler*²⁾] wird als Folge von Gefäßkrämpfen gedeutet. Ein letztes Beispiel, das zu nennen bliebe, ist die Nekrose durch Autointoxikation, wie die auf dem Boden der urämischen Gastritis sich entwickelnde. Sie leitet zu einer neuen Gruppe von primären Einflüssen in der Geschwürsbildung, zu den endogenen, konstitutionellen über. Vorher sei festgestellt, daß das Studium der toxischen Magengeschwüre manche akute Ulcera begreifen lehrt, aber nicht das *Ulcus chronicum*.

Den bisher erörterten *exogenen* ersten Faktoren in der Entstehung akuter Magengeschwüre reihen wir schon hier einen Teil der *konstitutionellen Abweichungen* an, obwohl der Hauptplatz dieser pathogenen Werte im Gebiete der chronischen Geschwüre zu suchen ist. Wir erinnern daran, daß Konstitution die Gesamtheit der anatomischen, funktionellen einschließlich der psychonervösen Eigenschaften eines Organismus bedeutet, die den Ausschlag der Wirkung einer Schädigung in ihrer Art und Stärke bestimmen³⁾. Demnach darf die besondere Beschaffenheit des Magens und Einzelwesens auch bei der Entstehung akuter Ulcera durch äußere Schädlichkeiten nicht übersehen werden. An dieser Stelle mag nur die gewebliche Beschaffenheit der Magenschleimhaut gestreift werden, da auch sie als erster Faktor in der Entstehung von Geschwüren angeschuldigt ist. Zwei Fragen sind hier ins Auge zu fassen, die Beziehung des Geschwürs zur *chronischen Gastritis* und die zur *Gewebeheterotopie* in der Schleimhaut, die übrigens nach manchen Forschern nicht scharf getrennt sind. Dann muß auch schon hier ein Wort über *Nervensystem* und akutes Ulcus gesagt werden.

Während die allgemeine Frage, ob dem chronischen Ulcus eine Gastritis oft oder gar regelmäßig vorausgehe, von den einen verneint, von den anderen bejaht wird und naturgemäß darum nicht mit einem Schlage zu entscheiden ist, weil man beim Bestehen eines chronischen Ulcus nicht mehr sagen kann, wie die Schleimhaut vorher ausgesehen hat, kann eine Beziehung von chronischer Gastritis zur Geschwürsbildung überhaupt nicht in Abrede gestellt werden, ohne daß der chronische Magenkatarrh häufig zu Schleimhautdefekten zu führen braucht. Es ist eine stattliche Reihe von Autoren für die Neigung gewisser chronischer Gastritiden zu Geschwürsbildungen eingetreten, so *Cruveilhier*, *Gaillard*⁴⁾, *Robin*⁵⁾, der das Ulcus für eine Episode im Verlauf der interstitiellen Gastritis, im Stadium der Gastritis acida hielt, so *Gerhardt*⁶⁾, so *Stoerk*⁷⁾, nach

1) Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1907, S. 235.

2) Med. Klinik 1919.

3) M. Askanazy, Schweizer med. Wochenschr. 1923, Nr. 9.

4) Zit. bei *Critzmann* (Cornil-Ranvier).

5) Mal. organ. de l'estomac 1901.

6) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 127.

7) Wien. klin. Wochenschr. 1922, Nr. 44.

dem die Gewebsverluste den Bezirken ohne „antipeptischen Schutz“ entsprächen. Dabei wurde die auch von uns bemerkte Reichlichkeit der Lymphknötchen in der Magenschleimhaut bei Ulcus von anderer Seite (*Bartel*) als Ausdruck des Lymphatismus gedeutet und als konstitutionelles Moment der Ulcusbegünstigung aufgefaßt (?). Hier hatte nun schon *Nauwerck*¹⁾ eingegriffen, indem er das Problem schärfer umriß und eine besondere Art von Gastritis ulcerosa chronica aufstellte, bei der es zur Bildung mehrfacher Erosionen und Geschwüre kommt. Solche Fälle seien von dem gewöhnlichen Ulcus zu trennen, bei denen nach *Nauwercks* Erfahrungen der chronische Katarrh fehle. Er spricht sich gegen die Verschmelzung seiner Bilder und Deutung mit den Darlegungen von *Korczynski* und *Jaworski*²⁾ sowie von *Mathieu*³⁾ aus (von denen der letzte die follikuläre Erosion zum Ulcus rotundum werden läßt), da bei diesen Autoren nur ein Ulcus vorhanden war. *Nauwerck* betont, daß man in den von ihm ins Auge gefaßten Fällen, für die er nur wenig Seitenstücke in der Literatur findet, alle Übergänge von Erosion zu mehr oder minder tiefgreifendem Ulcus und zum chronischen Geschwür erkennen könne. Im ersten Fall war es zur Sanduhrform des Magens gekommen, im zweiten Fall wird das Schulbild eines chronischen Geschwürs aber nicht geschildert. Die der Ulcusbildung vorausgehende Oberflächennekrose möchte *Nauwerck* hypothetisch durch „Anätzung“ der entzündeten Schleimhaut durch vielleicht zersetzten Mageninhalt deuten. Neuerdings ist *Konjetzny*⁴⁾ wieder für die Bedeutung der chronischen Gastritis in der Geschwürsentstehung eingetreten; es entstanden von den erkrankten, hyperplastischen Lymphknötchen und lymphatischen Infiltraten aus Ulcera, wobei die aus zerfallenen Lympho- und Leukocyten freiwerdenden „tryptischen Fermente“ und wohl auch noch Bakterienwirkung die Zerstörung der Schleimhaut besorgten. Es ist verdienstvoll, die Rolle zwischen chronischen Gastritiden für die mehrfache Geschwürsbildung ins Licht zu rücken. Es ist in diesem Spiel kommender und verschwindender, oft schnell vernarbender Geschwürchen und Geschwüre möglich, daß ein oder wenig auserlesene zu einem typischen Ulcus chron. werden. Aber wie man nun auch diese Gastritis multi-ulcerosa deuten mag, besondere Momente müssen wirksam werden, damit von all den akuten Gewebsverlusten eines zum chronischen Geschwür wird. Die toxische Ätiologie — nicht formale Genese, wie gesagt ist! — genügt dazu noch nicht.

Bei der histologischen Schilderung ist nun schon seit *Nauwerck* auf das Vorhandensein von als heterotope Bildung auffallenden Darm-

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1897, Nr. 35/36.

²⁾ Dtsch. Arch. f. klin. Med. 47. 1891.

³⁾ Traité de méd. 1892.

⁴⁾ Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 71. 1923.

Anmerkung bei der Korrektur: Die chronische Gastritis im Ulcusmagen fand auch *Schminke* regelmäßig (Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 52).

schleimhautelementen in der Magenschleimhaut mehrfach hingewiesen. Solche Darmschleimhautinseln im Magen, gekennzeichnet durch das Auftreten von Darmdrüsen nach Form der Schläuche und nach Art des Epithels (Kuticularsaum, Becherzellen, Panethsche Zellen) finden sich bekanntlich gelegentlich in verschiedenen Teilen der Magenwand und sind besonders in atrophischen Zuständen und Abschnitten mit und ohne Begleiterscheinungen von chronischer hyperplastischer Entzündung und auch im ulcushaltigen Magen festzustellen. Die nicht mehr junge Streitfrage, ob es sich um angeborene Heteroplasie oder um erworbene Bildungen handelt, dürfte wohl dahin zu entscheiden sein, daß beides vorkommt. Ihr Vorhandensein im Magenschleimhautüberzug des *Meckelschen Divertikels* [*P. F. Müller*¹⁾], das gleichzeitige Bestehen von Darmzotten in den Darmschleimhautbezirken des Magens [*Schaffer*²⁾] sprechen für angeborene Heteroplasie in einem Falle, das Auftreten darmdrüsenartiger Gebilde an Stellen von heilenden geschwürigen Defekten, wie sie auch jüngst *Moszkowicz*³⁾ an Erosionen näher schildert, für Neubildung im extrauterinen Leben. *Leuk*⁴⁾ sprach ihnen regeneratorsche Bedeutung zu, was dem Begriff der Wiederherstellung der alten Funktion widerspricht. *Kokubo*⁵⁾ deutete sie als atrophische Vorgänge in Schleimhautfurchen, was mit dem Begriff des Schwunds des funktionellen Baus im atrophischen Gewebe in Widerspruch steht. Sind sie wirklich neugebildet, so können sie nur als metaplastisch aufgefaßt werden, in dem Sinne, daß aus dem bodenständigen Gewebe bzw. aus seinen Resten oder Mutterzellen ein anderes, verwandtes Gewebe mit neuer Funktion als Anpassung an neue Lebensbedingungen⁶⁾ hervorgeht. Ob Heteroplasie oder Metaplasie, die Darmschleimhautinsel ist als eine Abartung, eine angeborene oder erworbene Konstitutionsanomalie der Magenwand angesehen worden, die die Geschwürsbildung im Gefolge hätte. So haben sich *Palermo*, *E. Schütz*, *Dahl*⁷⁾ und besonders *P. F. Müller* ausgesprochen, welch letzterer gerade mit Rücksicht auf seine Befunde am Ulcus im Meckelschen Divertikel überhaupt Entwicklungsstörungen, außer Heteroplasien auch Hypoplasien der Magenschleimhaut für die Geschwürsbildung verantwortlich macht. [Wir konnten solche in einem entsprechenden, von *Megevand* und *Dunant* veröffentlichten⁸⁾ Falle, nicht erkennen.] Ein Zusammenhang zwischen Darmschleim-

1) Beitr. z. klin. Chirurg. **123**. 1921.

2) Zit. bei 4) S. 479.

3) Arch. f. klin. Chirurg. **122**. 1922.

4) Zeitschr. f. klin. Med. **37**. 1899.

5) Festschr. f. *J. Orth* zum 60. Geburtstag.

6) *Askanazy*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. **19**, 141 und *Ohmori*, Zeitschr. t. Urol. **15**. 1921.

7) Zit. nach *Bauer*, Die konstit. Disposition usw. 1921, S. 433.

8) Rev. de chirurg. 1922.

hautinseln und akutem Ulcus mag erörtert werden, da nach *Matthes* der Darm gegen HCl empfindlicher ist als Magenschleimhaut, aber einerseits muß man bekanntlich zur Erklärung derselben peptischen Jejunalgeschwüre nach Gastroenterostomie noch auf besondere Schädigungen zurückgreifen, und andererseits finden wir doch viele solche Schleimhautinseln nicht nur in atrophischen Mägen, die nicht vom Magensaft angegriffen werden. Auch ist funktionelle Minderwertigkeit noch nicht die zur Selbstverdauung erforderliche Nekrose. Das im Jejunum eingeschlossene Nebenpankreas sollte nicht, wie *P. F. Müller* annimmt, das Geschwür begünstigen, sondern durch alkalisches Sekret eher erschweren. Wir möchten ähnlich wie *Moszkowicz* in dem metaplasiierten Epithel eher einen Schutz gegen Schädigungen durch die von der erkrankten Schleimhaut und dem Mageninhalt ausgehenden Schädlichkeiten erblicken. Denn Metaplasie ist oft ein anatomischer Immunisierungsvorgang. In jedem Falle dürften die Darmschleimhautinseln außerstande sein, die Chronizität des Ulcus dem Verständnis zu erschließen.

Wenige Bemerkungen mögen noch der genetischen Beziehung des akuten Ulcus zum endogenen ersten Faktor von seiten des *Nervensystems* gewidmet sein, da wir auf diesen Apparat alsbald noch zurückkommen müssen, auch schon im experimentellen Kapitel über Versuche berichtet, die von anderen und von uns ausgeführt, die Entstehung von akuten Geschwüren durch Schädigung des Vagus prüfen sollten. Die Erfolge sind wechselnd. Daß durch Verletzungen des Zentralnervensystems, z. B. Gehirnverletzungen Echymosen und Erosionen des Magens zustande kommen können, haben schon *Schiff*, *Ebstein*, v. *Preuschen*, auch wir selbst beobachtet, und zwar vermögen solche verhältnismäßig schnell sich auszubilden, *Rössle* äußerte sich im gleichen Sinne anlässlich traumatischer Magengeschwüre. Schon früher wurde erwähnt, daß frische und selbst chronische Geschwüre mehrfach im Versuch durch Vagusbeeinflussung (Vagotomie, Vagusreizung, durch Eingriffe am Plexus coeliacus) erzielt wurden. Im gleichen Sinne wurden Versuche gedeutet, die mit Giften angestellt sind und zur Ulcusbildung geführt haben, wobei die Gifte zu Vagusreizung Anlaß gaben. So wurden Versuche mit Pilocarpin (*Westphal*, v. *Bergmann*) aufgefaßt, ebenso solche mit Nicotin, Muscarin, Pikrotoxin [*Hayashi*¹⁾], während *Haeller*²⁾ für Pilocarpingeschwüre die schwere Kreislaufs- und Ernährungsstörung verantwortlich macht. Von akuten Magengeschwüren durch Gifte, die Gefäßkrämpfe bewirken, war schon bei der toxischen Ulcera die Rede. Auch die experimentellen Magengeschwüre bei Anaphylaxie wurden von *Hayashi* und *Kato*¹⁾ im

¹⁾ Transact. of the japan. pathol. soc. 12, 118/119. 1922. — *Cesaris-Demel* vertritt die Hypothese von der anaphylaktischen Natur der Magengeschwüre überhaupt. (Trattato di anat. pathol. VI—VII. 1923, S. 348.

²⁾ Schweizer med. Wochenschr. 1920, Nr. 22, S. 433.

Lichte der „spasmogenen Theorie“ v. *Bergmanns* gedeutet. Wir kommen noch auf den Punkt zurück, daß es sich empfiehlt, Muskel- und Gefäßspasmen schärfer zu trennen. Die Tatsache selbst, daß es akute Magenschleimhautdefekte nervösen Ursprungs gibt, wird man zugeben müssen.

Die vorstehende Übersicht über die Vertreter des ersten Umstands in der Entstehung des akuten Geschwürs soll dazu dienen, ihren großen Reichtum zu beleuchten und zu zeigen, wie uns die meisten Gruppen des ersten Faktors im Stich lassen, wenn man sie zum Verständnis der chronischen Ulcus verwerten will. Unter all den ursächlichen Bedingungen konnte nur an 4 Stellen der Gedanke fortgesponnen werden, daß der gleiche Umstand auch noch im chronischen Geschwür in Betracht kommt. Das war bei Blutungen, beim Bestrahlungsgeschwür, bei chloracidophilen Pilzen und bei dem konstitutionellen Faktor zumal der Gefäßkrämpfe der Fall. Die radiologische Schleimhautveränderung ist praktisch für die Geschwürsentstehung unwesentlich, die 3 anderen Umstände werden wir im folgenden Abschnitt wiederfinden und darum mit ihnen zu rechnen haben, weil Chronizität des Ulcus an Dauer des ersten Faktors geknüpft ist. Daneben werden Einflüsse zu prüfen sein, die beim chronischen Ulcus neu auftreten.

Der erste Umstand in der Entstehung chronischer Geschwüre.

Es hatte keine durchschlagende Wirkung, daß schon seit einigen Jahrzehnten der eine und der andere Forscher darauf hinwies, daß zur Entstehung des „runden“ Magengeschwürs noch ein „unbekanntes Etwas“ (*Cohnheim* 1882) hinzukommen müsse, „was die Heilung verhindert“. Eine gewisse Wendung ist indessen doch durch den kritischen Aufsatz von *E. Neumann* aus dem Jahre 1906 herbeigeführt, der das Erfordernis strenger betonte. Der Erfolg kommt nur allmählich zur Geltung, denn die pathogenetische und sonstige Trennung der akuten und chronischen Ulcera läßt in den meisten Veröffentlichungen noch viel zu wünschen übrig. Mehr berücksichtigt wurde sie in den letzten Arbeiten *Aschoffs*. — Die psychologische Erklärung für die Neigung, die Grenzen des akuten und chronischen Ulcus verschwimmen zu lassen, liegt in der Stellungnahme zur Frage, ob das chronische Geschwür von vornherein spezifisch oder der Endausgang irgendeiner akuten Erosion bzw. Ulceration ist. Beide Ansichten sind vertreten worden. Die große Mehrzahl der Forscher steht seit der Aufstellung des Krankheitsbegriffs des Ulcus chron. auf dem Standpunkt, daß die 3 Typen des Ulcus ineinander übergehen, doch haben sich *Langerhans*¹⁾ einerseits, *Dobove* und *Renault*²⁾ andererseits zugunsten einer gesonderten Geschwürsart und einer spezifischen Entstehungsweise des chronischen Ulcus ausgesprochen. Daß es eine

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **124**. 1891.

²⁾ Ulcère de l'estomac 1892.

spezifische Erscheinung im Verhältnis zu anderen Geschwüren im Körper darstellt, steht ziemlich fest (wenn wir vom seltenen *Ulcus vaginae* absehen), aber diese Besonderheit liegt in der spezifischen Wirkung des zweiten Umstands, der Selbstverdauung im Magen und Duodenum. Geht nun das chronische Ulcus unter Umständen aus akuten Geschwüren hervor, so müssen diese Umstände festgelegt werden. Schon früh kann das Geschwür nicht nur eine größere Tiefe erreichen, schon im Beginn kann es ein *Ulcus rotundum* sein und manchmal auch schon in jungen



Abb. 16. Frisches Magengeschwür des Menschen an der Kardia mit bereits typischer Gestalt, aber in Querrichtung.

Entwicklungsstufen in seinem Oberflächenrelief so an das Terrassenbild des chronischen Geschwürs erinnern, daß die makroskopische Altersbestimmung schwierig wird. So konnte nur das Mikroskop entscheiden, daß das Ulcus an der Kardia in Abb. 16 ein frisches ist. (Sektion 108/23 von einem 92jähr. Mann.) Nirgends war mehr als der Anfang einer jungen Bindegewebsbildung zu sehen. Ist nun nicht gerade die Tatsache, daß das Ulcus schon früh die typischen Charaktere des *Ulcus simplex* darbieten kann, als Stütze einer spezifischen frühzeitigen Vorausbestimmung zu betrachten? Man kann die Besonderheit bisher nicht begründen, wie schon oben bemerkt ist, aber die andere Frage, daß das zum chronischen Ulcus bestimmte Geschwür schon frühe seinen Stempel erhält, kann nicht ohne weiteres verneint werden.

Wir haben in dieser Abhandlung zuerst die Frage der Entstehung des chronischen Ulcus auf seinen geweblichen Bau zu begründen versucht, nachdem uns das operative Material eine bemerkenswerte Einheit des Aufbaus ergeben hatte. Der Darstellung im ersten Teil lagen 48 Ulcera zugrunde, heute gründet sich unsere Vorstellung auf dem Studium von 109 operativ entfernte Mägen mit 115 Gastroduodenalgeschwüren, wobei wir Magenstücke mit Erosionen und Narben nicht mitgezählt haben. Lediglich Erosionen trafen wir in 5 Präparaten ausgeschnittener Mägen, außerdem wurden seltener solche neben dem typischen Ulcus gefunden. Mit Ausnahme eines Falles mit 2 Duodenalgeschwüren (T 913/22), indem das eine Spiegelbild Ulcus als subchronisch und jünger bezeichnet ist, sind alle als chronische Geschwüre erkannt worden, nur 8 davon saßen im Zwölffingerdarm von 7 Personen (4 Männer, 3 Frauen). Sie bestätigen die im ersten Teil festgelegten Eigenschaften des chronischen Ulcus:

In ihm sind alle Magenwandsschichten zerstört, nur ausnahmsweise ist z. B. im Duodenalgeschwür gelegentlich einmal die Serosa wiederzuerkennen. Dabei wird aber zu beachten sein, daß die Schnittrichtung ebenso bei der Beurteilung der Serosaveränderung wie bei der Muskelschichten mitsprechen und täuschen kann, wenn sie z. B. vornehmlich Randteile faßt. Es hat sich auch fernerhin bewahrheitet, daß im Grunde des chronischen Ulcus die Muskelschichten zerstört sind. Es erfolgt also, wie schon im ersten Teil hervorgehoben wurde, kein Wiederersatz der glatten Muskulatur. Doch mag erwähnt sein, daß wir inzwischen in seltenen Fällen (z. B. T 891/22 bei einem 39jährigen Mann) in den Randzonen des Ulcus in gewissen Schnitten zwischen den Enden der zerstörten alten *Muscularis propria* in allen Richtungen dahinstreichende schmale Muskelbündel antrafen, die von der verdickten Serosagegend entfernt beginnend bis zu dem Geschwürsgrund emporstrebten, wo die alte *Muscularis mucosae* ebenfalls zerstört war. Die Oberfläche des Ulcus war hier gereinigt, bestand aus Granulationsgewebe mit spärlichen Resten des fibrinösen Belags. Solche Muskelbündel, die sich in van Gieson nur blaßgelb färben, sehen wir auch hier und da in vernarbten, bei der Autopsie gewonnenen Magengeschwüren. Solche Ansätze zur Regeneration können aber die Tatsache nicht ändern, daß die Muskulatur im chronischen Ulcus gewöhnlich verloren geht und völlig oder fast völlig unersetzt bleibt.

Wie alle folgenden Untersuchungen unserer 115 Ulcera bekräftigt haben, sind an die Stelle der alten Magenwand im Geschwürsgrunde 4 neue Schichten nachweisbar, die wir als Exsudatschicht, fibrinoide Nekrose, Granulationsschicht und Narbenzone gekennzeichnet und genauer geschildert haben. Wir betonten, daß wir auf die Schicht der fibrinoiden Nekrose ein ganz besonderes Gewicht legen, da sie das Schicksal

des Ulcus darstellt (Bd. 234, S. 121). Es hat sich weiter bestätigt, daß sie nur dann ganz fehlt, wenn die Fälle völlig zur Regeneration schreiten, wie wir das inzwischen an vernarbenden Geschwüren feststellen konnten, die operativ entfernt, unter die 115 Ulcera nicht aufgenommen wurden und meist schon makroskopisch durch die räumliche Ausfüllung des Defekts zu erkennen waren. Das waren seit 1919 im ganzen 10 Fälle, davon 2 im Duodenum, die teils in Vernarbung begriffen, teils vernarbt bzw. epithelialisiert waren und in 2 von diesen Fällen daneben noch ein offenes Geschwür aufwiesen, das unter den 115 Ulcusfällen seinen Platz fand. In allen nicht in Ausheilung begriffenen Geschwüren war die nekrotische Schicht in mehr oder weniger weiter Ausdehnung, namentlich reichlich und ständig in der submukösen Nische des Bodens anzutreffen. Wir haben darauf aufmerksam gemacht, daß die *fibrinoide* Nekrose die Selbstverdauung, den zweiten Faktor beschleunigt — ganz abgesehen von der Mitarbeit der Leukocyten an der Einschmelzung — denn wenn der Magensaft ja auch Bindegewebe verdaut, wie die saure Erweichung an der Leiche zeigt, so wird doch Fibrin schneller verdaut als das sklerotische Narbengewebe selbst im abgestorbenen Zustande. Wie tätig die Leukocyten an der Verflüssigung, selbst unter Bildung absceßartiger Herde mitwirken, ist früher auseinandergesetzt und weiter zu bestätigen. Auch an Erweichung unter dem mykotischen Einfluß ist zu erinnern. Die neuen Beobachtungen haben weiterhin zur Befestigung unserer Befunde und Darstellung von der Granulations- und Narbenschicht geführt, zwischen denen ein umkehrbares Verhältnis besteht. Ebenso haben wir den Schilderungen über das Verhalten der Gefäße, zumal der Arterien und des Nervensystems nichts Wesentliches hinzuzufügen. Insbesondere konnten die Wucherungsvorgänge im Nervensystem des Geschwürsgrundes noch mehrere Male festgestellt werden. Ein paarmal fiel die Größe der Ganglienapparate im Plexus myogastricus (man soll ihn nicht mit veränderten Lymphgefäßen verwechseln!) auf, in anderen Fällen die große Zahl der Nervenstämmchen oder ihre durch stattliche Nervenfaserbündel bedingte Dicke. Selbst wenn man mit individuellen Verschiedenheiten rechnet, kann man schwer über die Annahme pathologischer Vermehrung hinaus. In dem ersten Teil wurden 3 „Neurome“ geschildert, wir trafen inzwischen auf 3 weitere Fälle, wobei zu bemerken ist, daß man von „Neuromen“ eher sprechen darf, wenn die Komplexe der Nervenfäden knotenartig vereinigt liegen. Auf die schon früher besprochenen degenerativen und entzündlichen Veränderungen an dem Nervenapparat im Geschwür brauchen wir nicht näher zurückkommen.

Dagegen hat uns der Umstand, daß wir wegen anderer wissenschaftlicher Arbeiten zwischen dem Erscheinen des 1. und 2. Teils dieser Abhandlung mehr als 2 Jahre verstreichen ließen, in die angenehme Lage

versetzt, die Untersuchungen und kritischen Äußerungen der Forscher, die durch unsere beiden ersten Mitteilungen¹⁾ veranlaßt dem Gegenstande sich widmeten, hier kurz zu würdigen. Hier wird nur der histologische Teil berücksichtigt, auf den parasitologischen und übrigen pathogenetischen Abschnitt kommen wir alsbald zu sprechen. Da *Nissen*, ein Schüler *Aschoffs*, das Vorkommen der Nekrose auf dem Ulcusgrunde in seiner Regelmäßigkeit bestritt (er hat sie nur in 82% seiner Fälle gesehen, aber Sektionsmaterial mit verwertet), hätte man denken können, daß es sich um Verschiedenheiten örtlichen Charakters handelt, obwohl mein Untersuchungsmaterial aus verschiedenen Teilen der Schweiz stammt. Inzwischen sind aber aus Würzburg von *Kirch* und *Stahnke*²⁾ sowie aus Stockholm von *E. Perman*³⁾ histologische Bestätigungen veröffentlicht. *Kirch* und *Stahnke* erklären: „Insbesondere sahen wir bei unserer vorsichtigen Technik wohl ausnahmslos auch die beiden ersten Zonen (s. Exsudat- und Nekroseschicht), wie sie ferner

¹⁾ Diese beiden Mitteilungen stehen 1. in der Rev. méd. de la Suisse Romande, août 1920, meinem auf Wunsch der Redaktion verfaßten Bericht über meinen Demonstrationsvortrag in der Genfer Med. Ges. vom 10. Juni 1920 und 2. in Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**. Dagegen bemerke ich, da einige Schriftsteller auf den Bericht meiner kurzen Nauheimer Demonstration im Zentralbl. f. Pathol. **31**, S. 174 hinweisen, daß dieses nicht von mir herrührt und ich die Verantwortung für seinen Inhalt ablehne, weil es in mehrfacher Hinsicht zu Irrtümern führen kann und geführt hat. Der Titel der kurzen Demonstration lautete: Struktur und Ätiologie der Chronizität des chronischen Magengeschwürs (Verhandl. d. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte. 1921, S. 296), der Inhalt beschränkte sich auf Vorweisung und kurze Erklärung von Schnittbildern mit Schlußbemerkung, daß die Frage der Ätiologie des Oidium zwar kitzlig sei, ich ihr aber eine Stellung in der Entstehung der Chronizität zuerkenne. Die Äußerung *Aschoffs*, daß der von mir dargelegte mikroskopische Bau „allgemein bekannt“ sei, wies ich sofort unter Hinweis auf *Aschoffs* Darstellung im Lehrbuch nicht ohne Erfolg zurück. Die genauere Begründung fand sich im I. Teil dieser Arbeit, die Bestätigung im weiteren Verlauf der literarischen Entwicklung. *Aschoff* hat inzwischen nur die Empfehlung der Oxydasereaktion — überflüssigerweise — hinzugefügt, dafür steht 1923 nach wie vor die irrtümliche Ansicht, daß der nekrotische Gewebstreifen „oft fehlt“. v. *Redwitz* kannte meine Arbeit wohl noch nicht, als er 1921 schrieb: „Nirgends war die Bildung von entzündlichem Granulationsgewebe in größerem Maße erkennbar. (S. 502.) Mehr Granulationsgewebe kann man in einem chronischen Ulcus ohne besondere Granulombildung nicht verlangen. Der Satz in *Fischers* Referat, *Aschoff* „sah nur Pilze in der nekrotischen Zone, nie im lebenden Gewebe“, könnte die Meinung erwecken, *Aschoff* hätte vor mir Magengeschwüre auf Soorpilze untersucht, was nicht der Fall ist, sondern er bezog sich auf meine vorgezeigten Schnitte. Ich verbesserte sofort, daß ich auch Soor-Elemente im lebenden Gewebe der Ulcera gezeigt habe. Ich muß das hier noch einmal erwähnen, obwohl manche Leser nach dem Erscheinen des I. Teils dieser Abhandlung wohl von selbst die Dinge richtig deuten. Vgl. z. B. W. H. *Schultze* im Zentralbl. f. Pathol. **33**, 269. 1923.

²⁾ Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **63**. 1923.

³⁾ Acta Chirurg. Scandinavica **55**.

unseren sonstigen histologischen Befund erheben konnten. Ebenso bestätigt *Perman* unsere Angaben von der Vierschichtigkeit des Ulcus, wobei er jedoch insofern eine Einschränkung hinzufügt, als er je nach der Entwicklung der Granulationszone 2 Haupttypen von Ulcus unterscheiden will, solche mit typischem Granulationsgewebe und „solche, bei denen dasselbe fehlt“. Unter seinen 23 Fällen rechnet er 10 zu dem letzten Typus, setzt aber hinzu, daß in ihnen nur „in den Seitenteilen des Geschwürs Granulationsgewebe vorhanden war“. Wir haben schon im 1. Teil unserer Abhandlung (234, S. 127) hervorgehoben, daß die Granulationsschicht unterbrochen, nur in Inseln vorhanden sein kann, auch dort schon begründet, daß das in der Natur des von innen her immer wieder angegriffenen Geschwürsbodens bei jahre- oder jahrzehntelangem Bestande nicht anders zu erwarten ist. Wir halten es nicht für zweckmäßig, aus der derzeitigen Menge der Granulationszone zwei verschiedene Ulcustypen abzuleiten, müssen ferner nach wie vor den Hauptton auf die genetische Bedeutung der Innenschichten legen.

So müssen wir auch gegen *Aschoff* (Lehrbuch 1923) und *Nissen* (Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1921) von neuem betonen, daß aus dem Granulationsgewebe, das jedermann natürlich als entzündliche Granulationsbildung kennzeichnen kann, noch nichts Sicheres für die entzündliche Genese des immer erneuten *Ulcusbeginns* folgt, da eine Wunde, ein mit Erfolg bestrahltes Carcinom ebenfalls durch Granulationen zu heilen suchen. Im übrigen können wir mit Befriedigung feststellen, daß seit unserer Anregung der feinere Bau des Ulcus nicht nur mehr beachtet wird, sondern auch mehr in den Gedankenkreis der Entwicklungsbetrachtung eingeschaltet wird. Ist es nicht bezeichnend, daß *W. H. Schultze* in seinem schönen Bericht nichts Neues aus der Literatur über die Histologie des Magenulcus zu berichten hatte! Teils hat man wohl das Mikroskop herangezogen, um eine bestimmte mechanische Erklärung der Geschwürsentstehung an diesem Bilde zu prüfen, teils das Mikroskop bei der Erörterung ganz beiseite gestellt, teils ist mit unscharfen histologischen Vorstellungen gearbeitet worden. Wer mit klaren Begriffen operiert, wird wie *v. Meyenburg* die Auffassung von der entzündlichen Natur aller Magengeschwüre als neu betrachtet haben. *G. B. Gruber* schrieb mir nach meiner kurzen Nauheimer Demonstration, daß in mehreren von ihm histologisch gemusterten und von chirurgischer Seite veröffentlichten Fällen von Duodenalgeschwüren Fibrin- und Leukocytenbefunde erhoben, der Ausdruck Granulationsgewebe noch nicht angewendet wurde. Auch habe er eine Regelmäßigkeit dreier oder vierer entzündlicher Reaktionen nicht aufstellen können, kein rein chronisches Ulcusmaterial gehabt, damals auch wenig Gewicht auf die feineren „formalen histologischen“ Vorgänge zu legen brauchen. In der Erörterungsbemerkung zum Vortrage *Nissens* sind für denselben Autor die verschiedenen Reaktionszonen „selbstverständlich“ oft zu sehen. Wir sind die ersten gewesen, die nach Erkenntnis des gesetzmäßigen Baues mit der alten Lehre von der „Reaktionslosigkeit“ brachen.

Wie anzunehmen war, haben unsere Angaben über die mannigfachen Veränderungen des Nervenapparates im Grunde und am Rande des Ulcus chron. besondere Beachtung gefunden, zumal sie bisher kaum bekannt waren. Die degenerativen und entzündlichen Vorgänge waren

selten, die fortschrittlichen überhaupt nicht gewürdigt worden. Die Lehrbücher schweigen darüber. Unter den spärlichen früheren Autoren, die von den erkrankten Nerven sprachen, sei *M. Loeper*¹⁾ genannt, der eine Sklerose der Nerven mit Atrophie der Nervenfasern (Fragmentation der Myelinscheide) und Bindegewebswucherung im Nerven des gastrischen bzw. perigastrischen sklerosierten Bindegewebes in einigen Fällen erwähnt und sie auch bereits für die auf den Vagus zu beziehende Störungen verantwortlich macht. Er hat sich auch mit den im Magen liegenden Ganglien beschäftigen wollen, aber die „Proliferation der Bindegewebsfibrillen, die Reichlichkeit der infiltrierten Zellelemente haben es ihm nicht erlaubt, sich von ihrer Form und ihren Reaktionen Rechenschaft abzulegen“. Neuritische bzw. perineuritische Veränderungen an den Nerven haben auch *Permann*, *Nicolaysen* und *B. Fischer* (nach meiner Demonstration in Nauheim) erwähnt. Wir haben nicht nur den atrophischen und entzündlichen Veränderungen im Plexus myogastricus und in den Nervenstämmchen, sondern auch besonders die Wucherungsvorgänge bis zu den Neurombildungen betont. Ein Fall von Neurom ist auch von *Störk*²⁾ im Magenulcus beschrieben worden. Nebenher sei angeführt, daß *Abadil*, *Labuchelle* und *Auriat*³⁾ jüngst über ein durch HCl-Einnahme erzeugtes Magenbild berichten, mit Verätzung, Schrumpfung und doppeltem, gedecktem Durchbruch des Magens. Bei der 2 Monate nach der Vergiftung erfolgten (Suicid) Prüfung des Magens bemerkten sie eine Hypertrophie des Plexus myogastricus und auffallende Wucherung der Nerven, die nach ihrer Ansicht mit unseren Befunden im Ulcus chron. viel Analogie zeigten. Aber ihr „Neurom“ war diffuser Natur.

Das Ergebnis unserer anatomischen Befunde, an die wir hier anknüpfen müssen, wurde schon im I. Teile dahin festgelegt, daß es sich nicht um ein mit der Zeit langsam und stetig in die Tiefe greifendes Geschwür handelt, sondern daß stets „alle Magenwandschichten zerstört waren, daß die Granulationsschicht aber nicht müde wird, immer wieder neues Granulationsgewebe zu liefern. Jeder neue Angriff auf die freie Geschwürsfläche ruft das Bestreben zur Heilung wach durch Jahre, Jahrzehnte. Aber an der inneren Oberfläche des Ulcus tritt immer von neuem wenigstens in Perioden, eine frische akute Entzündung auf, die sich als zur Einschmelzung bestimmte fibrinoide Nekrose äußert“. „So dürfte in der Bildung der fibrinoiden Nekrose nebst freiem Exsudat das ätio-

1) *Leçons de pathol. digestive*, III. série, Paris, Masson 1914. *Loeper* hat in der IV. Serie dieser Vorlesungen (1919) auch die Darmwandganglien in der Darm-pathologie beachtet („Enteroneurite“), ihm sind aber meine Untersuchungen und die Aussprache in den Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. (3. 1900, Aachen) entgangen.

2) *Wien. klin. Wochenschr.* 1921, Nr. 10.

3) *Journ. de méd. de Bordeaux* 1923, Nr. 20.

logische Problem und das pathogenetische Prinzip der Chronizität bzw. Periodizität des Ulcus verborgen liegen.“ (Bd. 234, S. 143/4). Wenn man gemeinhin von der mangelnden Heilungsneigung des chronischen Geschwürs spricht, so ist das praktisch und klinisch zutreffend, aber nicht im histologischen Sinne. Es ist im Gegenteil bewundernswert, mit welcher Ausdauer die Füllung des Gewebsverlusts durch neues Bindegewebe erfolgt, eine wahre Sisypusarbeit, und wie das Nachbar epithel jede Gelegenheit wahrnimmt, auf die geglätteten Geschwürsränder hinüberzuwachsen, ja selbst auf Fibrinbalken, einem hier sehr vergänglichen Boden, hinüberzuklettern, wenn zeit- oder stellenweise der Exsudatstrom mit Leukocyten versiegt. Wir trafen solche mit jungem Epithel bekleidete Fibrinbrücken einmal fern vom Geschwürsrande, mitten im Ulcus.

Wir haben oben die Frage aufgeworfen, ob das zur Chronizität bestimmte Geschwür schon frühe seinen Stempel erhält und erklärt, daß sie nicht ohne weiteres verneint werden kann. Unsere Erfahrung, daß unter 115 herausgeschnittenen chronischen Magen- bzw. Duodenalulcera niemals eine schrittweise Fortentwicklung durch die Magenwandschichten zu beobachten war, spricht zugunsten des Gedankens, daß solche akute Magengeschwüre zu chronischem Verlauf neigen, die von vornherein tief eingreifen. Damit kommen wir zum ersten entwicklungsgeschichtlichen Punkt für die Chronizität, nämlich zur

a) *Rolle der Muskulatur in der Entwicklung des Ulcus chronicum.*

Hauser, der das Schicksal der Muskeln im Geschwür in ihrem so charakteristischen Verhalten zuerst geschildert hat, betonte auch bereits die pathologischen Folgen der Muskelveränderung und ihres Aufstiegs gegen den Geschwürsrand. Inzwischen hat *v. Redwitz*¹⁾ „die enge Beziehung des Geschwürs zum Muskelapparat des Magens als einem Hauptfaktor für das Chronischwerden der Geschwüre erklärt“. Für die „penetrierenden“, im Sinne der an Nachbarorgane angelöteten Ulcera nimmt er mit *Hauser* an, daß eine Vernarbung ausbleibe, weil die Nachbarorgane (Pankreas usw.) dem Schrumpfungsprozeß nicht folgen können, was aber an sich die Narbe nur verbreitern, nicht aber unmöglich machen sollte. Auch für die anderen chronischen Ulcera betont *v. Redwitz* mit Recht, was auch in unseren Präparaten hervorgehoben und schon von *Hauser* unterstrichen wurde, daß die durchbrochenen Muskeln, die am Endteile im Geschwürsrande noch oft hypertrophiert erscheinen, sich an ihm ansetzen. Unter verschiedensten Gesichtspunkten werden sie an dem Ulcus einen Zug ausüben, damit durch Behinderung der „Ruhigstellung“ in mehrfachem Sinne schädigend wirken. Wir haben auf die reiche, zuweilen durch mechanische Umstände zur Hyperplasie veranlaßte elastische Fasermasse in den Muskelteilen um das Geschwür hinge-

¹⁾ Beitr. z. klin. Chirurg. 122. 1921.

wiesen, und es wird auch von anderen Verfassern unter normalen und pathologischen Umständen bemerkt, wie stark die Beimischung elastischer Elemente, z. B. zur Muscularis mucosae ist. Wir erinnern auch daran, daß wir in den im Geschwürsrande ansetzenden Muskeln das Erhaltenbleiben des gangliösen Apparates des Plexus myogastricus nachgewiesen haben, und so wird man gut tun, bei den vom Ulcusgebiet ausgehenden Störungen des Muskelapparates des Magens z. B. abnormen Erscheinungen nicht nur mit der veränderten Muskulatur, sondern auch mit Reizwirkungen von diesen nervösen Automatenzentren der Bewegung zu rechnen. In letzter Zeit hat auch *Moszkowicz*¹⁾ sich eingehender mit der Bedeutung der Muskulatur des Magens für den Verlauf des Ulcus beschäftigt. Er gedenkt des Umstands, daß schon die Verletzung der Muscularis mucosae dazu führt, daß der Schleimhautdefekt auseinandergezerrt und rund wird und will in seinen Schlußsätzen dem Zerstörungsvorgang der Muscularis mucosae eine Hauptschuld für die Entstehung des Verdauungsgeschwürs zuweisen. Der Autor meint daraufhin, daß das Chronischwerden der Erklärung viel weniger Schwierigkeiten bereite als die Frage von der Entstehung des ersten Gewebsverlusts, worin wir ihm kaum beistimmen werden. Auch ist nach unseren Tierversuchs- und anatomischen Erfahrungen eine Lücke in der Muscularis mucosae viel weniger belangreich als eine Zerstörung im Gebiet der Muscularis propria, wir haben vielmehr im Sektionsmaterial Bilder gesehen, die für Regeneration der Muscularis mucosae sprechen.

Unsere eigenen Beobachtungen veranlassen uns im übrigen mit der Reihe von Forschern seit *Hauser* dem Muskeluntergang in dem Ulcerationsprozeß eine gewichtige Rolle zuzuerteilen. Diese Auffassung stützt sich nicht nur auf Feststellungen bei Stichverletzungen des Magens am lebenden Tier, wo man der Wirkung der Muskelläsion mit Ektropium, Auswärtsrollung der Schleimhaut, das größere Klaffen nach Muskeldurchtrennung wahrnimmt, übrigens mit gewissen Unterschieden, je nach der Stelle (Rattenmagen). Wesentlicher sind die Tatsachen, daß eben in so gut wie allen herausgeschnittenen Geschwüren die Muskulatur örtlich unterbrochen war, während sie bei Magennarben als Sektionsbefund auch noch manchmal teilweise ununterbrochen geblieben war. Nur manchmal also ist die Muskeldurchtrennung noch kein vollständiges Hindernis für die Ausheilung, wie auch die operativ gewonnenen Magennarben es dartaten. Noch einen Umstand führen wir als neues Moment zugunsten der Bedeutung der vollständigen Muskelzerstörung für die Entstehung des chronischen Ulcus an, das ist unser experimentelles Ergebnis. Wir haben bei der Darstellung unserer Tierversuche an mehr als einem Orte darauf hingewiesen, wie die Chronizität an den gesetzten Magenverletzungen gerade dann eintrat, wenn auch die Muskelschichten an der Verletzung teilnahmen, z. B. an der Magenschnitt-

¹⁾ Arch. f. klin. Chirurg. 122. 1922.

stelle, aber nur dann, wenn sonstige Einflüsse der Ulcusbildung überhaupt zu Hilfe kamen. Weist doch auch die chirurgische Erfahrung darauf hin, daß die Gastrotomie als solche kein Geschwür bedingt.

Wir können uns keinesfalls der Anschauung der genannten Autoren anschließen, welche — um in unserer Formel fortzufahren — die Muskelzerstörung als ersten Faktor schlankweg ansehen, an den sich dann die Autodigestion als zweiter Faktor anschliesse. Viele Autoren nehmen bis in die letzte Zeit an (*Aschoff, G. B. Gruber*^{1), v. Redwitz, Moszkowicz,}) daß der Magensaft imstande ist, das Granulationsgewebe zu zerstören, also die Nekrose des Ulcusgrundes selbst zu bewirken. Wir haben oben auseinandergesetzt, daß wir an der Annahme festhalten, daß der eigene Magensaft kein lebendes Gewebe angreifen kann, sondern es nur von toten Schlacken zu befreien vermag. Wir verweisen noch besonders auf die eingehende Analyse der Frage in *E. Neumanns* Aufsatz. Auf ein neues Argument gegen die Entstehung der Nekrose durch Magensaft weisen wir noch im folgenden hin. Auf die Superacidität einzugehen, ist heute kaum noch nötig, da sie zwar eine diagnostische, aber keine obligatorische funktionelle Bedeutung hat. So läßt sich aus der letzten eingehenden Monographie von *Schinz*²⁾ entnehmen, daß unter 57 Ulcera — mit Ausschluß der einfachen Schleimhautgeschwüre — nur 22 mal peracider Magensaft nachweisbar war. Ein anderes Streiflicht fällt auf diesen Gegenstand durch Untersuchungen von *Saloz, Cramer* und *Moppert*³⁾, die bei 2 Ulcuskranken die Gesamtaacidität und freie HCl im Magen stündlich für 24 Stunden bestimmten und in einer anschaulichen Kurve die erheblichen Schwankungen darstellten. Die Gesamtaacidität schwankte in 24 Stunden bei dem einen Kranken zwischen 0,29 und 2,62, bei dem anderen zwischen 0,3 und 3,15 pro mille, die freie HCl bei einem Patienten zwischen 0 und 1,82, bei dem anderen zwischen 0 und 2,85 pro mille.

So hoch wir auch die Muskelzerstörung als Komplikation der Ulcusheilung einschätzen, so erklärt sie allein nicht den Punkt, den wir als Ursache des Fortbestandes der Geschwürsbildung erkannt haben, nämlich die Nekrose. Sondern ihre Bedeutung liegt eher in der Schaffung einer breiteren und tieferen Angriffsfläche für die Einflüsse, die den ersten Faktor in Wirklichkeit darstellen, mögen sie von der Oberfläche oder aus der Tiefe wirken.

b) Die Rolle infektiöser Einflüsse in der Entstehung des Ulcus chronicum.

Es ist durch die in dieser Abhandlung geschilderten Befunde bedingt, daß wir uns zunächst eingehender mit der infektiösen Ätiologie

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 51.

²⁾ Ulcusleiden im Röntgenbild. Hamburg 1921.

³⁾ Rapport au Congrès franç. de méd. Paris 1922.

beschäftigen. Es ist im 1. Teile (S. 128) gesagt worden: Wir haben beim chronischen Magengeschwür wohl kaum mit einem chronischen spezifischen Reiz zu rechnen (wie etwa bei Tuberkulose, Lepra). Wir haben ferner früher gesehen, daß Mikroparasiten beim akuten Ulcus eine beachtenswerte Rolle spielen. Man ist aber zu weit gegangen, als man annahm, daß irgend ein durch Kokken bedingtes Geschwür durch Gefäßthrombosen u. dgl. leicht in ein chronisches Ulcus übergehen könne. Es ist das Verdienst *E. Neumanns*, den Infektionsgedanken für die chronische Geschwürsform zerlegt zu haben. Obwohl sein Aufsatz auf meine Untersuchungen keinen Einfluß hatte — erschien er doch erst nach meinen früheren Soorpilzbefunden, die *Neumann* kaum bekannt waren —, so ist doch um so bemerkenswerter, wie unsere Gedankenwege in einem wesentlichen Punkte sich schneiden. Nachdem er eine ganze Reihe von Erklärungsversuchen für die Entstehung des chronischen Ulcus mit seiner „destruktiven Tendenz“ abgelehnt hat, sucht er den Ausweg zu einem positiven Ergebnis in einer Anknüpfung an *Nauwercks* Ansicht von der mykotischen Ätiologie des runden Geschwürs, die dieser zunächst nur für das frische Ulcus begründete. *Neumann* verlangt eine Schädlichkeit, die nicht nur Nekrose erzeugt, sondern sie auch unterschiedslos auf Nachbarorgane zu übertragen imstande ist. Fortschreitende Entzündungen wurden so oft durch Bakterien vermittelt. So ließe sich die Bildung der Spiegelbildgeschwüre als Abklatschinfektion symmetrischer Stellen, die Kreisform der Pylorusgeschwüre, die Jejunalulcera usw. nach Gastroenterostomie erklären. *Neumann* stellt die Annahme auf, daß pathogene Keime im Spiele sein könnten, die den sauren Nährboden bevorzugen, vermutlich nur solche, welche auf einem neutralen oder alkalischen nicht ihre notwendigen Daseinsbedingungen finden. Unsere aus dem operativ gewonnenen Material abgeleiteten Vorstellungen decken sich mit *Neumanns* Auffassung von der destruktiven Tendenz des chronischen Ulcus insofern nicht, als wir nicht eine progrediente Entzündung in gewöhnlichem Sinne als Folge einer progredienten Infektion annehmen, sondern eine immer wieder gestörte Heilung. Wir sehen in der Schicht I und II das Werk einer Entzündung durch einen pathogenen Reiz, während wir in den Schichten III und IV eine Leistung unermüdlicher Regeneration erblicken. Wir verlangen kein Agens mit Neigung zu stetigem Tieferdringen, sondern ein Agens, das an der inneren Oberfläche des Ulcus nekrotisierend und entzündungserregend wirkt. Als ich *Neumanns* Aufsatz 1906 las, sah ich nicht voraus, daß meine weiteren Soorpilzbefunde bis zum gewissen Grade der *Neumannschen* Annahme eine tatsächliche Grundlage liefern würden. Der Soorpilz wächst auch auf neutralen Nährböden, aber seine Chloracidophilie ist im Kapitel IV bewiesen. Unsere weiteren bakteriologischen und Züchtungsbefunde am Ulcus chronicum stehen mit dem im 1. Teil

berichteten in vollstem Einklange. Der Oidiumbefund war meistens positiv, sei es im Schnitt, sei es im Kulturverfahren, sei es auf beiden Wegen. Wieder zeigte sich gelegentlich das Ergebnis nur in einem Verfahren (Schnitt oder Kultur) positiv, und zum Verständnis diente jeweils unsere ältere Erfahrung, daß einzelne Schnittreihen sehr reich, die dann folgenden arm an Soorpilzen oder ganz frei von ihnen waren. Alle Fälle von Geschwüren sind nicht bakterioskopisch und kulturell untersucht, zum Teil weil sie in Formalin übersandt, zum Teil weil sie aufgeschnitten waren oder aus anderen Gründen zur kulturellen Prüfung sich nicht mehr eigneten. An den untersuchten hat sich das Ergebnis gegenüber den gewöhnlich positiven von früher nicht geändert. So lieferten die 12 Fälle von *Ulcus ventriculi* und 2 Fälle von *Ulcus duodeni* aus der ersten Hälfte des Jahres 1923 9 mal ein positives Ergebnis, 8 mal vom Magen-, 1 mal von Duodenalulcera. Wir gehen auch auf die weiteren bakterioskopischen Ergebnisse nicht ein, da sie sich mit dem im 3. Kapitel geschilderten im wesentlichen decken. Es empfiehlt sich, die dort (S. 173—175) abgeleiteten Sätze noch einmal zu wiederholen. „Wir sehen den Pilz an dieser Stätte teils infektionsbereit, teils in pathogener Wirkung. Bei der Beurteilung seiner Bedeutung für die Entstehung (zumal des akuten *Ulcus*) und Fortbestehen (zumal des chronischen *Ulcus*) wird man sich vor den beiden extremen Anschauungen von vornherein zu hüten haben. Er stellt nicht den ‚spezifischen pathogenen Keim‘ des *Ulcus rotundum*, er stellt aber auch nicht einen ganz wertlosen Saprophyten auf einem kranken Boden dar.“ Wir haben unsere Anschauung von Beginn an nicht geändert, denn die Ärzte, die meinen ersten französischen Demonstrationsvortrag Juni 1920 in Genf hörten, haben auf meine Frage geantwortet, daß ich annehme, „que le muguet entretient l’ulcère“. Wir haben nun im 1. Teil erklärt, daß die ganze Rolle des Pilzes bei der Unterhaltung des chronischen Geschwürs erst zu übersehen ist, wenn die genauere Biologie des Soorpilzes, die einschlägigen Tierversuche und die ganze Grundlage unserer Kenntnisse über die Entstehung des *Ulcus* in Betracht gezogen sind. Daß die Soorpilzwucherung ein vitales pathogenes Ereignis ist, wurde dargetan 1. durch sein außerordentlich häufiges Vorkommen im frisch operierten *Ulcus*, 2. durch sein oft entsprechendes Lageverhältnis zur Nekrose und frisch entzündlichen Reaktion. 3. durch seine manchmal erkennbare intracelluläre Lage, 4. durch sein in wiederholten Fällen nachzuweisendes Vordringen in die Granulationszone, von den Fällen mit Gefäßannagung und vollständiger Durchwucherung des *Ulcus* ganz zu schweigen. Einmal wurden Soorzellen selbst in einem epigastrischen Lymphknoten festgestellt. Im 4. Kapitel konnten wir nachweisen, daß der Soorpilz glykogenophil ist und glykogenhaltige Gewebsböden bevorzugt, zu denen Pflasterepithel und entzündete Teile gehören. Wir haben darin vielleicht ein Moment für das Eindringen des

Oidium in entzündete Schleimhäute zu suchen. Außerdem wurde gezeigt, daß der Soorpilz chloracidophil, auch lactacidophil ist. Er wächst besonders üppig bei Gegenwart von HCl, Pepsin und Glykogen. Auch die vorherrschende Wucherung des Oidium in der Hefezellform im Magengeschwür ist zum guten Teil auf die günstigen Wachstumsbedingungen zurückzuführen, wie auch *Hartwich* annimmt. Da die HCl den Soorpilz in seinem Dasein fördert, konnte angenommen werden, daß der Keim, der bei 40% der Menschen in der Mundhöhle nachzuweisen ist (*Brunstein*), auch im Mageninhalt ohne Geschwürsbildung anzutreffen ist. Durch den 1. Teil und meinen Genfer Vortrag sind solche Untersuchungen an mehreren Orten veranlaßt, in Genf durch *Moppert* und *Kagan* am klinischen Material, durch *Grasset* in meinem Institut an Leichenmaterial, das den Vorzug hat, Soor der oberen Verdauungswege sicher auszuschließen, in *Graz* durch *Cafasso* an dem Material der Klinik von Prof. *Lorenz*, in der Würzburger Klinik durch *Kirch* und *Stahnke* mit Hilfe von *Baerthlein*, in Basel durch *Merke*, in Hamburg durch *Hartwich* an dem Sektionsmaterial von *E. Fraenkel*. *Moppert* und *Kagan*¹⁾ untersuchten von 64 Patienten der Genfer Chirurg. Klinik den ausgeheberten Mageninhalt in 113 Proben und stellten nach Maßgabe des Züchtungsergebnisses auf der Glycerinkarotte das Vorhandensein von Soorpilzkeimen in 50% im normalen Magen, in 53% der Magengeschwüre, in 67% nicht spezifizierter Magenstörungen und in 93% von Krebsen. Wenn die Fälle ad exitum kamen oder operiert sind, wurden sie von Dr. *Grasset* in meinem Institut nachgeprüft, was in 6 Fällen stattfand, in 4 Sektionen und 2 Exstirpationen. 4 mal stimmte der positive Befund, 1 mal der negative, 1 mal hatte die Klinik ein positives, das Institut ein negatives Ergebnis. *Moppert* und *Kagan* betonen, daß das geringste Hindernis für die Entleerung des Magens seine Vermehrung begünstigt, was mit meinem Befunde massenhafter Soorwucherung in stagnierenden Körpern im Magen in Einklang steht. Auf meine Anregung machte Dr. *Grasset* 1922 Untersuchungen mit dem Mageninhalt von Leichen, die verschiedensten Krankheiten erlegen waren, und fand unter 32 Fällen 20 mal einen positiven, 12 mal einen negativen Oidiumbefund bei fehlender Soorerkrankung des Oesophagus. Schon vor *Moppert* und *Kagan* hatte *Cafasso*²⁾ seine Studien unternommen, indem er den Mageninhalt von 122 Kranken mit Hilfe von Maltoseagarplatten auf *Oidium albicans* musterte. Unter diesen waren 34 Ulcuskranken, deren Mageninhalt 18 mal einen positiven Soorpilzbefund erheben ließ. Unter den übrigen 88 Fällen fanden sich 4 Duodenalgeschwüre mit 2 positiven Ergebnissen, 7 Magenkrebs mit 1 positiven Befund, 25 Magenkatarrhe mit 4 Soorbefunden (davon 19 Gastritis anacida), 31 nervöse Dyspepsien mit

1) Rev. méd. de la Suisse Romande, août 1922.

2) Med. Klinik 1922, Nr. 26.

5 positiven Befunden, im ganzen wurden, abgesehen von den Gastro-duodenalgeschwüren, in 84 Fällen 14 positive und 70 negative Oidiumbefunde festgestellt. *Cajasso* hebt das Vorkommen des Soorpilzes im Mageninhalt besonders bei verengernden Geschwüren hervor. In dem Aufsatz von *Kirch* und *Stahnke* werden Untersuchungen *Baerthleins* verwertet, der bei 30 Patienten ($\frac{1}{3}$ Ulcusranke, $\frac{1}{3}$ mit anderen Magenerkrankungen, $\frac{1}{3}$ Magengesunde) den ausgeheberten Mageninhalt im Ausstrich und Kulturverfahren auf Mikroorganismen prüfte und in keinem Falle Soorpilze fand, sondern nur Hefe und diese reichlich. Auch *Merke*¹⁾ fand Soorpilze sehr selten im normalen Mageninhalt, häufig im Ausgeheberten der Ulcusranken, aber auch bei Krebs. Weiter hat *Hartwich* unter 30 Sektionsfällen ohne Auswahl 21 mal kulturell das Vorhandensein von Oidium festgestellt. Da es sich bei den positiven Fällen mit Ausnahme von zweien um Individuen über 40 Jahre handelte, meint *Hartwich*, „man könnte vielleicht daran denken, daß vorgeschrittenes Alter mit herabgesetzter Widerstandsfähigkeit die Sooransiedlung begünstigt“. Wir haben daraufhin die Fälle *Grassets* geprüft und zwischen den Fällen mit positivem und negativem Soorpilzbefund in den Kulturen vom Mageninhalt einen ähnlichen Altersunterschied feststellen können²⁾, wobei wir aber mit einer geringeren Zahl von Personen jüngeren Alters in Genf rechnen müssen. Die Untersuchungen führen also mehrfach zu dem Schluß, daß Soorpilzkeime nicht selten den Magen passieren und daher oft eine Infektionsmöglichkeit darstellen. In der wertvollen Studie *Hartwichs*, deren Ergebnisse in weitgehendstem Maße mit den unsrigen übereinstimmen, wird die Häufigkeit des Soorpilzbefundes auf unversehrter Schleimhaut des Magens als ein Beweis dagegen angeführt, daß der Soorpilz der typische Erreger des chronischen Magengeschwürs ist. Wir haben diese Ansicht aus früher erörterten Gründen auch immer geteilt, möchten den Grund aber nicht für entscheidend halten, da wir doch alle gegenteilige Erfahrungen kennen (z. B. Streptokokkenangina trotz ständigen Vorkommens [*P. Hilbert*] von Streptokokken in der Mundrachenhöhle).

Seit unserem Genfer Demonstrationsvortrag hat sich eine kleine Literatur über die Frage „Soorpilz und Magengeschwür“ entwickelt. Es ist eine angenehme Folge der Verzögerung des 2. Teils dieser Arbeit, daß wir gleich die Mitteilungen und Kritiken der Autoren im 2. Teil kritisch zu verwerten imstande sind. Wenn wir von *G. B. Gruber* absehen, der sich auf Grund seines völlig negativen Untersuchungsergebnisses an 4 herausgeschnittenen Magengeschwüren zu einem Urteil für berechtigt hält, lassen sich alle anderen, die über eine wechselnde Zahl

¹⁾ Schweizer med. Wochenschr. 1923, Nr. 40, S. 938.

²⁾ Unter den 20 Individuen mit positivem Oidiumbefund waren 5 unter 40, unter den 12 mit negativem Ergebnis 2 unter 40 und einer 40 Jahre.

positiver Oidiumbefunde verfügen, in 2 Gruppen teilen, in solche, die dem Soorpilzbefund im Magenuleus keine oder fast keine und in solche, die ihm eine Bedeutung für die Unterhaltung und Chronizität des Ulcus zuschreiben. Man erörtert also nicht mehr die Tatsache des Vorkommens vom Soorpilz überhaupt, sondern seine pathogene Rolle im Ulcus chronicum. Betrachten wir zunächst die ablehnenden Arbeiten von *Nissen (Aschoff)*, von *Frank (Sternberg)*, von *Kirch* und *Stahnke*, sodann die nicht ablehnenden — wobei wir von *L. Pick* absehen, der unabhängig von uns die Bedeutung des Oidium alb. in einem Ulcus chron. mit tödlicher Blutung beschrieb — zu denen *v. Meyenburg*, *Cafasso*, *de Vecchi*, *Hartwich*, *Merke* gehören.

*Nissen*¹⁾ untersuchte auf Anregung *Aschoffs* 32 Magengeschwüre, von denen 21 der Leiche, 11 operierten Kranken entnommen sind, auf das Vorkommen von Soor, aber nur mikroskopisch. Er fand in 7 Fällen = 21% „vereinzelte Fäden aus kleinen Anhäufungen von Soor“. Der Pilz spiele keine „entscheidende Rolle“ beim Fortschreiten der Magenulcera, sonst müßte er häufiger und in Fällen von positivem Befund in weiterer Ausdehnung gefunden werden. Er hat ihn aber nie die nekrotische Zone überschreiten oder auch nur durchsetzen sehen: *Nissen* erwähnt nur einen Fall, in dem das Geschwür von Pilzen durchwuchert war, die, nach Gram-Weigert nicht färbbar, für Schimmelpilze angesprochen wurden. Die nekrotische Zone sei eine Ätzwirkung des Magensaftes, die entzündliche leukocytäre Reaktion spiele sich ab, „wenn eine stärkere Reaktion durch Magensaftwirkung im Abklingen begriffen ist“. Wir haben uns schon oben dagegen ausgesprochen, daß Magensaft lebendes Gewebe abtötet und kommen in folgendem auf gewichtige Gegenstände zurück. In der Aussprache zum Vortrage *Nissens* behauptete *Aschoff*, ich hätte die²⁾ Chronizität des Ulcus auf den Soorpilz zurückgeführt, wovon mir nichts bekannt ist; ich habe ihm nur, wie *Dietrich* sehr richtig betonte, einen Platz unter den zur Chronizität führenden Einflüssen zugewiesen, über dessen Umfang man weitere Erörterungen anstellen darf. Wenn *Nissen* überhaupt keine Zuchtungsversuche anstellte, ist die Prüfung unvollständig. Wenn er in der *Klin. Wochenschrift* aber behauptet, daß ein Mehr an positiven Züchtungsergebnissen eher für eine gewisse Harmlosigkeit des Pilzbefundes vom Ulcus chron. spricht, so ist das Gesetz von der Zunahme der Harmlosigkeit mit der Zahl der anwesenden Keime — die Pathogenität des Oidium alb. ist bewiesen! — mehr neu als richtig³⁾.

¹⁾ Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Jena 1921 S. 283 und *Klin. Wochenschr.* 1922, Nr. 15.

²⁾ Von uns gesperrt gedruckt.

³⁾ Die Angabe *Nissens* über die Häufigkeit von *Leptothrix* im Magengeschwür können wir ebensowenig bestätigen wie *Kirch* und *Stahnke*.

Auf Anregung von C. Sternberg hat P. S. Frank¹⁾ Untersuchungen über den gleichen Gegenstand unternommen. Die mehrfachen Übertreibungen auf der ersten Seite des Aufsatzes erklären sich vielleicht dadurch, daß er vor dem Erscheinen meines I. Teils verfaßt ist, so wenn der Verfasser mir die Ansicht zuschiebt, ich erblicke in meinen Befunden die Lösung des Rätsels von der Chronizität überhaupt, ferner, wenn er behauptet, daß ich nur selten den Soorpilz unter der nekrotischen Schicht sah (in 20% allein von meinem Operationsmaterial) und daß ich Soorfäden (!) in jedem Magengeschwür festgestellt hätte. Auch die histologische Notiz *Franks* verdiente etwas mehr Sorgfalt; er gibt an, daß auf die nekrotische Zone „kernarmes Bindegewebe und durcheinandergewürfelte Muskelbündel folgten“, von der Granulationsschicht verläutet gar nichts. Der Autor hat nun 38 Fälle von Geschwüren größtenteils frisch ausgeschnittener Magen untersucht. In 19, also in der Hälfte, erzielte er in Züchtungen Kolonien des Soorpilzes, in 21 gelang der Nachweis des Pilzes im Schnittpräparat, unter denen nur 11 zugleich ein positives Kulturergebnis geliefert hatten, während umgekehrt in 8 von den 19 Fällen mit erfolgreicher Züchtung keine histologischen Pilzbefunde ergaben (womit er die von uns betonte gelegentliche Nichtübereinstimmung beider Methoden bestätigt). Die Gesamtzahl der positiven Befunde *Franks* geht noch etwas über unsere eigenen hinaus. Von Soorzellen ist in dieser Arbeit überhaupt nicht die Rede. Bezüglich der Lokalisation fanden sich in 14 von den 21 histologisch positiven Fällen die Pilzfäden nur in der Exsudatschicht, in 7 nur in der nekrotischen Zone, namentlich an den Geschwürsrändern, nie unterhalb der nekrotischen Schicht, 3 mal waren sie durch das Mikrotommesser tiefer verschleppt. Nun vergleicht *Frank* diese Bilder im chronischen Magengeschwür mit dem Soor der Speiseröhre und im akuten Magengeschwür — wovon wir schon im I. Teil gewarnt haben — und findet natürlich sehr wesentliche Unterschiede. So hätten im Falle von *Maresch* (akutes Ulcus, vgl. Bd. 234, S. 147) die Soorfäden durch die ganze infiltrierte Schleimhaut bis in die Musc. mucosae gereicht, was sich begreiflicherweise im chronischen Ulcus nicht beobachten ließ. In meinem Falle 8 (Bd. 234, S. 154) von akutem Soor-Ulcus waren die Pilze sogar bis in die innere Schicht der Muscularis propria gedrungen. Der Autor hätte sich auch der Fälle von Magensoor erinnern müssen, die nur in der Mucosa oder der oberen Hälfte der Mucosa lokalisiert sind, von *Parrot* bis auf *L. Pick* beobachtet. Wir haben im I. Teil auf den Einfluß des Bodens des chronischen Ulcus gegenüber dem rascheren Vorwachsen im vorher normalen Magen hingewiesen (vgl. Bd. 234, S. 175). Wenn der Soorpilz durch die granulierenden und narbigen Gewebe des chronischen Geschwürs so flott zu sprossen pflegte wie er es im akuten Ulcus zu tun vermag, hätten wir unsere

¹⁾ Wien. Arch. f. inn. Med. 5. 1921.

Ansicht von der Unterhaltung der Chronizität des Geschwürs durch den Soorpilz nie aufgestellt. Dann würde der einmal angesiedelte Pilz das Geschwür nicht einfach unterhalten, sondern schnell zerstören und durchbrechen. *Frank* und mit ihm *Sternberg* schließen, daß die Lage der Pilze in den oberflächlichen Schichten, ihr Fehlen in den tieferen Gewebslagen, „der Mangel jeglicher Reaktion in ihrer Umgebung“ (NB. in der Exsudat- und Nekrosezone) mit der Annahme unvereinbar sind, „daß dem Soorpilz eine pathogenetische Bedeutung für die Entstehung oder für die Chronizität des Magengeschwürs zukomme“.

Ferner haben *Kirch* und *Stahnke*¹⁾ Untersuchungen über die Bedeutung des Soorpilzes für das Magengeschwür ausgeführt. Sie prüften 28 operativ entfernte Mägen mit 37 *Ulcera chronica* in Schnitten, verzichteten auf Ausstrichpräparate und Kultur. 5 der Geschwüre waren carcinomatös. Der Nachweis der Soorpilze gelang nur in 6 *Ulcera*, also 16% von allen, in 21% der untersuchten Mägen; die Pilze lagen nur in der Exsudatzone und im angrenzenden Teile der fibrinoiden Nekrose, nie tiefer. Sie waren verschieden reichlich, uns fällt auf, daß die Verfasser keinen Fall lediglich mit Soorzellen sahen. Von Beziehungen zwischen Pilz und Nekrose wie Entzündungen können sie sich nicht überzeugen. Daß bei mehrfachen Geschwüren nicht alle *Oidium* enthalten oder eines heilt, soll auch gegen die pathogene Bedeutung des Soorpilzes sprechen. Ferner stellten sie Versuche an 7 Hunden an, denen in der (kleinen) Magenstraße nahe am Pylorus ein talergroßes Schleimhautstück herausgeschnitten und der Oberflächenverlust mit Soorpilzreinkultur, manchmal zugleich mit Hefe bzw. *Sarcine* bestrichen wurde. Dann wurden entsprechende Kulturen verfüttert. Bei der Prüfung des Ergebnisses nach 10—38 Tagen zeigten alle Wunden vorgeschrittenen Regeneration und keine *Oidium*-ansiedlung. *Kirch* und *Stahnke* schließen, daß der Soorpilz keine wesentliche Bedeutung für das Chronischwerden des Magengeschwürs hat, er ist ein zufälliger und harmloser Saprophyt. Doch kommt zum Schluß eine ganz kleine Einschränkung, die in dieser an gesperstem Druck etwas reichen Arbeit auch gespermt gedruckt ist, nämlich daß es auch pathogene Soorkeime geben muß, die teils von Soorerkrankungen der oberen Verdauungswege, teils auch unmittelbar von außen stammen, teils vielleicht auch erst als Schmarotzer im Magengeschwür krankmachend werden. Das haben wir uns auch gedacht. Zu der Annahme, die Pilzansiedlung könne mit der Jahreszeit zusammenhängen, sei bemerkt, daß wir sie in allen Jahreszeiten trafen. Die Annahme, daß der Soorpilz in der Schweiz häufiger sei als in Deutschland, stimmt nicht mit den Beobachtungen von *Hartwich* (s. u.) und nicht mit meiner Erfahrung, daß die Soorerkrankung der oberen Verdauungswege in Königsberg häufiger bei Sektionen zu sehen war als in Genf. Befremdend ist, daß die Verfasser

¹⁾ Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 36. 1923.

am Schluß einer Arbeit, in der sie die rasche Heilung von talergroßen operativen Schleimhautdefekten bei Hunden beschreiben, die Lösung des Ulcusrätsels, die Nekrose und fortlaufende Entzündung des chronischen Geschwürs in der Ätzwirkung des Magensaftes begründet finden, zumal diese Defekte auch noch im Bereich der Magenstraße angelegt waren.

Ehe wir zur Übersicht über die Befunde der Autoren schreiten, die die gegenteilige Ansicht vertreten, seien schon hier einige kurze kritische Bemerkungen zu den Aufsätzen von *Nissen*, *Frank*, *Kirch* und *Stahnke* eingefügt. Es sind vor allen Dingen drei Punkte, die zu unterstreichen sind. Es wird in den Arbeiten auffallend wenig oder gar nicht von den Soorhefezellen gesprochen, obwohl wir von vornherein gerade ihr Vorherrschen im Geschwür betont haben, wie sich alsbald zeigen wird, mit gutem Rechte. Die Angabe von *Kirch-Stahnke*, daß in den positiven Fällen die Soorelemente durchweg bereits in den Hämatoxylin-Eosinpräparaten hervortreten, scheint unserer Forderung wenig günstig. Weiter ist es ein Schematismus ohne feinere Zerlegung, wenn erklärt wird, daß Mikroorganismen, die sich nur oder vornehmlich im nekrotischen Bezirk nachweisen lassen, dadurch als nicht krankmachend erwiesen sind. Es ist nicht schwer, aus der Pathologie Belege für Fälle zu bringen, die einmal das Gegenteil beleuchten, wenn die Keime als pathogen bekannt sind. Wir haben früher einen Fall von Ausscheidungsnekrose durch Staphylokokken der Magenschleimhaut erwähnt, wo die Bakterien nur in dem nekrotischen Teil lagen. Wir kommen darauf zurück. Ferner ist die Betonung, daß der Soorpilz sich nachträglich in der Nekrose angesiedelt haben kann, als gegen unsere Ansicht gerichtet, vorgetragen. Warum haben die Verfasser, die das Erscheinen unserer Abhandlung nicht abwarten wollten, sich nicht selbst gesagt, daß auch wir diese Tatsache fordern müssen? Wir haben nie den Soorpilz als den Erreger des Ulcus chron. erklärt, auch nie behauptet, daß er *die Ursache* der Chronizität ist. Sowie sich *Oidium* in irgendeinem Augenblick in einem Magengeschwür ansiedelt, kann er bereits einen nekrotisierten Geschwürsgrund antreffen.

Der erste, der unsere Genfer Befunde wissenschaftlich nachprüfte und weiter verfolgte, war *v. Meyenburg*¹⁾. Er berichtete über 4 operativ entfernte Magengeschwüre, von denen eins in Ausheilung begriffen und pilzfrei war, während in den 3 anderen der Soorpilznachweis durch Züchtung, aber nicht bakterioskopisch erbracht wurde. In seinem Falle postpuerperaler Gastritis phlegmonosa oidiomycotica, dem Seitenstück zu unserer einmal am Menschen (Fall 21, Bd. 234, S. 163) und im Tierversuch gemachten Beobachtung, fand *v. Meyenburg* 4 anscheinend frischere Geschwüre außerhalb des phlegmonösen Bereichs, deren eines,

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 21.

mikroskopisch gemustert, Oidiuminfektion erkennen ließ. Er zeigte an diesem Falle noch anschaulich die abtötende Wirkung des Soorpilzes auf die Magenschleimhaut. Ich stimme ihm nach meinen eigenen Erfahrungen durchaus darin bei, daß die reine Gastritis phlegmonosa streptococcica nicht zur Nekrose der Schleimhaut führt. *v. Meyenburg* betonte ferner (unter Vorbehalt weiterer Nachprüfung) den Umstand, daß die Schimmelpilze besonders im akuten, die Soorpilze oft im chronischen Ulcus am Werke sind.

Ebenso hat auch *Cafasso*¹⁾ bald nach unserer ersten Mitteilung in der Grazer med. Klinik dem Soorpilz im Magensaft, wie erwähnt, und im Ulcus seine Aufmerksamkeit zugewandt. Er untersuchte operativ und bei Leichenöffnungen gewonnene Magengeschwüre und -krebse. Er erhielt unter 14 ausgeschnittenen Geschwüren 8 positive, 6 negative Oidiumbefunde, in 3 ausgeschnittenen Duodenalgeschwüren und 3 Magenkrebsen nur negative Resultate. Von dem Sektionsmaterial ergaben sowohl das Magengeschwür wie 3 Duodenalulcera positiven Befund. Der Soorpilz war z. B. in Fall 22 in Reinkultur; aber das war nur selten der Fall, daneben wuchsen Hefe- und Schimmelpilze aus der Nahrung neben anderen Keimen. Im nativen Präparat waren immer reichlich Hefezellen, aber keine Soorfäden. *Cafasso* betont, daß der Soorpilz sowohl im ausgeschnittenen Geschwür als auch im Magensaft Ulcuskranker in mehr als der Hälfte aller untersuchten Fälle gefunden wurde und lenkt sein Augenmerk mehr auf die diagnostische Seite. — In Italien hat sich 1922 *de Vecchi* in grundsätzlicher und praktischer Hinsicht eingehender den in Rede stehenden Fragen gewidmet. Wir heben hervor, daß der Verfasser sich zunächst in einem besonderen Aufsatz referierend analytisch mit dem Thema beschäftigt: „Sulla importanza del fattore infiammatorio e del reperto di funghi“ im Magengeschwür²⁾, die neuen Gesichtspunkte würdigend. Dann veröffentlicht³⁾ *de Vecchi* einen sezierten Fall von chronischem, durchgebrochenem Magengeschwür der Pförtnergegend, das die typische Ulcusstruktur darbot. Nur in der Granulationszone fanden sich zahlreiche gramnegative lange Bacillen, nicht in langen Ketten (Streptobacillen), die oft Vakuolen, aber keine Sporen enthielten. Eine sichere Identifizierung (*Bac. acidophilus*?) ist ohne Züchtung nicht möglich. Indem der Verf. hervorhebt, daß die entzündlichen Prozesse im Magenulcus organisierten Erregern zuzuschreiben seien, nimmt er die Befunde von uns und *v. Meyenburg* an. Auf dem italienischen Kongreß für innere Medizin in Florenz⁴⁾ 1922 trat *de Vecchi* für die ursächliche Rolle acidophiler Mikroorganismen in der Geschwürsbildung ein, insbesondere für Oidium.

¹⁾ Med. Klinik 1922, Nr. 26.

²⁾ La Medicina Italiana 1922, Nr. 10.

³⁾ Pathologica, Dez. 1922.

⁴⁾ *Guigni*, L'ulcera duodenale Giorn. di Clin. med. 18, 698. 1922, Referat.

Von größtem Interesse sind die genauen Untersuchungen *Hartwichts*¹⁾, nicht bloß wegen der Umsicht, mit der sie ausgeführt sind, nicht nur weil sie aus dem gerade in bakteriologischen Fragen so hervorragenden Institute *E. Fraenkels* stammen, sondern auch weil sie unsere bakteriologischen Befunde in gewisser Hinsicht vervollständigen. *Hartwich* bestätigt zunächst, daß man den Soorpilz in sämtlichen Entwicklungsstufen des Magengeschwürs finden kann, und er stimmt in betreff der Häufigkeit unserem Satze bei, daß ein negativer Befund bei Verimpfung des Ulcusgrundes Bedenken zu erregen pflegt. Unter 6 operativ entfernten Magengeschwüren hatte nur 1 Fall ein negatives Ergebnis, in den 5 anderen, die 1—2 Stunden nach der Operation zur bakteriologischen und histologischen Untersuchung gelangten, war der Züchtungs- und bakterioskopische Befund positiv, lehrreich in seinen Einzelheiten. Er erkannte wie wir die Bedeutung der *Soorzellen* für die Invasion des Geschwürs, er bemerkte aber ihre Ausdehnung noch häufiger über die Grenzen ins lebende Gewebe hinaus als wir. Er betonte das Auftreten der Soorzellen im Geschwürsrande, im entzündlichen Infiltrat jenseits der nekrotischen Zone, ja im operierten Falle 5 fehlten die Soorzellen nur in der nekrotischen Schicht, „sonst konnte man ihren Spuren durch sämtliche eben geschilderte Zonen folgen“, bis zu einem entzündlichen Infiltrat der Serosa. In diesem Falle ergab die bakteriologische Prüfung den Soorpilz in Reinkultur. Auch *Hartwich* hat die Soorzellen im Gewebe wiederholt intracellulär festgestellt (Operationsfälle 2, 5), auch er findet zwischen dem Soorpilz und krankhaften Veränderungen enge örtliche Beziehungen. So können die Soorzellen als „Vorposten der Entzündung“ einen Kranz um die entzündlichen Infiltrate bilden. Ferner gelangten 8 Magengeschwüre von Sektionsfällen in verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung und 4 bei Autopsien gewonnene Duodenalgeschwüre zur Untersuchung. Auch hier bestätigte sich, daß die Soorzellen im lebenden Gewebe, in den Geschwürsrändern, intracellulär nachweisbar sind, auch in der entzündlich durchsetzten Muskulatur können sie zutage treten. Die den Autopsien entstammenden Fälle 7 und 8 von durchgebrochenen Magenulcera offenbaren die Oidiumsprossung bis an die Serosa, im Fall 8 ließen sich die Soorzellen in größerer Zahl bis an die Durchbruchsstelle verfolgen. Im Bauchfelleiter dieser 2 Fälle konnte der Verfasser durch Kultur keinen Soor nachweisen, wohl aber gelang dieser Nachweis in seinem Sektionsfall 2 von durchgebrochenem Duodenalgeschwür. Auch in den Sektionsfällen herrschte im mikroskopischen Bild die Soorzelle über die Fäden vor, denn unter den 8 positiven Magenulcera zeigten sich nur 1 mal Soorfäden im Schnitte. Diesen 8 Geschwüren mit positivem Soorbefund steht ein Fall mit negativem Ergebnis gegenüber, unter 4 Duodenalulcera lief die Prüfung einmal negativ aus, unter 8 hämorrhagischen Erosionen lieferten

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **241**. 1923.

3 ein negatives Ergebnis. Was die Ergebnisse bei Magenkrebsen betrifft, so waren sie bei 2 ausgeschnittenen Fällen negativ, bei 6 autoptisch gewonnenen 4 mal positiv. *Hartwich* kommt zu dem Schlusse: „Der Soorpilz ist nicht der typische Erreger des chronischen Magengeschwürs, aber er ist für das Chronischwerden desselben vielleicht insofern verantwortlich zu machen, als er die Heilung verhindert.“ Er beruft sich, wie wir, auf das „allerdings nur sehr selten konstatierte Fehlen des Soorpilzes im Ulcus“, um ihn als „typischen Erreger“ abzulehnen. „Und doch ist ein Zusammenhang zwischen Soorentwicklung und Ulcus nicht zu verkennen.“

In der Basler Chirurgischen Klinik von Prof. *Hotz* hat *Merke* der Beziehung des Soorpilzes zum chronischen Magengeschwür methodische Studien gewidmet¹⁾. *Merke* hat 12 operativ gewonnene Ulcera kulturell untersucht und 9 mal positive Befunde erzielt, unter 6 Magendurchbrüchen in 4 Fällen den Soorpilz im Abstrich und Züchtung nachweisen können, an der Durchbruchstelle und in der Bauchfellflüssigkeit. Der Autor betont von seinen Schnittpreparaten, daß die Pilzelemente (Fäden und Soorzellen) sich keineswegs immer nur in der abgestorbenen Schicht, sondern stellenweise auch in der Granulationsschicht vorfinden. Unter den gezeigten Präparaten ist das besonders in einem blutenden Geschwür deutlich, in dem die blutende Arterie am Pilzfaden angefressen wird (also wie in Fällen von uns und *L. Pick*). *Merke* hat ferner die Pathogenität der Ulcusherdstämme neben Tierversuchen auch am *Menschen* selbst erprobt und sie sowohl für die Vaginalschleimhaut als auch für die Haut erwiesen, an der letzteren gemäß dem Vorgehen *B. Blochs* nach Anlegung eines macerierenden Verbandes. So erzeugte er eine typische *Oidiumykoze* der Haut. Sodann schritt er auch zur biologischen Reaktion. Durch intradermale Einspritzung von Auszügen aus Soorstämmen wurden bei einzelnen Geschwürskranken positive Hautreaktionen erhalten. *Merke* bestätigt das häufige Vorkommen von Soorpilzkeimen im Rachen der Spitalpatienten (35%), aber im Magen von Gesunden fand er sie nur sehr selten, bei Geschwürskranken häufig im Ausgeheberten, aber auch zuweilen bei Carcinom. Der Nachweis der Pathogenität für den Menschen, die allergischen Reaktionen, lehren, daß der Pilz seine harmlose Rolle aufgeben und für die Unterhaltung des Magengeschwürs von Bedeutung werden kann. Auch die Erfahrung der Dermatologen, daß die Interdigitalmykosen gleicher Pilzgenese zur Chronizität und zu Rückfällen neigen, stützt diese Ansicht. — Wir haben im 4. Kapitel über eigene Versuche in Hinsicht der serologischen Reaktionen am Tier berichtet und in dem letzten Jahr 1922/23 auch wenige Serumreaktionen

¹⁾ Diskussion zum Vortrag *Stahnkes* in der mittelhheinischen Chirurgen-Vereinigung, Frankfurt 6. I. 1923, und Schweizer med. Wochenschr. 1923, Nr. 40, S. 938. (Ausführliche Mitteilung inzwischen in *Bruns' Beitr. z. klin. Chir.* 130 erschienen, Anm. bei der 2. Korrektur.)

am Ulcuskranken mit Hilfe des Materials der Klinik angestellt. Das Serum erhielten wir durch die Liebenswürdigkeit von Dr. *Suter* aus der Genfer Chirurgischen Klinik. Da die Serummengen beschränkt waren, wurden nur Agglutinationsversuche gemacht, zuerst makroskopische, später mikroskopische. Dr. *Grumbach* stellte Aufschwemmungen von 4–6 Tage alten Soorkulturen (auf Glycerin-HCl-Agar) in einer mit 0,5% Phenol versetzten NaCl-Lösung her. Zu je einem Uhrsälchen von 0,5–10 ccm dieser Aufschwemmung wurde 1 Tropfen des Serums (zu $\frac{1}{20}$ ccm berechnet) hinzugefügt. Dr. *Grumbach* prüfte jedes Serum gegenüber sämtlichen im Institute aufgehobenen Soorstämmen. Es zeigte sich, daß ein bestimmtes Serum, wenn es überhaupt agglutiniert, das immer nur mit einer Anzahl von Stämmen tut. So agglutinierte z. B. das Serum A. X. von einem 2 Tage zuvor wegen *Ulcus ventriculi* operierten Kranken nur die Stämme 19 und 20, und zwar bis zu einem Titer $\frac{1}{100}$ bzw. $\frac{1}{200}$. Das Serum eines anderen Ulcuspatienten (klinische Diagnose, noch nicht operiert) agglutinierte Stamm 15a, 15b (schwarzer Soor) und 16 bis zum Titer $\frac{1}{20}$, Stamm 19 bis $\frac{1}{200}$, Stamm 23 überhaupt nicht. Auch durch einige weitere Beispiele stellte sich die elektive Agglutination heraus, die sich aber nicht auf dieselben Stämme erstreckte. Stamm 19 wurde häufiger agglutiniert als andere. Unter 12 untersuchten Sera agglutinierten 5,3 rührten von operativ sichergestellten Ulcusfällen her und 2 von Ulcusverdächtigen. — Überblicken wir die Feststellungen der Untersucher, so zeigt sich, daß die 4 Beweisgründe, auf die sich unsere Ansicht von der Bedeutung des Soorpilzes für die Unterhaltung von Magengeschwüren zunächst in kultureller und bakterioskopischer Hinsicht stützte, voll bestätigt sind; sein außerordentlich häufiges Vorkommen im Boden des Geschwürs, auch des frisch ausgeschnittenen, sein der entzündlichen Reaktion entsprechendes Lageverhältnis; seine nun vielfach bekräftigte intracelluläre Lage; sein Vorhandensein im lebenden Gewebe des entzündeten Geschwürbodens und Ulcusrandes. Selbst das Eindringen in die angenagte Arterienwand ist nach uns und *L. Pick* auch von *Merke* festgestellt worden. Biologische Reaktionen, Prüfungen seiner krankmachenden Wirkung an Mensch und Tier führten zum selben Schlusse. Unsere Versuche zur Erzeugung des Geschwürs im Tierversuch sind hier trotz der von vornherein begreiflichen Schwierigkeiten nicht fruchtlos geblieben (vgl. Kap. 5) und, wenn wir auch noch nicht soweit sind, beliebig chronische Magengeschwüre zu erzeugen, so sind doch Erfahrungen gesammelt, die wir zur weiteren Verfolgung des Zieles benutzen.

Der Soorpilz kann bei seinem häufigen saprophytären Vorhandensein im Mund und Rachen leicht in den Magen gelangen. Zur Beurteilung seiner Infektionswirkung können wir die Formel verwenden, die ich in *Aschoffs*

Lehrbuch niederschrieb. $J = \frac{n \cdot v}{rl \cdot rg}$, d. h. sie ist direkt proportional

der Menge und Virulenz des Keims und umgekehrt proportional der örtlichen und allgemeinen Widerstandsfähigkeit. Je reichlicher und virulenter die Soorkeime sind, um so eher werden sie auf dem Boden haften, der zunächst seine örtliche Widerstandsfähigkeit durch einen Schleimhautdefekt eingebüßt hat. Örtliche und allgemeine Bedingungen sind ja beim Soor schon lange Gegenstand der Beachtung gewesen, sie werden auch über sein weiteres Schicksal entscheiden, *wenn er in irgendeinem Augenblick in irgendeinem Magengeschwür Fuß faßt*. Wir dürfen 4 Zustandsbilder umreißen, in denen wir ihn im chronischen Magengeschwür vorgefunden haben, wobei wir vom stärksten zum schwächeren Eindringen zurückgehen.

Der Soorpilz hat den ganzen Geschwürsboden bis zur Bauchfell-Oberfläche in mächtigen, an Fäden reichen Rasen oder in weit ausgeschwärmten Wucherungen der Soorzellen durchwachsen. Wir haben im 1. Teil solche Fälle geschildert und abgebildet. Auch den dort nicht erwähnten Fall *C. Nauwercks*¹⁾ könnte man wohl noch einschließen, von dem der Autor sagte, „daß die Soormassen dem ulcerativen Zerfall Vorschub leisten“. Hier fügen sich auch einige der neuerlich veröffentlichten Fälle an, z. B. solche, in denen man die Pilze bis ins Bauchfellerguß verfolgen konnte.

Das zweite Bild ist im Sektions- und Operationsmaterial häufiger, wo man den Soorpilz in den Exsudat-, nekrotischen *und* lebenden entzündlichen Zonen der Granulationsschicht einschließlich der lebender Geschwürsränder antrifft. Oder die Soorpilzwucherung findet sich nicht mehr in dem Exsudatbelag und der fibrinoiden Nekrose, sondern sprießt nur noch in den lebenden Teilen des Geschwürs fort.

Das dritte Bild zeigt die Oidiumsprossung nur in der Exsudat- und Nekroseschicht. Daß sie mindestens zum Teil das Opfer des Soorpilzes ist, geht dann klar hervor, wenn die Soorzellen, wie wir das öfters sahen, gleichmäßig verteilt, in kleinen Haufen durch die ganze Dicke der Fibrinoidnekrose gewuchert sind. Solche Bilder sind durch das nachträgliche Einwuchern eines harmlosen „Saprophyten“ nicht erklärt, zumal seine krankmachende Wirkung sonst feststeht.

Endlich bleiben Fälle, wo der Soorpilz nur in den oberflächlichsten Teilen des Ulcusbodens festgestellt wird. Da sind zwei Möglichkeiten zu trennen. Trotzdem der Pilz nur in den oberflächlichen Lagen des Geschwürbodens nistet, reicht seine Wirkung nach zahlreichen Analogien der Pathologie tiefer und hat auf Entwicklung der fibrinoiden Nekrose Einfluß, äußert also unmittelbare krankmachende Wirkung. Oder der Pilz hat die Nekrose schon vorgefunden, wächst zunächst nur auf totem Material. Man kann ihn im Beginn dieses Treibens für saprophytär erklären. Ganz vergessen darf aber nicht werden, daß er auch so noch leuko-

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1895, Nr. 38/39.

taktisch und mit oder ohne Hilfe von Leukocyten einschmelzend wirken mag. Wenn Kokken einen Thrombus eitrig einschmelzen, so können sie auf totem Material sehr pathogen wirken. Wir haben die Soorpilze schon mehrfach als sekundäre Ansiedler ins Licht gerückt, so in den leukämischen Infiltraten¹⁾ der Mundhöhle, in den Papillomen dieser Gegend²⁾, so jetzt im Magengeschwür. Aber dabei lag es uns ferne, sie jeder schädigenden Fähigkeit in diesen Fällen zu entkleiden, auch wenn sie als „Erreger“ des Grundleidens außer Betracht blieben. Für die Frage „Soorpilz und Magengeschwür“ ist der Tatsache zu gedenken, daß es primäre Soorgeschwüre des Magens (auf dem Boden von Blutungen, Atrophien usw., s. Kap. 3) gibt und daß man in chronischen Geschwürs einmal vergeblich nach dem Soorpilz fahndet. Also muß die Entstehung des chronischen Magengeschwürs weitererörtert werden.

Nur im Vorübergehen sei daran erinnert, daß man Fälle von chronischem Ulcus mit einer syphilitischen und tuberkulösen Infektion in Zusammenhang gebracht hat. Der Syphilis haben *Fournier* und *Dieulafoy, Engel* in 10%, *Lang* in 20% der Ulcera, *Hausmann* namentlich für callöse, in die Nachbarorgane penetrierenden Ulcera eine Rolle zugewiesen; *Cumston* sah in 3 Fällen symptomatische Heilung nach antiluetischer Behandlung. Soweit diese Magenerkrankungen sicher syphilitischer Natur waren, müssen sie von dem typischen Ulcus ausgeschieden werden. Öfter ist eine Beziehung zur Tuberkulose angenommen worden, so von *Kodon, Arloing, Moncorgé, Liebermeister, Reitter*. Diesen Zusammenhang hat man sich entweder durch unmittelbare Wirkung der tuberkulösen Gifte auf das Ulcus und seine Gefäße (*Kodon, Arloing, Moncorgé*) oder durch Beeinflussung des Vagus durch tuberkulöse Thoraxdrüsen (*Reitter*) oder durch Entstehung von Tuberkulose und Ulcus auf dem gleichen konstitutionellen Boden des Status asthenicus (*Schmidt, Stiller*) gedacht. *Hart* will wenigstens die Möglichkeit offen lassen, daß die Nachkommen Tuberkulöser zum Geschwür veranlagt sind. Allein weder *Grote* (Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1246) noch *Hegemann* (Med. Klinik 1921, Nr. 14), noch *J. Bauer* und *Aschner* fanden diese konstitutionelle Beziehung bestätigt.

c) Die Rolle mechanischer Einflüsse in der Entstehung des *Ulcus chronicum*.

Unter mechanischem Einfluß kann hier nur ein dauernder oder zeitweise wiederkehrender mechanistischer Umstand verstanden werden, der den irgendwie entstandenen Magenwanddefekt unterhält oder auch vergrößert, ihn trotz aller Heilbestrebungen immer wieder aufreißt. Niemand hat dieses mechanistische Prinzip mit mehr Ausdauer verfolgt als *L. Aschoff* mit seinen Schülern. Er folgte dabei seiner Neigung, die mechanische Erklärung in Fragen der Ursachenforschung zu bevorzugen, indem er beim Magengeschwür die einzelnen Hauptfragen durch die mechanische Betrachtungsweise zusammenfaßte und von einem gemeinsamen Gesichtspunkt zu erfassen trachtete. Ist es zweckmäßiger, die Einzelfragen der Ulcuspäthologie von vornherein untereinander zu verquicken oder sie zuerst einzeln zu zerlegen? Grundsätzliche Erwägungen

¹⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **137**. 1894.

²⁾ In *Aschoffs* Lehrbuch I.

über die Lösungsmöglichkeiten ungeklärter Fragen und praktische Erfahrungen müssen entscheiden, wie vorzugehen ist. Wir haben in der Einleitung (Bd. 234) darüber gesprochen, daß man bei der Abtrennung der 3 Ulcustypen erst trennen, dann Verbindungen suchen soll und vertreten die gleiche Ansicht für die Einzelfragen von Ursachen und Werden des chronischen Ulcus: die Gestalt, die Lokalisation, die Ursachen der Chronizität, von denen die letzte uns hier am meisten angeht. Die Ursachen des ersten Gewebsverlusts rechnen wir nach dem Vorherberichteten nicht mehr zu den eigentlichen Problemen des chronischen Ulcus. *Aschoffs* Gedanken haben sich insofern entwickelt, als er 1912¹⁾ ebenso wie sein Schüler *Strohmeyer* (S. 2) auch die erste Entstehung in dem Erklärungsversuch der Geschwürsentstehung mitberücksichtigt wissen wollte. Ja, *Strohmeyer*²⁾ meint, daß die meisten Untersucher zu unbefriedigenden Resultaten gelangt sind, weil sie die Fragen nach der ersten Entstehung, Chronizität und Lieblingssitz des Geschwürs mehr oder weniger getrennt behandelten. In ungemein scharfer Weise hatte aber *E. Neumann* schon 1906 die Notwendigkeit betont, die Ursache der Chronizität von der der ersten Entstehung des Ulcus zu trennen. In seiner Studie über den Engpaß des Magens bekennt sich dann auch *Aschoff* 1918 zu der Ansicht, indem er die Trennung der Genese von Schleimhautblutung und Nekrose von der ihrer Umwandlung in Geschwüre fordert, was wohl chronische Geschwüre bedeuten soll, wie auch aus *K. H. Bauers*³⁾ Wiedergabe hervorgehen dürfte. Freilich sagt *Rohde*⁴⁾ 1923 in einer auch von *Aschoff* beeinflussten Arbeit über die mechanische Entstehung des Duodenalgeschwürs, daß die Chronizität der Ulcera die Folge der Weiterwirkung der gleichen Kräfte ist, die für die Entstehung des ersten Gewebsverlusts verantwortlich waren, wobei er in erster Linie an „mechanische Faktoren unter Mitwirkung funktioneller Vorgänge“ im Sinne *Aschoffs* denkt. Wir haben den mechanischen Umstand oben für den Ursprung des ersten Defekts erörtert und streifen es hier in Kürze für die *Gestalt* und *Lage* des chronischen Geschwürs, etwas ausführlicher für die *Genese der Chronizität*. Es ist ein unbestrittenes Verdienst *Aschoffs*, daß er nicht nur wie *E. Neumann* darauf hinwies, daß die *Terrassenform* des Geschwürs nicht durch die Gefäßverteilung zu erklären sei, sondern daß er auch in positiver Weise die Mechanik der Magenbewegungen zur Erklärung der Gestalt herbeizog. Wir legen dabei mehr Gewicht auf den Grundsatz, mechanische Einflüsse zur Erklärung des Oberflächenreliefs heranzuziehen, als auf manche Einzelheit in der Erklärung von *Aschoff* und *Strohmeyer*, zumal diese

¹⁾ Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 11.

²⁾ Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 54. 1912.

³⁾ Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 32. 1920.

⁴⁾ Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 9.

Verfasser ihre Anschauungen mehrfach zu ergänzen und umzuändern sich gezwungen sahen. Die interessante Parallelstellung zwischen dem vorgeschobenen Schleimhautrand an der kardialen Seite des Ulcus und dem zurückgeschobenen Schleimhautrand an der Pfortnerseite und der mechanischen Schubwirkung des vorbeigleitenden Mageninhalts hat etwas Bestechendes. Auch wir glauben, daß sich unter dem Schutze der Schleimhautdecke in der submukösen Nische die zerstörende Macht länger und ungestörter zur Geltung bringt, das Ulcus vertiefend. Auch wenn man mit *v. Redwitz* annimmt, daß bei Aufwärtsbewegungen des Mageninhalts der proximale Geschwürsrand noch unterwaschen wird, kommt es zu analogen Erfolgen. *Aschoff* hat auch bald erkannt, daß



Abb. 17. Chronisches Ulcus des Menschen, senkrecht auf die kleine Krümmung gerichtet.

mit der Annahme der schiebenden Inhaltswirkung in *einer* Richtung nicht auszukommen ist, indem er noch die etwa spiralförmige Drehung des Magens um eine lateral-medialwärts gerichtete Achse im Gebiete des Angulus in die Rechnung einstellte¹⁾. Es kommt nicht nur wie *Strohmeyer* glaubte, in wenigen Fällen zur Abweichung der „Schiebungsachse“ um 30–40°, sondern die Geschwürsachse kann auf der Längsachse der kleinen Krümmung geradezu senkrecht stehen. Das sieht man z. B. bei langen streifigen Ulcera auf der vorderen oder hinteren Magenwand, wo dann interessanterweise die ausgehöhlteste Stelle mit submuköser Nische nach der großen Krümmung schaut, während der Rand nach dem festeren Pol der kleinen Krümmung flach erscheint (Abb. 17). Wir haben ferner

¹⁾ Zeitschr. f. angew. Anat. 1918.

ebenso wie *P. Ernst*¹⁾ chronische Geschwüre gesehen, bei denen der flache Rand nach dem Mageneingang hinblickte. Aber man kann gerade dieses wechselnde Spiel der Ulcusform bei Wahrung gewisser vorherrschender Typen durch die im Einzelfall mechanisch veränderte ursprüngliche Form verstehen. Was der Magen an Exkursionen leisten kann, sahen wir in einem Falle von Einklemmung des Magens in einer Zwerchfellhernie, wo die große Krümmung nach oben und hinten gerichtet und an umschriebener Stelle brandig war, ein Fall, in dem sonst normaler Bauchsitus vorlag. Übrigens spricht bei der Oberflächengestaltung des Geschwürs nicht nur die Magenbewegung, sondern auch die bewegende Muskelwand mit, was schon einige Male berücksichtigt ist [*Elze*²⁾, v. *Redwitz*].

War die Zurückführung der Geschwürsform auf den modellierenden Einfluß mechanischer Kräfte durch *Aschoff* ein neuer Gesichtspunkt von Wert, so hat man für den Geschwürssitz schon lange mit der Bedeutung mechanischer Umstände gerechnet, die *Aschoff* und seine Schüler durch Heranziehung anatomisch-funktioneller Mechanik im Lichte neuerer Feststellungen zu erweitern trachten. Es ist schon seit dem geschichtlichen Beginn unserer Kenntnisse vom *Ulcus simplex* aufgefallen, daß dieses so gern an der kleinen Krümmung und im Pylorusgebiet liegt. Einen der wesentlichsten mechanischen Punkte erkannte man in der starken Befestigung der Stelle des Lieblingssitzes der Geschwüre; die kleine Krümmung ist an der Kardia und am oberen Duodenum am stärksten befestigt, im gewissen Grade unbeweglich gemacht. Man würdigte alsdann die geringere Verschieblichkeit der Schleimhaut dieser Gegend im Verhältnis zu der des übrigen Magens (*Schmidt, Bloch*). Die *Aschoff*sche Schule betont für die Lokalisation des chronischen *Ulcus* 3 weitere mechanische Einwirkungen, nämlich Verengerungen des Lumens durch außerhalb des Magens gelegene Organe, Scheidung der Magenlichtung in Längsstraßen und Querteilung in Einzelkammern mittels funktioneller Einschnürungen. Die von außen durch anliegende Organe (Zwerchfell, Milz, Leber, Wirbelsäule, Pankreas) ausgeübten Druckwirkungen sind wohl nur von untergeordneter Bedeutung, wenn sie auch für den Sitz der seltenen Geschwüre in der unteren Speiseröhre und für die häufigen Geschwüre im *Bulbus duodeni* mitzusprechen haben. Von weit größerer Tragweite ist die Wirkung der innerhalb des Magens auf die Magenwand drückenden mechanischen Kräfte. *Roth*³⁾ hat schon 1869 die Lokalisation von Ätzdefekten im Tierversuch an der kleinen Krümmung (nach Gefäßunterbindung und AgNO_3 -Einführung) auf die Lageveränderung und Magenbewegungen während der Verdauung bezogen. Ebenso sah *Hauser*

¹⁾ Handb. d. allg. Pathol., Marchand-Krehl 3, 2, S. 162.

²⁾ Sitzungsber. d. Heidelberger Akad. d. Wiss. 1919/20.

³⁾ Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 45.

in der Häufigkeit der Lokalisation der Ulcera in der Pylorusregion die Folge der besonders starken Zusammenziehungen dieser Gegend. Von *Aschoff* und seinen Schülern wird nun der Begriff der kleinen Kurvatur im Anschluß an den Sulcus gastricus von *Retzius* (1855) und die „Magenstraße“ *Waldeyers* durch den der „Magenstraße“ ersetzt, wodurch die Örtlichkeit der „kleinen Kurvatur“ nach den beiden anstoßenden Magenwänden hier eine gewisse Verbreiterung erfährt. *Anatomisch* für sie maßgebend sind die ungegitterten, parallel verlaufenden Längsfalten (*Waldeyer*), die geringere Entwicklung und damit geringere Beweglichkeit in der Submucosa (*Bloch*), die stärkere Entwicklung der schrägen Muskelzüge, der dritten Muskelschicht, die *K. H. Bauer*¹⁾ als Zeugen für die onto- und phylogenetische Entwicklung der Magenstraße, für ihre Analogie mit der Schlundrinne der Wiederkäuer ansieht. *Funktionell* empfing die „Magenstraße“ ihr Gepräge als Sonderweg durch die Versuche *O. Cohnheims*, der das rasche Abfließen von Wasser aus dem gefüllten Magen längs dieser Strecke beobachtete. So betrachtete sie *Waldeyer* als Fortsetzung des Speiseröhrenlumens, *Forssell* als Ausgangslumen des Magens bei zusammengezogenem Organ. Dabei darf nie die äußere Befestigung dieser Gegend vernachlässigt werden. Es ist somit eine kurze Gasse im Magenumen insbesondere für den schnellen Durchgangsverkehr von einem Bahnhof zum anderen (Kardia—Pylorus) vorgesehen, während die zum Chymus zu verarbeitende Nahrungsmasse die lange Gasse über die große Kurvatur und die weiteren Magenwände zu nehmen hat. Mit der Einführung des Begriffs der (kleinen) Magenstraße wird die Zahl der chronischen Ulcera im Bereich der kleinen Kurvatur erheblich vermehrt, ohne daß man mit *K. H. Bauer*²⁾ alle typischen Geschwüre hierhin zu verlegen braucht und alle anders lokalisierten für anderen Ursprungs erklären darf. So wird es verständlich, daß bei engem, zusammengezogenen und bei weitem, erweiterten Magen der Inhalt gegen die kleine Kurvatur gepreßt wird und dabei der Boden eines bestehenden Geschwürs in innigere Berührung mit dem das Geschwür unterhaltenden gebracht oder nervös gereizt wird. *Elze* hat neuerdings durch gewisse Einsprüche, nicht ohne Grund, vor Überschätzung der „Magenstraße“ gewarnt und die kleine Kurvatur als *Punctum fixum* in der Ringmuskulatur hingestellt. Die Verengung des Magens erfolgt exzentrisch gegen sie. Da nun der Sitz des Geschwürs nicht in gleicher Weise über die ganze kleine Kurvatur verteilt zu sein pflegt, sondern die Strecke von der Magenmitte bis zur Pförtnergegend bevorzugt ist, sieht die *Aschoffs*che Schule auch gewisse vom Mageninnern aus durch die Tätigkeit bewirkte Engen als mechanische Begünstigung für den Sitz der Ulcera an, wobei das Geschwür vor der Enge sich ausbildet.

1) Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 22.

2) Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 32. 1920.

Der Gedanke knüpft an die alten Bestrebungen an, den Magenraum nach der Leistung in 2 Abschnitte zu teilen (*Frorieps* Pars digestoria und egestoria, *Sicks* Pars cardiaca, Pars pylorica, nach *Moritz* mit ungleichem Innendruck im Fundus- und Pylorusteil, physiologischer Sanduhrmagen von *Beckey*). *Aschoff* hat nun für pathologische Prozesse besonders die „Korpuse“ von *Forssell* aufgegriffen, die am Ausgang des Corpus ventriculi und im Vorraum des Pfortnerraums anzutreffen ist. Daß diese funktionelle Enge besonders unter pathologischen Umständen sich abhebt, hat *Elze* betont¹⁾ und ihre Verstärkung durch pathologische Einflüsse, wie Morphiumdarreichung, wird auch von *Aschoff* zugegeben. Uns ist schon mehrfach aufgefallen, daß bei schweren Säurevergiftungen (HCl , H_2SO_4) die Schwarzfärbung an der Stelle der Korpusenge aufhört, um einer blassen Schleimhaut Platz zu machen, als Zeichen, daß die Zusammenziehung die Säure am Weiterfließen wenigstens im unveränderten Zustande hinderte. Auch unter den Hamburger Tafeln findet sich ein solches Bild. Man kann damit zählen, daß solche Zusammenziehungen auf ein Geschwür im gedachten Sinne schädigend einwirken könne. Die Lokalisation des Ulcus chron. hängt also in hohem Grade von mechanischen Umständen ab, wenn man auch andere Einflüsse nicht übersehen darf. Zu diesen letzteren gehört auch die Gefäß- und Nervenverteilung in der Magenwand. Sowohl *Jatron*²⁾ als auch *Hofmann* und *Näther*³⁾ weisen darauf hin, wie arm die kleine Kurvatur, zumal die Pars pylorica und oberer Rand des Duodenums an anastomosierenden Gefäßen sind. Im Gegensatz dazu heben wir hervor, daß diese Gegend verhältnismäßig reich an Nerventämmchen ist, indem sich die vorzugsweise von oben her einstrahlenden Nerven auf einem kleineren Raum vereinigt zeigen als bei ihrer Ausbreitung über die weite Magenwand.

Wir kommen nun zu dem wichtigsten Punkte, nämlich der unmittelbaren *mechanischen Entstehung der Chronizität* des Ulcus, wie sie von der *Aschoffschen* Schule befürwortet wird. *Aschoff* kleidete 1912 seine Ansicht in die Formel des „einzigen Gesetzes, daß zum Chronischwerden des akuten Geschwürs ein längerdauernder Kontakt der wunden Stelle mit Magensaft gehört, unter gleichzeitiger wiederholter mechanischer Reizung des frischen Geschwürsgrundes“. Der gleichen Auffassung begegnen wir seither bei allen seinen Schülern und der Menge der Gelehrten, die ihm gefolgt sind, wenn auch bei einzelnen „die mechanische Reizung“ hinter der Magensaftwirkung ganz zurücktritt. Gehen wir von *Aschoffs* Ausgangspunkt aus, so ist er bekanntlich von der Ge-

¹⁾ Vor der Annahme eines besonderen, auch funktionellen Sphincter antri pylori warnt auch *Borchers* (*Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg.* **122**. 1921) auf Grund seiner Versuche am Bauchfenster der Katze.

²⁾ Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **159**. 1920.

³⁾ Arch. f. klin. Chirurg. **115**. 1921.

schwürsform zuerst auf die mechanische Auffassung gewiesen worden. Erkennen wir die mechanistische Erklärung der Gestalt des Ulcus an, so erhebt sich zunächst die allgemeine Frage nach der ursächlichen Beziehung zwischen Entstehungsursache und Form des pathologischen Erzeugnisses. Daß solche Beziehungen bestehen, ist eine grundlegende Erfahrung und ein Grundpfeiler der pathologischen Anatomie. Um auf diesem Gebiete aber klarer zu sehen, hat die Wissenschaft die Entstehungsbedingungen in Ursachen- und Entwicklungsforschung getrennt, wobei die Ursachenforschung die unerläßlichen Grundbedingungen, die ersten Bedingungen ins Auge faßt, die auf den lebenden Körper einwirken müssen, während die Entwicklungsforschung die Einflüsse umfaßt, die die pathogene Auswirkung der ursächlichen Einflüsse zum pathologischen Gebilde in seinem Sitz, in seiner Morphogenese, d. h. in seiner Histogenese und Aufbau, in seiner Funktionsäußerung bzw. -veränderung erklären. Es können bei der Pathogenese ganz andere Umstände in Tätigkeit treten, um das Endgebilde zu gestalten als die, welche den ersten Vorgang ins Dasein riefen. Die Oberflächengestaltung braucht mit der Ursache nichts gemein zu haben. Wir erkennen an einem frischen Knochenbruch die mechanischen Kräfte, die ihr die Gestalt verliehen. Aber schon kurze Zeit später, wenn die Callusbildung einsetzt, bestimmen andere Kräfte eine Veränderung der Gestaltung mit. Wenn aus chemischen, physikalisch-chemischen oder bakteriellen Anlässen ein Thrombus entsteht, kommen alsbald bei der Bildung des Thrombus die hydromechanischen Kräfte zur Wirksamkeit, und so ist es immer gewagt, aus dem Aufbau des Thrombus auf die mechanischen Ursachen der ersten Thrombusentstehung zu schließen. Die Pathologie des blutbildenden Apparats, des Skeletts ist reich an Beispielen dafür, daß wir die Gestaltung sehr gut erfassen können, ohne daß dadurch das ursächliche Dunkel bisher gelichtet wird. Und in der Geschwulstlehre sind wir heute schon imstande, die Tumorform entwicklungsmechanisch befriedigend zu erklären, ohne daß dadurch die Erforschung der Gewächsursachen Fortschritte erlebt hat. Im Magen selbst formen die gleichen Kräfte bisweilen ein Carcinom und ein einfaches Geschwür in ein gleichartiges Oberflächenbild um, wodurch weder die Chronizität des einen noch die des anderen ergründet ist.

Außer bei der Gestaltbildung spielen auch bei der Lokalisation des Ulcus chron. mechanische Faktoren mit. *K. H. Bauer* hat die Probleme bei der *Aschoffschen* Auffassung gut durchdacht, wenn er schreibt: An sich durchaus physiologische Verhältnisse werden unter... Vorbedingung der Lokalisation zu einem krankmachenden Faktor“ (*Grenzgeb.* 32, 242). Magenbewegung und Magensaftbildung ist physiologisch — die Übersäuerung ist keine *Conditio sine qua non* — die entsprechende Lokalisation des akuten Gewebsverlusts müßte den zu fordernden dauernden krankmachenden Umstand für die Chronizität darstellen,

den einzigen oder wesentlichsten. Trifft diese Annahme zu, so müßte die Entstehung irgendeines Schleimhautverlusts an der kleinen Kurvatur mit Leichtigkeit zum chronischen Geschwür führen, das selten zur Heilung gelangen kann, da die erforderlichen Bedingungen seiner Genese unverändert fortbestehen. Nun ist es einmal zu beobachten, daß von 2 an der gefährdeten Stelle gelegenen Geschwüren das eine abheilt, während das andere sich fortentwickelt und durchbricht. Andererseits kann sich der pathologische Anatom leicht von der Häufigkeit der alten Ulcusnarben an dem gefährlichen Gebiet überzeugen, und zwar auch in Fällen, wo das Geschwür klinisch heimlich verlief und keiner Behandlung unterworfen war. So erklärt sich auch die verschiedene Prozentzahl in den Statistiken, die sich auf Sektionen oder klinische Diagnosen aufbauen¹⁾. Das Mikroskop hat uns in zahlreichen Fällen davon überzeugt, daß auch diese geheilten Geschwüre die Muskulatur durchbrochen hatten. *Hitzenberger*²⁾ hat jüngst unter *Erdheims* Leitung Untersuchungen über die Ulcusnarbe am Magen veröffentlicht, wobei er 13 vernarbende oder vernarbte Geschwüre histologisch untersuchte, um zu erfahren, wie weit ein Geschwür in die Magenwand eindringen darf, um noch heilbar zu sein. Unter 8 Fällen völlig vernarbter Ulcera lag eine operative Jejunal fistel vor, eine dreifache Narbe mit ungenannter Lokalisation; unter den übrigen 6 Fällen lagen die Narben 4 mal an oder nahe an der kleinen Kurvatur und 2 mal an der Hinterwand. Mit Ausschluß der Jejunumfistel zeigen sich in den 7 Fällen im ganzen 10 Narben, unter denen nur 2 eine wohl-erhaltene Muscularis propria aufweisen, sonst war diese ganz oder bis auf vereinzelte Bündel zerstört, auch wenn die Narben an der kleinen Kurvatur gelegen waren. Ebenso fanden sich unter den 5 Fällen mit in Vernarbung begriffenen Geschwüren die Muskulatur durchbrechende Vorgänge an der kleinen Kurvatur, was auch mit unserem Operationsmaterial übereinstimmt. *H.* fand gelegentlich das Vorhandensein von spärlichen Muskelzügen in der Narbe, die ihn die Frage der Regeneration hat aufwerfen lassen — wie wir es auch oben andeuteten — und würdigt den Reichtum älterer Narben an elastischen Fasern und Lamellen, die ein „Magenaneurysma“ verhindern sollen. Eine Heilung ist also auch bei vielen Geschwüren der kleinen Kurvatur oder am Pförtner möglich trotz des Fortbestandes des Sitzes und der Magenleistungen. Auch die Angabe, daß die Ulcera in verschiedenen Ländern ungleich häufig sein sollen, verlangt nach einem weiteren erklärenden Umstand. *K. H. Bauer* will auch das im Tierversuch erzeugte Geschwür zur Stütze der ursächlichen Auffassung der *Aschoffschen* Schule verwerten. Er erinnert daran, daß *Roth* Ätzgeschwüre und *Decker* Verbrennungs-

¹⁾ Vgl. *M. Pierroz*, Diagnostic et traitement des perforations des ulcères gastriques et duodénaux. Thèse de Genève 1918.

²⁾ Virchow Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 242. 1923.

geschwüre im Versuch an der Schleimhaut der „Magenstraße“ antrafen, und auch er erzielte „eindeutige Differenzen“ im Verhalten der Magenstraße zur übrigen Magenwand, wenn er mehrfache Gewebsverluste bei Tieren erzeugte. Bei einzelnen Präparaten war nach 3–13 Tagen nur noch der Defekt in der Magenstraße sichtbar, nach 31 Tagen war unter 4 gleichzeitig gesetzten Defekten nur der in der Magenstraße zu einem „typischen *Ulcus rotundum*“ geworden. Demgegenüber muß daran erinnert werden, daß die meisten Experimentatoren von jeher mit der Tatsache rechneten, daß die Magengeschwüre gern an der kleinen Kurvatur und am Pylorus sitzen. Auch wir sind dieser Richtschnur gefolgt (s. Kap. 6), auch *Kirch* und *Stahnke* haben ihre Schleimhautextirpationen in der „Magenstraße“ angelegt — um nur neuere Versuche zu nennen — und haben trotz weiterer Beeinflussungen des verletzten Gebiets nicht selten, schneller als wir erwarten mochten, glatte Heilungen erlebt. Für die Frage der Lokalisation selbst ist dieser Mißerfolg nicht so wesentlich, denn die menschliche Pathologie beweist bereits die Häufigkeit des Geschwürssitzes an der klassischen Stätte. Worauf es ankam, war im Versuch zu zeigen, daß schon die Verletzung an der kleinen Kurvatur mit Leichtigkeit ein chronisches Geschwür erzeugt. Das Bestreben, mit Leichtigkeit ein *Ulcus chronicum* im Tierversuch hervorzurufen, ist immer noch ein frommer Wunsch.

Die vorstehenden Erwägungen sind mehr allgemeiner Natur und müssen nun durch schärfere Einstellung der Frage in bezug auf die örtlichen anatomischen Befunde im *Ulcus* ergänzt werden. Die Nekrose und Entzündung im Grunde des chronischen Geschwürs bildet einen leitenden Gedanken dieser Studie. Wenn *Aschoff* selbst auch nach der nekrotisierenden Wirkung des Magensafts noch von der mechanischen „Reizung“ spricht, so ist für ihn und noch mehr für seine Nachfolger die Säureätzung doch die Hauptsache, ja viele sprechen nur noch von der Wirkung des Magensafts, der die Chronizität bedingt oder „der jede Granulationsbildung zerstört“. Der Magensaft töte, nicht der mechanische Faktor des An- und Einpressens. Im Grunde stehen wir also unter neuer Einkleidung dem alten Gedanken gegenüber, daß der Magensaft das *Ulcus* nicht heilen läßt, indem er imstande sei, lebendes Granulations- und Narbengewebe zu ertöten und zu verdauen. Nach unserer Disposition wäre also für diese Forscher unser erster und zweiter Umstand fast gleichbedeutend, Nekrose und Selbstverdauung kämen auf Rechnung des Magensafts. Wir haben schon in der Einleitung dieses Kapitels auseinander gesetzt, warum wir uns den Verfassern anschließen, die eine Unwirksamkeit des Magensafts gegenüber lebender, auch pathologisch neugebildeter Magenwand annehmen. Hier wird die Frage, ob die 1. und 2. Schicht des Geschwürs ein Werk des Magensafts ist, in neuem Lichte zu betrachten sein. Es läßt sich aus dem Schriftum nicht entnehmen, daß man sich bisher schon

die Frage vorgelegt hat, wie weit die Nekrose im Geschwürsgrunde dem Bilde einer *Säurenekrose* entspricht. Der alte Eindruck des Sektionsbildes und des mikroskopischen Schnittes von einem von der Leiche stammenden Geschwür war dieser Auffassung sehr günstig, denn man stieß auf eine Selbstverdauung post mortem, auf eine Säurepseudonekrose. Heute besitzen wir aber reiches Material, um die Frage der Säurenekrose am lebensfrischen Objekt zu prüfen. Wir haben nun schon früher betont, daß die fibrinoide Nekrose mit ihren entzündlichen Begleiterscheinungen nichts Spezifisches darbietet. Allein es gibt auf und in ihr ein Element, das als feines Reagens auf die HCl gelten muß, die roten Blutkörperchen. Wir haben im 1. Teil hervorgehoben, daß man außerordentlich häufig in der Zone der fibrinoiden Nekrose und auch noch im freien Exsudat rote Blutkörper vielfach in großer Zahl antrifft. Wie haben sie auf die HCl, die angeblich die Nekrose erzeugt, reagiert? Wir wollen das makroskopische Bild des Geschwürsbodens und das histologische Verhalten trennen, obschon sie natürlich zusammengehören. Von Anfang unserer Untersuchungen an hat uns die Tatsache in Erstaunen versetzt, daß *die schwärzliche Färbung, die Magengeschwüre jeder Art darbieten können, wenn man sie bei der Autopsie freilegt, an den herausgeschnittenen chronischen Geschwüren nicht zu sehen waren.* Wir haben bei unserer Schilderung im ersten Teil bei den Sektionsfällen Nr. 1, 3, 5, 7, 8, 15, 16 und 21 diese schwärzliche Verfärbung bis zum mikroskopischen Bilde verfolgt und dort mehrfach von dieser hämomeleotischen Pigmentierung gesprochen. Das Pigment ist Verdauungshämatin. Es ist nie bei den operativ gewonnenen Geschwüren notiert worden. Wir müssen danach annehmen, daß auch die schwärzliche Färbung *im* Ulcusgrunde — neben den anderen postvitalen, früher gewürdigten Vorgängen — in zahlreichen Fällen einer agonalen oder Leicheneinwirkung des Magensafts ihren Ursprung verdankt. Daß der blutige Mageninhalt durch den Magensaft zu Lebzeiten schwärzlich gefärbt wird, steht ja fest. Noch auffallender ist die Tatsache, daß man bei mikroskopischer Untersuchung in der 1. und 2. Zone des Ulcus oft die *besterhaltenen roten Blutkörperchen*, gelegentlich selbst in Menge antrifft. Wer es noch nicht versucht hat, kann sich durch Zusatz von 20/100 HCl-Lösung, natürlichem oder künstlichem Magensaft¹⁾ zu einem Schälchen

¹⁾ Man muß bei der Magensaftwirkung auf Erythrocyten die Wirkung des Pepsins und der HCl trennen. Pepsin greift, wie *Matthes* (Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 1) an neutralisiertem Krebsmagensaft zeigte, nur abgetötete, nicht lebende rote Blutkörperchen an; dagegen erzeugt HCl in der im Magensaft vorhandenen Konzentration auch Auflösung frisch aus der Ader entleerter Erythrocyten. *Loeper* und *Binet* (Presse Méd. 1919, Nr. 25) zeigten, daß die hämolytische Wirkung des Magensafts nicht von seiner molekulären Konzentration, sondern von den Verdauungsprinzipien abhängig ist. Bei ihrer Versuchsanordnung mit verdünntem Magensaft löst der normale Saft Erythrocyten in 15 Min., Hyperaktiver in 5 Min. Die HCl ist der wirksamste Bestandteil, Pepsin hämolyisiert

mit Blut oder zu einem mikroskopischen Präparat eines Bluttropfens von der Schnelligkeit der Hämolyse bzw. Erythrocytolysen überzeugen. Die Braunfärbung folgt dann nach, um allmählich stärker nachzudunkeln. *Das Fehlen dieser Auflösung der Erythrocyten im nekrotischen und zum Teil auch im Exsudatbereich ist mit der Annahme einer Säurenekrose unvereinbar.* Die Nekrose muß also einen anderen Ursprung haben. Daß die Säurewirkung auch an der freien Oberfläche des Geschwürs nicht deutlicher hervortritt, wird durch die Operation am nüchternen Magen verständlich. Aber wir haben auch schon früher darauf hingewiesen, daß die Einschmelzung der Nekrose nicht nur durch Selbstverdauung, sondern auch durch die Leukocyten und evtl. durch Pilzwirkung zustande kommt.

Überblicken wir die Ausführungen über die Rolle der mechanischen Einflüsse in der Chronizität des Ulcus, so müssen wir ihnen eine ernste Bedeutung beimessen, schon darum, weil sie in der Lokalisation des Geschwürs entscheidend mitsprechen. Die Lokalisation ist ein ursächlicher erster Umstand für das Chronischwerden, aber sie ist kein unmittelbarer, denn sie erklärt allein nicht die immer wiederkehrende Nekrose, sie begünstigt vielmehr die Wirkung der abtötenden Einflüsse in hohem Maße. Der mechanische Umstand äußert sich ferner nebenher in der Schaffung des Oberflächenreliefs, der Angriffsfläche und auch in dem Umstande, daß jede Organerkrankung durch Ruhigstellung des Organs eher heilbar ist.

d) Kann die zeitweise erfolgende Wiederkehr von Blutungen, des wichtigen ursächlichen ersten Umstands des akuten Geschwürs, den primären Faktor des chronischen bilden?

Wir streifen hier nur eilig diese Frage, die durch unseren Befund von der Häufigkeit der Blutungen im Grunde des Ulcus chronicum aufgeworfen wird. Wir haben an einer früheren Stelle angedeutet, daß ein Ulcus chron. eine neue Verschärfung erfahren kann, wenn durch eine anderweitige, besonders fieberhafte Erkrankung die Magensaftabsonderung leidet und dann Mikroorganismen, die nicht chloracidophil sind, die Ansiedlung und Wucherung im Geschwürsboden gestattet wird. Doch dürfte es sich in solchen Fällen nur um mehr oder weniger kurze Nachspiele handeln. Kleine Blutungen sind auf diesem Gebiet aber anscheinend Alltäglichkeiten. So verlockend es nun auch auf den ersten Blick aussehen mag, so dürfte die Hämorrhagie im Boden des chronischen Geschwürs keine entscheidende Bedeutung für die Unterhaltung des Ulcus besitzen. Denn wenn man bei dem in ein akutes Ulcus bzw. in Erosion über-

nicht, aber seine Anwesenheit scheint die blutkörperzöotende Eigenschaften der HCl zu vermehren. Übersaurer Saft gibt augenblickliche Hämolyse. Nach Loeper und Binet kann man jedes menschliche Blut wählen, nach Cottin und Saloz (Rev. méd. Suisse Rom. 1920) auch Blut von Kaninchen und Meerschweinchen.

gehenden kleinen Bluterguß eine hochgradige Zertrümmerung des vorher manchmal normalen Gewebes wahrnimmt, findet sich beim chronischen Ulcus ausgetretene Blutkörperchenmasse in einem abgestorbenen Gewebe. Da ist aber die Nekrose nicht die Folge, sondern eine Ursache oder Begleiterscheinung der Blutung. Wenn wir aber die fibrinoide Nekrose nicht als Wirkung der Selbstverdauung anerkennen, können wir auch nicht annehmen, daß die etwaigen Blutungen in der Granulationszone den Anstoß zur Selbstverdauung geben.

e) *Die Rolle der Körperverfassung bei Entstehung des Ulcus chronicum.*

Die Konstitution im oben umschriebenen Sinne besitzt für die Entstehung des chronischen Ulcus ihre Bedeutung. Das zeigt sich nicht nur in Hinblick auf die normale Konstitution des Genotypus, da das Geschwür an die anatomischen und funktionellen Eigenschaften des Magens gebunden ist, sondern auch in der Erfahrung, daß es Familien gibt, in denen Magengeschwüre häufig vorkommen. *Okly*¹⁾ berichtet erst jüngst über 9 Ulcusfamilien. Nach *Spiegel* (zit. bei *J. Bauer*) kommen bei Eltern und Geschwistern von Magengeschwürskranken 4 mal so häufig als bei denen Magengesunder Magen-Darmkrankheiten, 5 mal so häufig Ulcus pepticum, 6 mal so häufig *Carc. ventriculi* vor. Eingehender sind *J. Bauer* und *B. Aschner*²⁾ dem Gegenstande nachgegangen, indem sie mit Benutzung der Wahrscheinlichkeitsrechnung mögliche Fehlerquellen in Betracht ziehen. Sie gelangen zu dem Schluß, daß in der Erbmasse der Ulcusfamilien etwas enthalten ist, was die Entstehung von Ulcus, Carcinom des Magens und primäre, konstitutionelle nervöse Dyspepsie begünstigt. Eine minderwertige Erbanlage in der Entwicklung des Magens ist im Spiele. Sie verhält sich gegenüber der normalen recessiv und wird beim Phänotypus nur dann offenbar, wenn sie doppelt (homozygot), also auf väterlicher und mütterlicher Seite vorhanden ist. Die Autoren finden Ulcusbeginn in 4% der Fälle schon zwischen 13—18 Jahren, in 8% der Fälle zwischen 18—24 Jahren, nach 62 Jahren wurde kein Fall mehr manifest. Da die Zahlen der Tabelle hinter den erwarteten zurückbleiben, nur die Hälfte der belasteten Einzelwesen krank wird, kann der homozygot-recessive Zustand nur ein, wenn auch höchst bedeutsamer veranlagender Umstand darstellen. Die Verfasser lassen es offen, ob das Nichtoffenbarwerden auf einem Hemmungseinfluß im Phänotypus oder auf dem Ausbleiben eines anderen endogenen oder exogenen Umstands beruhe. Sie entscheiden auch nicht die Frage, ob die recessive Erbanlage des Magens eine *Conditio sine qua non* für das Ulcus pepticum ist. Geschwürskranke offenbarten häufig einen Status degenerativus, sie zeigten

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 37.

²⁾ Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 25 u. 26. Vgl. auch *B. Aschner*, Zeitschr. f. Konstitut. 9. 1923.

häufiger als Magengesunde einen Status asthenicus. Aber *Bauer* und *Aschner* erklären, daß es keinen Habitus gibt, der besonders bei Ulcus-trägern vorkommt, Beziehungen zu anderen Erbanlagen lassen sich vorläufig nicht nachweisen. Auch in bezug auf Tuberkulose kommen sie zu einem negativen Ergebnis. Bezüglich des asthenischen Habitus sei noch bemerkt, daß weder eine konstitutionelle örtliche Schwäche des Mesenchyms noch eine allgemeine Lebensschwäche in die Augen springt. Bezüglich der wiederherstellenden Leistung der Magenwand im Ulcusbereich haben wir uns schon dahin ausgesprochen, daß wir die „mangelhafte Heilungstendenz“ nicht in dem Sinne einer Unfähigkeit der Magengewebe — bis auf die Muskulatur — zum Ersatz auffassen, sondern eher die unermüdliche Regenerationsleistung bis in die Greisenjahre bewundern müssen, vom Ulcus callosum ganz zu schweigen. Betreffs der allgemeinen Schwäche kennt jeder Pathologe den Befund von Magennarben bei alten Personen, und *Rössle*¹⁾ stellte erst jüngst fest, daß solche sich in gleicher Zahl in allen (3) Stufen des Greisenalters antreffen lassen. Daß *anämische* Zustände, soweit sie vorher bestanden, die Heilung eines Geschwürs verlangsamten können, ist eine alte Erfahrung und läßt sich durch die ungünstigen Kreislaufsbedingungen wie auch durch größere Infektionsbereitschaft verstehen. Oben wurde schon auf das Alter der Ulcuskranken angespielt, so seien noch einige kurze Bemerkungen über *Geschlecht*, *Alter* und *örtliches Auftreten* zugefügt, zumal solche Veranlagungen auch die Konstitutionspathologie angehen könnten. Wir möchten sie mit wenig Worten erledigen, da gerade diese Fragen oft behandelt sind. Beim Magengeschwür selbst ist der Unterschied in der Erkrankungsziffer beider Geschlechter nicht so erheblich, daß sich daraus viel entnehmen ließe. In der einen Statistik überragen die Männer — auch in unserer —, in der anderen die Frauen. Beim Duodenalgeschwür ist die Bevorzugung der Männer oft aufgefallen. *Eggly*²⁾ fand schon im Säuglingsalter 4 Ulcera duodeni der Mädchen auf 9 bei Knaben. *Boutcheff*³⁾ faßt zusammen, daß *Trier* 54 Ulcera duodeni beim Manne, 9 bei der Frau, *Kraus* 58 Fälle beim Manne, 6 bei der Frau, er selbst 35 beim Manne, 17 bei der Frau beobachtet hat, und *Schinz* hat in seinem chirurgischen Material unter 15 Fällen von Duodenalulcus 14 Beobachtungen beim Manne festgestellt. Unsere Zahl chirurgisch entfernter Ulcera duodeni ist im Verhältnis zu der der Magengeschwüre sehr klein, zu klein, um ein Urteil zu gestatten (s. früher). Aber auch für das Geschwür des Zwölffingerdarms sind Schlüsse auf Bevorzugung des

1) Korresp.-Blätter d. allg. ärztl. Ver. v. Thüringen 1922.

2) L'ulcère duodéal. Thèse de Genève 1914.

3) Contribution à l'étude des causes de l'ulcère rond duodéal. Thèse de Genève 1904. *Boutcheff* fand in Genf (unter *Zahn*) am Sektionsmaterial in 27 Jahren 69 Magen- auf 52 Duodenalgeschwüre.

Geschlechts mit Vorsicht zu ziehen, da von vereinzelt Seiten, z. B. von *Hart* das Überwiegen des männlichen Geschlechts angefochten wird. Auch *Wolswelsky* (unter *Kaufmann*) fand keinen großen Unterschied; unter 22 Fällen 12 Männer und 10 Frauen. Über das Alter der Ulcuskranken hat sich bekanntlich im Laufe der Zeit ein Wechsel der Meinungen vollzogen. Während die älteren Pathologen (*Rokitansky*, *E. Klebs*, *Cohnheim*) das Ulcus namentlich für eine Krankheit der jüngeren Lebensjahre hielten („besonders in den Blütenjahren“, sagt *Rokitansky*, 3, 193), haben seit *Hausers* Monographie die Zusammenstellungen zahlreicher Untersucher erwiesen, daß das Ulcus chronicum nach 40 Jahren merklich zunimmt, was *Bontcheff* u. a. auch für das Ulcus duodeni feststellen konnten. Indem wir auf die Übersicht in dem Berichte *W. H. Schultzes* verweisen, fügen wir hinzu, daß unter unseren Fällen chirurgischer Herkunft und mit Altersangabe, abgesehen von einem 3 monatigen Kinde mit chronischem Ulcus, 20 Fälle die Lebensjahre 20 bis 40 betrafen und 77 Fälle die Lebensjahre 41—70. Von der landschaftlichen Verschiedenheit (*Rütimeyer*) der Geschwürshäufigkeit war schon früher unter den Ernährungsverhältnissen kurz die Rede. *Schoenberg*¹⁾, der die Frage nachprüfte, lehnte wie *Oberndorfer* und *Gruber* eine landschaftliche Veranlagung zum Ulcus ab, sondern glaubt nur an zeitliche Schwankungen, während er mit *Bartel* eine gewisse Beziehung zur lymphatischen Konstitution beobachten will. Daß die Zahl mehr vom Beobachter als von der geographischen Lage abhängt, hat *Rössle* nicht ohne Grund eingewendet. Jüngst hat *Schridde*²⁾ aber wieder landschaftlichen Unterschieden das Wort geredet, da er in Dortmund nur selten Magengeschwüre oder ihre Narben zu Gesicht bekommt. Von den genannten 3 Einflüssen von Geschlecht, Alter und Himmelsstrich steht also nur die Altersveranlagung als bedeutungsvoller Umstand fest, die Bedeutung der Körperbeschaffenheit in den anderen Punkten bleibt strittig, da auch Beruf, Ernährung u. a. in Betracht zu ziehen sind. Die neuropathische Konstitution wird besser für den folgenden Abschnitt zurückgestellt, betreffend

f) die Rolle des Nerveneinflusses in der Entstehung des chronischen Gesschwürs.

Vom Nerveneinfluß war in diesem II. Teil schon gelegentlich der Versuche über die Oidiuminfektion des Magens die Rede, wo wir uns der Schwierigkeit und Unsicherheit der Erfolge bewußt wurden, was durchaus mit den schwankenden Ergebnissen der Autoren übereinstimmt, die mit Lähmung oder Reizung von Vagus oder Sympathicus (Gangl. coeliacum) evtl. unter Beeinflussung mit Giften arbeiteten. Gerade die Verschiedenheit der nervösen Beschaffenheit zwischen Mensch und Tier macht sich hier hemmend bemerkbar, und mit Recht betont

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 53.

²⁾ Zentralbl. f. Pathol. 33, 206. 1922.

v. *Bergmann*, daß die positiven Befunde hier mehr ins Gewicht fallen als die negativen — wenn sie, fügen wir hinzu, einwandfrei sind. Vom nervösen Faktor war ferner bei der Ätiologie des akuten Ulcus gesprochen worden, wo wir seine Bedeutung bei Hirnläsionen, Traumen anderer Art, gewissen Vergiftungen usw. anerkennen mußten. Die Studien haben nach dieser Richtung einen großen Umfang auch schon bezüglich des chronischen Ulcus angenommen, so daß von einer erschöpfenden Zusammenfassung abgesehen werden muß, und wir auf die eingangs erwähnte Literatur verweisen. Die Beobachtungen und Anregungen der letzten 15 Jahre knüpfen sich an die Namen *Beneke*, *Rössle*, v. *Bergmann*, nachdem *E. Klebs* den Gedanken der spastischen Kontraktion 1868 in die Erörterung geworfen hat und *Talma* und seine Schüler ihm in Klinik und Tierversuch weitere Grundlagen verliehen. Inzwischen ist durch das experimentelle Bauchfenster bei Tieren beobachtet, daß Schleimhautverletzungen zu Magenkrämpfen führen (*Westphal*, *Borchers*). *Klebs* war (*Handb. d. Path.* S. 185) von der Voraussetzung ausgegangen, daß das runde Magengeschwür mit einer Arterie im Zusammenhang stehen müsse, und da er weder Embolie noch Thrombose noch Fettmetamorphose oder Atherom in ihnen traf, nahm er an, daß der Ausgangspunkt der ganzen Erkrankung in einer krampfartigen Zusammenziehung einzelner Arteriengebiete zu suchen sei, wie in der Gangrän beim Ergotismus. Er stützt die Meinung durch die kardialgischen Erscheinungen, die durch krampfartige Zusammenziehung der Magenwandungen zur Blutleere in einem Gefäßgebiet führen. So zutreffend der Schluß auch in mancher Beziehung ist, so wissen wir doch heute, daß anatomische Gefäßveränderungen im chronischen Geschwür sehr häufig sind. Der von einigen Seiten gemachte Einwand, daß diese Arterienerkrankungen oft sekundär sind, würde ihre Bedeutung für das chronische Ulcus noch nicht aufheben, wo das Geschwür das Geschwür unterhält. Wir haben aber schon früher gezeigt, daß diese Veränderungen der Arterien nicht ausreichen, um eine immer wiederkehrende Nekrose zu erzeugen, daß dazu wiederkehrende Verschlüsse kleiner Arterien erforderlich wären, wie sie durch Krämpfen entstehen könnten. Nach anderweitigen Erfahrungen sind kranke Gefäße zu Krämpfen geneigt, unter Umständen eher als normale. Solche Spasmen könnten einmal die Gefäßwand unmittelbar betreffen, oder das Gefäßlumen könnte mittelbar durch Zusammenziehung der Magenmuskulatur verlegt werden. Da wir nachgewiesen haben, daß im Grunde des chronischen Magenulcus selbst keine Muskeln mehr vorhanden sind, könnte die Muskelzusammenziehung der Magenwand nur Gefäßteile erfassen, die im Geschwürsrande oder in seiner Nachbarschaft verlaufen. Die Muskelkrämpfe, die man am Ulcusmagen röntgenologisch am Pylorus, an der Kardia, längs der großen Kurvatur wahrnimmt, zeigen die *Muscularis propria* am Werke, aber wir wissen, daß die *Muscularis mucosae*

zugleich oder allein sich zusammenkrampfen kann. Und diese Kontraktionen scheinen den kleinen Arterien gefährlicher (*Lichtenbelt, Rössle* u. a.) zu sein. Der nervöse Reflex kann seinen Ursprung nehmen 1. im Gebiete des Ulcus selbst, innerhalb des Magens, 2. in außerhalb des Magens gelegenen Teilen des visceralen Nervensystems, 3. dank einer nicht lokalisierten abnormen Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, das seine Äußerung besonders auf einen Magen mit erblicher Minderwertigkeit erstreckte. Alle 3 Möglichkeiten sind in Betracht zu ziehen.

Für die Erosionen des Magens, also die frischesten akuten Schleimhautverluste, hat *Beneke*¹⁾ auf Grund eigener Beobachtungen und von Versuchen in Gemeinschaft mit Schülern den *Klebsschen* Gedanken vertieft und ihm eine festere Grundlage zu geben versucht, indem er die keineswegs immer blutigen — wie schon *Rokitansky* und *Nauwerck* betonten — Erosionen aus Blutleeren durch nervöse Reflexe, vom Zentralnervensystem oder von Nachbarorganen her erklärte. Als *Rössle*²⁾ in seinem interessanten Aufsatz die gleiche Vorstellung auf die Entstehung des runden Geschwürs ausdehnte, zog er zwar auch das chronische Geschwür mit hinein in den Betrachtungskreis, aber er hielt sich in seiner Beweisführung gern an das noch frische Ulcus, weil die Beziehungen da noch eher erweisbar erschienen als bei nervösen Reflexen von primären³⁾ chronischen oder gar vernarbten außerhalb des Magens sich abspielenden Vorgängen her. *Rössle* konnte für seine Ansicht, daß im Körper irgendwo vorhandene Entzündungsprozesse, besonders Appendicitis, Endokarditis u. a., auf dem Wege der Eingeweidenerven ein Ulcus zu erzeugen vermögen, nur einen Wahrscheinlichkeitsbeweis liefern, da eine Erzeugung im Tierversuch nicht geplant war und eine Geschwürsheilung nach Entfernung des Primärherdes nicht gewährleistet erschien (S. 78/687). Er sagt bezüglich der Chronizität nur, man könne gelegentlich sehen, daß eine Unterhaltung des Reizes den Vorgang im Magen wieder aufflackern läßt. *Rössle* unterstreicht bereits nachdrücklich die Bedeutung der nervösen Beschaffenheit, aber es erscheint uns wichtig, daß er auch das Fehlen der abnormen Reizbarkeit zuläßt. Das Wachstum der Geschwüre soll durch örtliche, vom Geschwürsgrund reflektorisch ausgelöste Krämpfe nebst ebenso entstehender Übersäuerung ausgelöst

¹⁾ Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 12. 1908.

²⁾ Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 25. 1912.

³⁾ Die Verdeutschung des sekundären Prozesses, den das Ulcus darstellen soll, als „zweite Krankheit“ scheint kaum glücklich, obschon psychologisch bei einer so wichtigen „unselbständigen Krankheit“ (*Rössle*) erklärlich. Wir bezeichnen mit bezifferter Krankheit eine neue Krankheit derselben Krankheitsgruppe, also eine gleichgeordnete Krankheit, wie etwa die 4. Krankheit unter den akuten Exanthemen, den Morbus quintus, und sagen, daß manche Dermatologen die spitzen Kondylome nicht als Folge der Gonorrhöe, sondern als 4. Geschlechtskrankheit ansehen.

werden. Soviel auch gegen *Rössles* Beweisführung (*Gruber, Hart*) eingewendet ist, ihm bleibt das Verdienst, die nervöse Entstehungsweise weiterverfolgt zu haben. Bezüglich der Reizquelle bei chronischer bzw. abgelaufener Appendicitis konnten die Parteigänger der *Rössleschen* Ansicht auf die „Neurome“ hinweisen, die *Maresch* und *Masson* im verödeten Wurmfortsatz beschrieben haben, die uns auch schon zuvor aufgefallen waren, die man von Gefäß- und Muskelbündeln in der Narbe trennen muß.

Am eifrigsten und gestützt auf sorgfältige eigene klinische Untersuchungen und Tierversuche seiner Schüler hat *v. Bergmann* die spasmodogene Natur des *Ulcus pepticum* seit seinem ersten bemerkenswerten Aufsatz¹⁾ 1913 vertreten. Er erkannte, wie häufig bei seinen Kranken das vegetative Nervensystem in seinen beiden Hauptbestandteilen, sowohl *Sympathicus* als *Vagus*, abweichend erregbar ist und verfolgte im einzelnen die Krämpfe in ihrer Beziehung zum Magenschmerz und zur Blutleere der Schleimhaut. Das *Ulcus* heilt nicht ab, weil neue Spasmen an der gleichen Stelle von der ersten Erosion mit gleichem Erfolge ausgelöst würden. Dieser *Circulus vitiosus* erkläre die Chronizität, wenigstens zum guten Teile (neben mechanischer Beeinflussung des Magens in Lichtung und Oberfläche). Wir stimmen auf Grund unserer anatomischen Befunde dem leitenden Gedanken zu, daß der *Ulcusmagen* mit oder ohne neuropathische Konstitution, die ja auch von anderen Seiten (*Heyrowsky, Gelpke, Bircher, Hotz* usw.) beobachtet ist, zu Gefühls-, Bewegungs- und Absonderungsreflexen von besonderer Stärke veranlagt ist, womit sich auch krampfartige Gefäßverschlüsse verknüpfen können. Wir haben uns hier nur mit den Vorgängen im bereits entstandenen, sozusagen fertigen Geschwür zu beschäftigen. Die Tatsache, daß wir den *Plexus myogastricus* in der Muskulatur bis an den *Ulcus*-rand verfolgen konnten und ihn gut erhalten, ja zuweilen von hyperplastischem Aussehen antrafen, lernt von hier ausgehende Reizzustände mit krampfartigen Zusammenziehungen besser begreifen. Die Schmerzen mögen im *Ulcus* oder an jeder anderen Stelle spastischer Kontraktion (*Pylorus* usw.) entstehen. Dabei muß betont werden, daß die Nerven im Geschwürsboden meist keine vorgebildeten Nerven der Magenwand sind, sondern dem Pflaster auf der *Ulcusfläche* aus dem nachbarlichen Bauchfell evtl. selbst retroperitonealen Gewebe angehören. Wichtig für die erhöhte nervöse Tätigkeit ist das Erhaltenbleiben und Vermehrung des Nervengewebes. Denn wir stellten ja neben Neuritis und Perineuritis — die auch schon *Loeper*²⁾ für *Vaguserscheinungen* seitens des *Ulcus* verantwortlich machte — Wucherung von Nervenfasern fest. Wir haben uns an dickeren und dünneren Nervenstämmchen durch Färbung

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4.

²⁾ Monde Medical Nr. 598. Mars 1922.

aufeinanderfolgender Schnitte teils nach *Spielmeyer-Nageotte*, teils nach *Bielschowsky* davon überzeugt, daß sie neben markhaltigen zahlreiche marklose Fasern in unverändertem Zustande enthielten. Dann fiel die Zahl der kleinen Nerven auf, die individuell und örtlich schwankend sein kann, aber doch Übergänge bis zu umschriebenen Neuromen in einzelnen Fällen ergaben. Daß Reize auf einem solchen Boden zu Gefäßverschlüssen durch Krampf führen können, ist nicht abzuleugnen. Können so die Nekrosen der II. Ulcuszone entstehen? Man hat zunächst wieder den alten Einwand vorgebracht, daß Gefäßabklemmungen nicht zur Nekrose und Geschwürsbildung führen, auf den wir schon bei Erörterung der Entstehung des akuten Ulcus eingingen. Nach *Disse* sind nicht die Arterien der Submucosa, sondern die der Mucosa Endarterien, die nur noch capilläre Verbindungen besitzen. Die Erfahrungen über die hämorrhagischen Lungeninfarkte haben uns längst gelehrt, wie sich arterielle Verschlüsse in ihren Folgen im gleichen Organ je nach den Bedingungen verschieden verhalten können. Eine Naht braucht im Magen, wenn sie Gefäße der Submucosa umschnürt und wenn die capillären Verzweigungen in der Schleimhaut genügen, keine Nekrosen nach sich zu ziehen. Wenn aber Herz- oder Gefäßkrankheiten und örtliche Gewebsveränderungen mitspielen, kann der capilläre Seitenbahnenkreislauf ungenügend werden und die Nekrose sich ausbilden. Diese Folge wird noch bedrohlicher, wenn ein ganzes Gebiet kleiner Arterien sich gleichzeitig und lange genug verschließt. Für die gesamte Pathologie der arteriellen Gefäßverschlüsse gilt besonders der Satz von der Notwendigkeit der Unterscheidung der Einzelfälle. Wir möchten nun gerade auf eine besondere Erfahrung aus der Darmpathologie hinweisen, die sich auch für den Magen nutzbringend verwerten läßt. Wir haben im chronischen Ulcus die Genese der oberflächlichen Nekrose zu erklären. Auf meine Veranlassung hat *H. Caspary*¹⁾ 1904 Beobachtungen veröffentlicht (vgl. besonders den I. Fall), aus denen er schloß: Eine selbst oberflächliche diphtherische Entzündung der Darmschleimhaut kann die einzige Folgeerscheinung einer embolischen oder thrombolischen Verstopfung von Ästen der Gekröseschlagadern sein. Wir haben ähnliche Bilder auch später gesehen, bei denen also die Embolie von Ästchen der Mesenterialarterien nicht vollständiger Brand der Darmwand, sondern nur Absterben der innersten Wandschichten im Gefolge hatte. Wir haben nun früher eine eigene Beobachtung angeführt, wo sich neben tödlicher Embolie der A. mesenterica auch frische embolische Geschwüre im Magen als Nebenbefund feststellen ließen. Wir müssen also zugeben, daß unter gegebenen Umständen genügend lange Verschlüsse kleiner Magenarterien zur Oberflächennekrose zu führen vermögen. Daß bei Embolien in das Gebiet der Baucharterien die Darmnekrosen häufiger zustande kommen als Magennekrosen,

¹⁾ v. *Baumgartens*, Tübinger Arbeiten 4, 348.

liegt an den Verbindungen der Magenarterien, aber auch an dem geradezu schnurgeraden Abgang der A. mesenterica, der für die Magenarterien nicht zutrifft. Krampfartige Arterienverschlüsse sind von diesen Umständen unabhängig und können oft wiederkehren.

7. Schlußwort.

Die eingehenden kritischen Darlegungen des letzten Kapitels führen uns zu der Anschauung, daß der Hauptgrund für die Ausbildung des chronischen Magengeschwürs mittelbar oder unmittelbar in mehreren Umständen gegeben ist. Mittelbar in der frühzeitigen Zerstörung der Muskulatur der Magenwand, in der vornehmlich als mechanisch zu erklärenden Lokalisation des ersten Defekts, in dem konstitutionellen Verhalten der erblichen Minderwertigkeit des Magens. Unmittelbar in der Infektion mit säurefesten Mikroorganismen wie dem Soorpilz, unmittelbar in rückfälligen krampfartigen Gefäßverschlüssen, die beide unmittelbar Gewebestod erzeugen können. Die Wirkung des Magensafts als Vernichter lebenden Magengewebes ist nicht bewiesen, sie äußert sich im zweiten Faktor, der Selbstverdauung der aus anderen Gründen abgestorbenen Gewebsteile und in der Reizung der Nerven im Ulcus. Die neuen Befunde, die in dieser Abhandlung mitgeteilt sind, tragen wohl zur Erweiterung unserer Kenntnisse bei, sie machen sich aber nicht anheischig, die Frage nach der Entstehung des Geschwürs ganz zu lösen. Das Ringen des medizinischen Gedankens mit dem so versteckten ätiologischen Problem der *chronischen* Entzündung nichtspezifischer Natur dauert fort. Es ist lehrreich, daß man auch beim Ulcus den Weg einschlug, der zur Lösung der Frage von den Ursachen der chronischen Entzündungen der großen Unterleibsdrüsen mit dem gleichen zweifelhaften Erfolg beschritten ist, den Weg der spezifischen Cytolysine (Toxine). *Lion* und *Français* wie *Bolton*¹⁾ spritzten Tieren artfremdes Magengewebe ein und gewannen dadurch ein gastrotoxisches Serum, das bei dem das Antigen liefernden Tiere Atrophie (französische und rumänische Autoren), Nekrose und Geschwüre (*Bolton*) der Magenschleimhaut hervorrief, letzterer Autor, wenn er nicht vorher Alkalien in den Magen einführte. Das Serum konnte intravasculär, intraperitoneal oder intrastomachal einverleibt werden. *Boltons* Schüler, *Miyagawa*²⁾, gewann für Kaninchen auch Isogastrolysine, einmal anscheinend auch Autolysine für ein Kaninchen. *Latzel*³⁾ filtrierte den Mageninhalt von Meerschweinchen mit Magengeschwüren durch Bukall-Filter und spritzte den keimfreien Saft anderen Meerschweinchen in die Bauchhöhle, unter die Haut, in die Muskeln und erzeugte unter 5 solchen Versuchen 2 mal nach

¹⁾ Proc. of the roy. soc. of London **74**, **77**, **79**, **82**. 1905—1910.

²⁾ Journ. of pathol. a. bacteriol. London **23**. 1920.

³⁾ Arch. f. Verdauungskrankh. **19**. 1913, Ergänzungsheft.

1—2 Tagen Geschwüre. Diese Versuche sind insgesamt keine Grundlage, um die Chronizität des Ulcus auf die Einwirkung von Autogastrolysinen zurückzuführen, zumal wenn man bedenkt, daß das Tiefergreifen der Ulcera nicht auf fortschreitender Zerstörung von spezifischen Magengeweben beruht.

Es ist in therapeutischer Hinsicht lehrreich, wenn neuere Feststellungen alte Mittel in der Ulcusbehandlung in ihrer Wirksamkeit besser schätzen und verstehen lehren. *v. Bergmann* hat das für die Atropinbehandlung mit Rücksicht auf die Neigung zu Krämpfen betont. Die altbewährte Verabreichung von *Arg. nitricum*, dem anerkannten Antisepticum, wird auf die Soorpilzansiedlung hemmend wirken, und die Neutralisierung der Magensäure kann ebenso in diesem Sinne wirken, wie sie die Reizung der Nerven im Geschwür bekämpft und die Selbstverdauung hintanhält¹⁾. Bei der Förderung des Wachstums der Oidien durch Zucker kommt uns wieder die Mahnung *Cruveilhiers* in den Sinn, den Stoff bei Ulcuskranken zu vermeiden. Betreffs der Mundpflege sind Mundspülungen als Mittel zur Stillung des Durstes empfohlen. Wir möchten im Gegensatze zu *Kirch* und *Stahnke* die sorgfältige Vorbeugung gegen die Soorinfektion des Magendefekts auch in der Form der tatkräftigsten Reinigung der Mund- und Rachenhöhle befürworten.

¹⁾ Sippykur (*Orlianski*) und ihre Potenzierung bei *Porges*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 39.