

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik in Wien  
(Vorstand: Prof. Dr. E. LAUDA).

**Über die Entstehung des Magenulcus bei der Ratte  
unter Histamin und Antistin mit einem Beitrag  
zur vasculären Theorie der Ulcusgenese.**

Von  
**E. DEUTSCH und H. THALER.**

Mit 16 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. September 1950.)

In einer früheren Arbeit<sup>1</sup> hat der eine von uns gezeigt, daß die Hyperacidität nach Histamin beim Menschen durch die Antihistaminica Bridal und Antistin nicht beeinflußt werden kann. Inzwischen sind diese Befunde von einer großen Zahl von Beobachtern für den Menschen<sup>2-4</sup> und die verschiedensten Versuchstiere<sup>5-7</sup> bestätigt worden. Die wenigen gegenteiligen Berichte über eine günstige Beeinflussung der Hyperacidität nach Histamin, der Gastritis oder des Ulcus durch Benadryl, Phenergan, Thephorin und Tagathen erklären sich daraus, daß diese Präparate nicht reine Antihistaminica sind, sondern noch andersartige Nebenwirkungen aufweisen: Es ist dies die atropinähnliche Wirkung des Benadryls<sup>4</sup>, die sympathicolytische Wirkung des Thephorins, die lokalanästhetische Wirkung des Phenergans, welche wohl für die Magenwirkung der betreffenden Präparate verantwortlich zu machen sind (Literatur bei BOVET<sup>2</sup> und HUNTER<sup>4</sup>). In der erwähnten Arbeit haben wir bereits auf gleichzeitig durchgeführte Tierversuche hingewiesen, die bezwecken nachzuweisen, daß die Ulcusentstehung nach Histamin durch Antihistaminica nicht verhindert werden kann. Inzwischen haben PASTEUR VALLERY-RADOT<sup>6</sup>, HALPERN<sup>12</sup>, ROULET<sup>7</sup> gezeigt, daß trotz Verabreichung von Antihistamin bei histaminbehandelten Meerschweinchen und Kaninchen schwere, vielfach perforierende Magengeschwüre auftreten. Der nochmalige Nachweis des Fehlens dieses Antagonismus würde die Veröffentlichung unserer Ergebnisse nicht rechtfertigen. Es ist uns jedoch gelungen, neben den schon vielfach beschriebenen Läsionen am Vormagen der Ratte, die infolge des völlig anderen anatomischen Aufbaues des Vormagens für einen Vergleich mit anderen Tierarten und dem Menschen keinen Wert besitzen, ähnliche Veränderungen, die zum Teil nach den Definitionen der pathologischen Anatomie als Erosionen, zum Teil als Ulcerationen bezeichnet werden müssen, am Drüsennmagen der Ratte hervorzurufen, die unseres Wissens noch nie

ausführlich histologisch untersucht wurden. Außerdem gelang es uns, an dem reichlichen Tiermaterial alle Stadien der Ulcusentstehung nachzuweisen, so daß es möglich ist, ein lückenloses Bild der Ulcusgenese unter Histamin am Magen der Ratte zu entwickeln. Wir hoffen, so einen Einblick in die Pathogenese dieser Schleimhautveränderungen bei der Ratte zu erhalten. Darüber hinaus gelang es uns, die Entstehung von Schleimhautläsionen bei der hungernden Ratte auch durch Antistin allein in signifikanter Weise zu erhöhen.

BÜCHNER, SIEBERT und MOLLOY<sup>8</sup> haben erstmals durch systematische Injektion von Histamin bei hungernden Ratten in einem hohen Prozentsatz der Tiere ulcusähnliche Magenläsionen im Vormagen erzeugt. BÜCHNER hat seine Befunde im Sinne einer Störung der Korrelation zwischen Magensaft und Magenwandung durch Überwichtigkeit des Magensaftes gedeutet. Beziiglich des Drüsenmagens sagt BÜCHNER nur, daß dieser „vielfach feine hämorrhagisch verfarbte Nekrosen und oberflächliche Erosionen, aber niemals Geschwüre aufweise“, und geht nicht auf die Histologie dieser Veränderungen ein. In der Folgezeit sind seine Ergebnisse vielfach an der Ratte und an den übrigen Laboratoriumstieren bestätigt und in gleichem Sinne gedeutet worden. EPPINGER und LEUCHTENBERGER<sup>9</sup>, die die Histaminwirkung am Hund studierten, stellten die Permeabilitätsstörung durch Histamin in den Vordergrund ihrer Betrachtungen. Sie fanden makroskopisch einzelne punktförmige, an hämorrhagische Erosionen erinnernde Substanzverluste, jedoch keine Ulcera. Histologisch sahen sie herdförmig auftretend ein ausgedehntes Ödem des Stromas der Mucosa, welches diese stark auflockerte, dazwischen maximal weite, blutleere Capillaren, ferner infarktähnliche Bezirke, mit Blutextravasaten und strotzend gefüllten Capillaren, die besonders die Spitzen der Schleimhautfalten ergriffen, schließlich kleine Ulcerationen, die durch Abstoßung des nekrotischen Gewebes entstanden waren. Die Permeabilitätsänderung der Capillarwandung führt nach EPPINGERS Ansicht zum Ödem, dieses vermindert die Sauerstoffversorgung des Epithels, setzt seine Vitalität herab und macht es der peptischen Wirkung des Magensaftes zugänglich. Auch HEINLEIN und KASTRUP<sup>10</sup> beschrieben bei der Katze ein ausgedehntes subepithiales Ödem mit Abhebung des Epithels, konsekutiver Nekrose und starker Füllung der Gefäße mit Erythrocytenaustritt. Sie sahen ebenfalls in der Gefäßveränderung die eigentliche Ursache der Schleimhautschädigung. In neuester Zeit hat MERKEL<sup>11</sup> am vorgelagerten Magen des Meerschweinchens direkt die Entstehung einer fleckförmigen Hyperämie und Stase der terminalen Strombahn mit anschließender Thrombose und Ausbildung von hämorrhagischen und manchmal auch anämischen Infarkten beobachtet. Im veränderten Bereich geht das Epithel unter dem Einfluß des Magensaftes zugrunde. Wird jedoch die Säure durch Alkalisieren beseitigt, so bleiben auch die Epithelveränderungen aus, während die Gefäßveränderungen bestehen bleiben. MERKEL kam zu der Ansicht, daß die primäre Veränderung in der Gefäßschädigung zu suchen ist, während dem Magensaft nur eine sekundäre unterstützende Bedeutung zukommt. Gegen seine Untersuchungen kann jedoch eingewendet werden, daß die Zirkulationsstörung zumindest zum Teil durch die operative Vorlagerung des Magens bedingt gewesen sei, wodurch die Dignität der Befunde wesentlich leidet.

Wie im folgenden gezeigt werden soll, gelang es uns an Mägen, die *in situ* verblieben waren, analoge Veränderungen nachzuweisen und so die Beweiskette für die Bedeutung der vasculären Veränderungen für die Entstehung des Histaminulcus zu schließen.

## Eigene Untersuchungen.

### Methodik.

Ausgehend von den Angaben BÜCHNERS<sup>8</sup> ließen wir unsere Versuchstiere jeden zweiten Tag hungrern. An diesen Tagen wurden die Tiere in Einzelkäfige verbracht, in denen Koprophagie durch einen entsprechenden Rost unmöglich gemacht war. An diesen Hungertagen erhielten die Tiere 2mal Histamin oder Antistin oder beide Präparate s.c. injiziert. Das Tiermaterial umfaßte 163 Ratten, von denen 134 zur histologischen Untersuchung kamen, und 9 Meerschweinchen. Die letzteren dienten lediglich als Kontrolle und brachten keine Ergebnisse, die von den im Schrifttum mitgeteilten abweichen, so daß im folgenden nicht näher auf sie eingegangen werden muß. Die Ratten verteilen sich auf 6 Serien, von denen jede 4 Gruppen von meist je 5 Tieren umfaßte, sowie einige Einzeltiere, die zur Ermittlung der Dosierung dienten. Die Gruppe 1 erhielt jeweils Histamin, die Gruppe 2 Antistin, die Gruppe 3 zunächst Antistin und nach 15 min Histamin während die Tiere der Gruppe 4 als Kontrollen dienten und nur hungrerten. Die Dosierung wechselte bei den einzelnen Serien, war aber bei allen Gruppen einer Serie gleich. Sie betrug für Histamin\* 0,06—6,0 mg je 100 g Tier, für Antistin\* 0,5—10,0 mg je 100 g Tier. Bei der Dosierung des Antistins mit 10,0 mg verloren wir bereits nach wenigen Versuchstagen einen Großteil der Tiere unter Krämpfen. Bei 15 mg Antistin je 100 g Tier gingen die Tiere kurze Zeit nach der Injektion unter heftigen Krämpfen zugrunde und zeigten eine hochgradige Hyperämie der inneren Organe, aber keine Magenschleimhautläsionen. Es erwies sich die von BÜCHNER gewählte Histamindosis als weitaus die günstigste. Die Untersuchungen wurden jeweils im Frühjahr und im Herbst zur Zeit der stärksten Ulcusfrequenz in den Ambulanzen durchgeführt und verteilten sich auf die Jahre 1946—1949. Die Ansprechbarkeit der Tiere erwies sich als äußerst stark abhängig von der Jahreszeit und von dem verwendeten Tierstamm, wobei Albinoratten am empfindlichsten, farbige Ratten, die erst vor kurzer Zeit mit wilden Ratten aufgekreuzt worden waren — dies war wegen des in der Nachkriegszeit bestehenden Mangels an Versuchstieren nötig gewesen —, sich oft als völlig unempfindlich erwiesen. Es ist daher immer erforderlich, Kontrollen mitzuführen. Die Tiere wurden möglichst rasch nach dem spontan eingetretenen Tod seziert oder, wenn mit ihrem Tod unmittelbar zu rechnen war, getötet, so daß das Material möglichst ohne postmortale Veränderungen gewonnen werden konnte. Postmortale veränderte Organe wurden zur histologischen Auswertung nicht herangezogen. Die Organe wurden sogleich in Formol eingelegt und die Mägen im Bereich der Veränderungen in Serie geschnitten, so daß die Möglichkeit zur zusammenhängenden Verfolgung der Veränderungen geboten war.

### Ergebnisse.

In der folgenden Tabelle 1 finden sich die Veränderungen sämtlicher histologisch untersuchter Tiere zusammengestellt. Man erkennt, daß auch die Kontrolltiere in einem ziemlich hohen Prozentsatz Magenläsionen aufwiesen. Die Veränderungen am Hauptmagen waren unter Histamin etwa doppelt so häufig und fanden sich ebensooft bei Behandlung mit Antistin allein. Bei der Kombination beider Präparate waren

\* Es sei hier der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, für die Überlassung des Histamins und der Ciba AG., Basel, für die Überlassung des Antistins bestens gedankt.

die Läsionen im Drüsenmagen etwa 3mal so häufig als bei den unbehandelten Kontrollen. Betrachtet man jedoch die Verteilung der Veränderungen bei den einzelnen Serien (Tabelle 2), so erkennt man, daß hier große, wohl nur auf individuelle Unterschiede der Tiere zurückführbare Differenzen vorliegen. Bei der I. Serie saßen die Tiere bereits nach den ersten Injektionen mit gekrümmtem Rücken in den Käfigen, machten einen schwerkranken Eindruck und hatten schon nach wenigen Tagen schmierige, teerartige, schwarze Stühle. In Serie III, IV und V hingegen waren die Tiere weitgehend refraktär, wurden am Ende der vorgesehenen Versuchsdauer getötet und wiesen nahezu keine Veränderungen auf.

Bei der Eröffnung des Magens war dieser entweder stark kontrahiert und leer, oder mit reichlichem, stark sauer reagierendem Magensaft gefüllt, der meist nur wenig Schleim enthielt und klar war, bei anderen wieder fanden sich braune, kaffeesatzartige Massen. In diesen Fällen enthielt meist auch der Darminhalt sehr viel Blut. Als Charakteristikum der individuellen Empfindlichkeit der Versuchstiere kann die in Tabelle 2 angegebene durchschnittliche Anzahl der Hungertage einer Gruppe gelten. Stimmt diese mit der der Gruppe 4 (Kontrollen) überein, so erlebten die Versuchstiere das Ende des Versuches und mußten getötet werden. Sie waren also sehr resistent. Man erkennt aus dieser Zusammenstellung sehr deutlich, daß in jenen Serien, in denen die Anfälligkeit der Kontrolltiere gering war, auch die Anzahl der Veränderungen unter Histamin und Antistin spärlich blieb. Es zeigte sich also, daß unter Histamin und Antistin nur dann Magenveränderungen auftraten, wenn eine gewisse Disposition hierzu bestand, die sich dann auch bei den Kontrolltieren manifestierte. Vor allem vermochte das Antistin nicht, diesem dispositionsbedingten Ablauf entgegen zu wirken. Bei der Durchsicht der Präparate erwiesen sich die Läsionen bei allen Gruppen im Wesen als völlig gleichartig, so daß zunächst bei der Beobachtung der histologischen Bilder zwischen Hungertieren und medikamentös beeinflußten Tieren nicht unterschieden werden muß. Es bestanden lediglich quantitative Differenzen.

Tabelle 1.

Versuchsbedingung	Gesamtzahl der Tiere	Vormagenveränderungen		Hauptmagenveränderungen	
		Anzahl der Tiere	in Prozent	Anzahl der Tiere	in Prozent
Histamin . . . . .	35	10 (2)*	28,6	16 (1)	45,7
Antistin . . . . .	33	7 (1)	21,2	16 (2)	48,4
Antistin - Histamin	45	11	24,4	26 (7)	57,8
Kontrollen . . . . .	21	3	14,3	5	23,8
Summe . . . . .	134	31 (3)	23	63 (10)	47

\* Die Zahlen in Klammern bedeuten die Anzahl der Tiere mit echten Ulcera.

Tabelle 2.

Serie	Dosierung		Durchschnittliche Zahl der Hungertage	Anzahl der Tiere mit Vormagenläsionen	Anzahl der Tiere mit Hauptmagenläsionen	Anzahl der Tiere mit Darmblutungen
	Histamin	Antistin				
	mg je 100 g					
I	0,06	—	8,6	3 (16)*	3	2
	—	0,5	5,6	2 (4)	5	3
	0,06	0,5	9,8	3 (8)	4	2
	—	—	10,0	1 (1)	—	—
II	0,3	—	2,2	—	5	5
	—	5,0	2,0	—	5	5
	0,3	5,0	1,6	1 (1)	5	4
	—	—	7,0	1 (1)	2	1
III	0,3	—	16,0	—	1	—
	—	5,0	16,0	—	1	—
	0,3	5,0	16,0	—	—	—
	—	—	16,0	—	2	—
IV	0,06	—	25,0	1 (3)	1	1
	—	0,03	30,0	—	—	—
	0,06	0,03	25,2	1 (2)	1	—
	—	—	30,0	—	—	—
V	0,09	—	20,0	—	—	—
	—	0,5	20,0	—	2	—
	0,09	0,5	20,0	—	—	—
	—	—	20,0	—	—	—
VI	0,06	—	10,0	3 (31)	3	—
	—	10,0	4,6	2 (8)	1	—
	0,06	10,0	6,4	1 (3)	4	—
	—	—	10,0	1 (2)	1	1
	0,6	—	11,0	3 (9)	3	—
	0,6	10,0	2,2	2 (42)	4	1
	6,0	10,0	2,4	1 (3)	4	—
	—	1,0	10,0	3 (28)	2	—
	0,06	1,0	10,0	2 (2)	4	2
Summe	Medikation		Gesamtzahl der Tiere	31 (164)	63	27
I-VI	+	—	35	10 (59)	16	8
	—	+	33	7 (40)	16	8
	+	+	45	11 (61)	26	9
	—	—	21	3 (4)	5	2
Summe			134	31 (164)	63	27

\* Die Zahlen in Klammern bedeuten die Anzahl der Vormagenläsionen bei allen Tieren einer Gruppe.

### I. Die Veränderungen am Rattenvormagen.

*Anatomische Vorbemerkungen.* Der Aufbau des Magens einer Gruppe von Nagetieren, zu denen auch die Ratte gehört, unterscheidet sich ganz wesentlich vom Aufbau des menschlichen Magens. Es wird der Magenfundus vom sogenannten Vormagen gebildet, der ebenso wie der

Ösophagus von einem mehrschichtigen verhornten Plattenepithel ausgekleidet wird und keinerlei Drüsen enthält. Es handelt sich also beim Vormageneipithel der Ratte um keine Schleimhaut im wahren Sinne des Wortes. Da diese Bezeichnung für das Vormageneipithel jedoch in allgemeiner Verwendung steht, soll sie im folgenden beibehalten werden. Distal schließt sich an den Vormagen der Haupt- oder Drüsennmagen an, der einen ähnlichen Aufbau wie der Magen des Menschen zeigt.

Wir konnten wie BÜCHNER<sup>8</sup> und BÜRKLE DE LA CAMP bei unseren Versuchstieren häufig Veränderungen des Vormagens feststellen. Sie traten bei 31 Ratten oder 23% unseres gesamten Untersuchungsgutes auf.

Bei diesen Veränderungen handelt es sich *makroskopisch* zumeist um runderliche Substanzdefekte, die sich mit transparenten oder grauweißen, aufgeworfenen Rändern in die umschrieben beetartig erhabene Vormagenschleimhaut einsenken. Derartige Schleimhautläsionen sind in der Ein- oder Mehrzahl vorhanden, in seltenen Fällen beträgt ihre Zahl auch 30 und mehr. Zumeist sind diese Läsionen stecknadelspitz- bis stecknadelkopfgroß. Vielfach erscheinen sie wie ausgestanzt, seltener sind sie flach, dann aber häufig ausgedehnter und von unregelmäßiger Begrenzung. Manchmal finden sich offenbar durch Zusammenfließen mehrerer Substanzdefekte verursachte, landkartenartig begrenzte Veränderungen. Bei besonders schwer geschädigten Vormägen scheinen bisweilen weite Areale matt und graurot, wie von Epithel entblößt.

Eine charakteristische Anordnung der Vormagenveränderungen ist in unserem Material nicht sicher zu beobachten, dagegen finden sich häufig längs eines Faltenrückens angeordnete Läsionen. Während die normale Wand des Rattenvormagens sehr dünn ist, beträgt ihre Dicke bei Vorliegen von Schleimhautveränderungen bis zu mehreren Millimetern. Bisweilen sind subepithiale, streifige Blutungen im Vormagen zu beobachten.

Im Magenlumen findet sich bei einem Teil der Tiere reichlich stark saurer Magensaft, dem meist nur wenig Schleim beigemengt ist. Bestehen jedoch Magenveränderungen, besonders solche des Drüsennmagens, kommt es häufig zu schweren Blutungen, die den Magen mit kaffeesatzartigen Massen erfüllen.

Die *histologische* Untersuchung der beschriebenen Vormagenveränderungen zeigte, daß es sich bei den meisten Substanzdefekten nicht um Ulcera handelte, da sie nur auf das Epithel oder die Propria beschränkt waren und ihnen damit das wesentliche Merkmal eines Geschwüres, die Tiefenausdehnung bis in die Submucosa, fehlte (HAUSER).

Seit CRUVEILHIER ist der Ausdruck „Magenschleimhauterosion“ den *Infarkten* der Magenschleimhaut vorbehalten, eine Feststellung, auf die HAUSER ganz besonderen Wert legte. Im folgenden wird zu zeigen sein, daß der Großteil der oberflächlichen Schleimhautdefekte des Rattenvormagens offensichtlich durch Infarkte hervorgerufen wird und deshalb für diese Veränderung die Bezeichnung „Erosion“ mit Berechtigung verwendet werden kann, wenn auch die anatomischen Verhältnisse des Rattenvormagens grundsätzlich andersartig sind und sich deshalb die Vormagenerosionen in Form und Aufbau weitgehend von den menschlichen Magenerosionen unterscheiden. Es muß aber bereits einleitend

festgestellt werden, daß es im Rattenvormagen außerdem auch zur Bildung von Substanzdefekten kommen kann, die auf andere Ursachen als Schleimhautinfarkte zurückzuführen sind und deshalb keinen Anspruch besitzen, als Erosionen im Sinne von CRUVEILHIER-HAUSER bezeichnet zu werden.



Abb. 1. Flaschenförmige Erosion des Vormagens. Inmitten einer verbreiterten Hornschwiele senkt sich die Erosion bis an die Basis eines Epithelzapfens ein. Ihr Grund wird von nekrotischen Massen eingenommen, die mit polynukleären Leukocyten dicht durchsetzt sind. Die seitliche Auskleidung der Erosion besteht aus platten, teilweise parakeratotisch verhornten Zellen mit nur schattenhaft darstellbaren Zellkernen. (Ratte, 1,0 Antistin/100 g; am 20. Versuchstag getötet. Hämatoxylin-Eosin, 130:1.)

1. Die histologische Untersuchung der beschriebenen, makroskopisch geschwürähnlichen Defekte des Rattenvormagens ergab, daß es sich bei ihnen in mehr als 80% um *Schleimhauterosionen* handelte, die bei einer gewissen Verschiedenheit ihrer Gestalt bei den einzelnen Versuchstieren eine weitgehende Übereinstimmung ihres histologischen Aufbaues aufweisen.

Die *voll ausgebildeten Erosionen* senken sich zumeist flaschenförmig (mit engem, oberflächlichem Hals und bauchiger Ausbuchtung in der Tiefe), seltener sack- und trichterförmig, bisweilen auch schräg in das geschichtete Plattenepithel des Vormagens ein. Ihr Grund wird von stark eosinophilen, scholligen Massen eingenommen, die von reichlich neutrophilen polymnukleären Leukocyten durchsetzt sind (Abb. 1). Basal sind die Erosionen — soferne sie nicht allenthalben bis an die Propria reichen — durch wenige Lagen kernhaltiger Hornschuppen gegen die

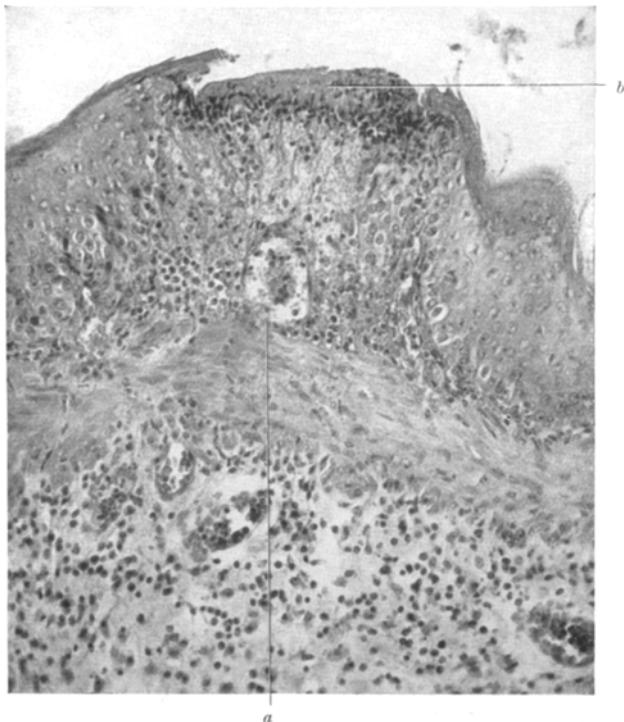


Abb. 2. Frischer Infarkt des Vormagens. Diapedesisblutung und Leukocytenauswanderung aus einem maximal erweiterten Gefäß der Propria (a). Die zugehörigen oberflächlichen Epithelschichten (b) nekrotisch und basal durch einen Leukocytenwall blockiert. Schweres Ödem und dichte Infiltration der Submucosa. (Ratte, 0,06 Histamin — 1,0 Antistin/100 g; am 22. Versuchstag getötet. Hämatoxylin-Eosin, 165:1.)

erhaltengeliebenen Epithelformationen scharf abgegrenzt. Die benachbarte Propria zeigt eine lebhafte mitotische Fibroblastenwucherung, eine Infiltration mit neutrophilen und eosinophilen Leukocyten und ist ebenso wie die angrenzende Muscularis mucosae beträchtlich ödematos aufgelockert. In der Submucosa ist das Ödem am mächtigsten. Dieses findet sich hier nicht nur in der unmittelbaren Umgebung der Erosion, sondern es erstreckt sich auch in die Nachbarschaft, so daß der Schleimhautbezirk, der die Erosion trägt, polsterartig vorgewölbt wird. In der Submucosa besteht eine vielfach sehr dichte Infiltration, die sich fast ausschließlich aus eosinophilen Leukocyten zusammensetzt. Daneben findet sich bei älteren Veränderungen eine lebhafte Fibroblastenwucherung und, besonders bei tiefergreifenden Erosionen, eine gegen die Schleimhautoberfläche gerichtete Capillarsprossung.

Die submukösen Lymphgefäße sind häufig mächtig erweitert und von Eiweißniederschlägen erfüllt, während an den Blutgefäßen meist eine Hyperämie auffällt.

Die seitliche Auskleidung der Erosion besteht aus platten, kernhaltigen, oberflächlich meist nekrotischen Hornschuppen, an die sich peripher wenige Lagen flacher Epithelien mit teils rötlichem, teils bläulichem Protoplasma und schattenhaft darstellbarem Kern anschließen. Diese Zellagen setzen sich scharf, ohne die

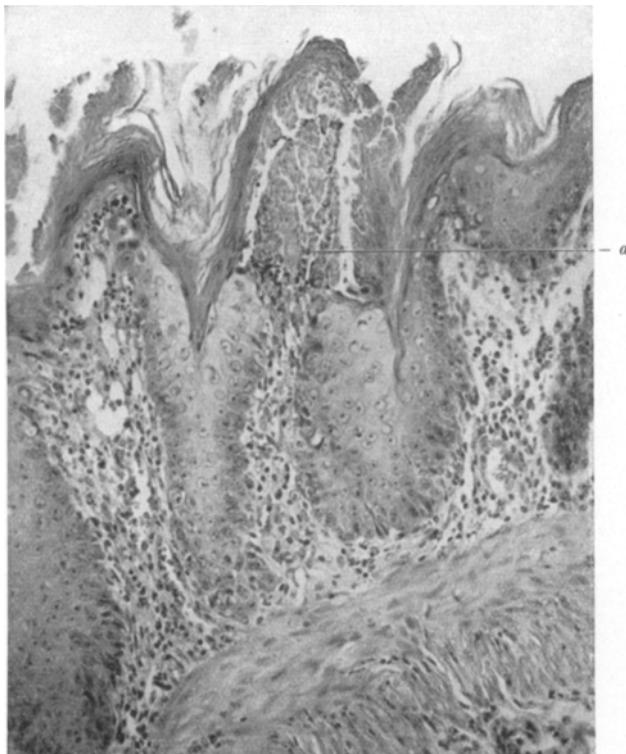


Abb. 3. Scharf demarkierte Nekrose einer Vormagenfaltenkuppe bei Thrombose der axial aufsteigenden Arterie (a). (Ratte, 0,06 Histamin — 1,0 Antistin/100 g; am 22. Versuchstag getötet. Hämatoxylin-Eosin, 165:1.)

Zwischenschaltung eines Stratum granulosum gegen das umgebende, kaum veränderte Stratum spinosum des Vormagenepithels ab. Im Lumen der Erosion befindet sich ein Detritus aus abgestoßenem Infarktmaterial, Leukocyten und nekrotischen Hornschuppen.

In der Umgebung der Erosion ist die Hornschicht stark verbreitert und schließt stellenweise kleinere und größere Hornperlen ein. In der Nachbarschaft des Defektes wird die Hornschwiele an der Oberfläche vielfach kernhaltig und senkt sich in unmittelbarer Erosionsnähe zapfenförmig wie ein Clavus in das Epithel ein.

Selten können *Frühstadien* der Infarktbildung beobachtet werden. In einem Falle konnten wir eine Phase der hämorragischen Infarzierung darstellen: An einer umschriebenen Stelle ist die Hornschicht unterbrochen, das Epithel eingesenkt und an seiner Oberfläche homogen eosinophil, wie verschorft. Aus dem

zugehörigen maximal erweiterten Gefäß der Propria kommt es zu einer schweren Diapedesisblutung in den betroffenen Epithelabschnitt, in dem die Zellkerne nur mehr schattenhaft zu erkennen sind. Gleichzeitig ordnen sich neutrophile Leukozyten unterhalb der „Verschorfungszone“ an (Abb. 2). Älter, aber nicht minder aufschlußreich ist eine Veränderung bei einem anderen Versuchstier: In einer

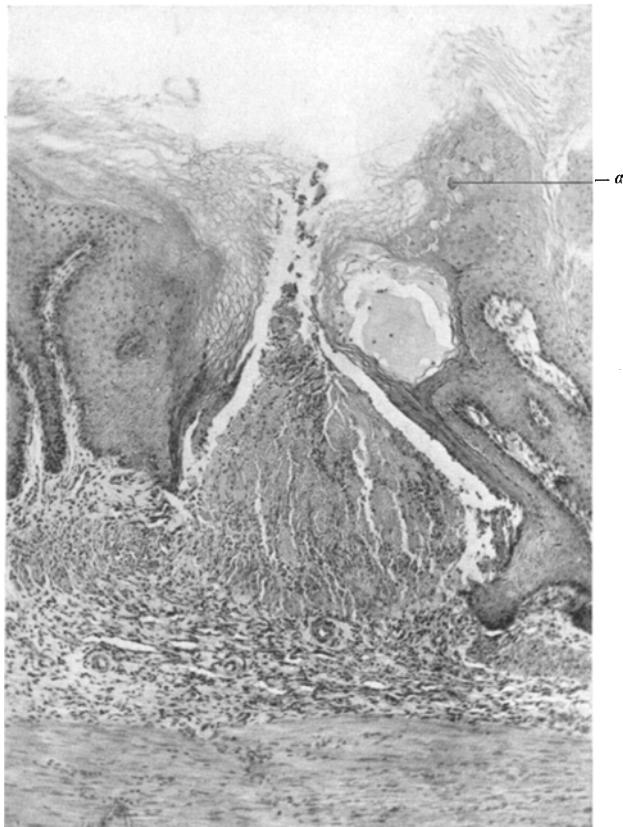


Abb. 4. Frischer, tiefer Infarkt des Vormagens in Gestalt eines Kegels, der mit seiner Basis in der Muscularis mucosae liegt. *a* Hornperlen in der umgebenden Hornschwiele. (Ratte, 10,0 Antistin/100 g; am 14. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 75:1.)

Schleimhautfalte findet sich eine Thrombose eines axial in der Propria aufsteigenden Gefäßes und eine scharf demarkierte Nekrose der darüber befindlichen Faltenkuppe (Abb. 3).

Bei den *frischeren Erosionen* sind die parakeratotischen Veränderungen des umgebenden Epithels kaum ausgeprägt und ist die leukocytäre Infiltration im Nekrosebezirk und in der Nachbarschaft noch gering. Diese Infarkte besitzen vielfach eine kegelförmige Gestalt, wobei die Basis entgegengesetzt wie bei den Magenerosionen des Menschen gegen die Submucosa gerichtet ist (Abb. 4).

In *älteren Erosionen* sind die leukocytär infiltrierten Nekrosen zumeist schon abgestoßen oder abgedaut und der Erosionsgrund wird von spärlichen platten, parakeratotisch verhornten Zellen bedeckt.

Nicht alle Infarkte brechen gegen das Magenlumen zu durch. Wie komplette Serienschnitte zeigen, gibt es auch scharf begrenzte, große, *tief gelegene* Nekroseherde, die manchmal sogar zu einer Zerstörung der Muscularis mucosae führen können und oberflächlich von mehreren Lagen völlig erhaltenen, morphologisch unveränderten Epithels bedeckt werden. Derartige Nekrosen werden von einem aus der Propria oder Submucosa vorwachsenden Granulationsgewebe organisiert (Abb.5).



Abb. 5. Älterer tiefer Infarkt des Vormagens bei unversehrter Epitheloberfläche (Serien-  
schnitte, Zentrum der Veränderung). Die Zerstörung betrifft nur die tiefen Epithellagen,  
die Propria und die Muscularis mucosae. Der Nekrosebezirk (a), an dessen Peripherie sich  
Hornperlen (b) finden, wird von einem hellen Hof umgeben, in dem die Epithelien eine  
schlechtere Färbbarkeit sowie blasige Kerne aufweisen. Die nekrotischen Massen werden  
von einem Granulationsgewebe (c) organisiert, das von der stark ödematösen und infil-  
trierten Submucosa aus vorwächst. (Ratte, 0,06 mg Histamin/100 g; am 24. Versuchstag  
getötet. Hämatoxylin-Eosin, 65:1.)

2. Neben den echten Erosionen, die wir in unserem Material nach ihrer Häufigkeit und der Gleichartigkeit ihres Aufbaues als typische Veränderung der Vormagenschleimhaut bezeichnen müssen, fanden sich noch 2 weitere, seltener Läsionen, die bei einzelnen Tieren Substanzdefekte der Vormagenschleimhaut verursachten. Makroskopisch boten sie ein ähnliches Bild wie die Vormagenerosionen.

a) Die eine dieser Veränderungen fand sich bei einem einzelnen Versuchstier, das Histamin-Antistin erhalten hatte. Bei diesem war die Vormagenschleimhaut mit 34 kleinststecknadelkopfgroßen Substanzdefekten übersät, die sich bei der histologischen Untersuchung als verschiedene Stadien einer Schleimhautschädigung erwiesen, deren auffallendes Merkmal in einer *umschriebenen ödematösen Auflockerung* des Epithels bestand.

Histologisch findet sich an diesen Stellen ein begrenztes Ödem der Muscularis mucosae und propria. Das Epithel, welches diese Abschnitte deckt, weist ein schwächer färbbares Protoplasma und blasige Zellkerne auf, seine Zellen haben zum Teil den Zusammenhang untereinander verloren, zum Teil sind sie durch Spalträume in kleinere Gruppen unterteilt, so daß eine erhebliche Auflockerung des Deckepithels zustande kommt. Im Bereich dieser Veränderung fehlt das Stratum granulosum, das durch wenige Lagen kernhaltiger, verhorrender Zellen ersetzt ist.

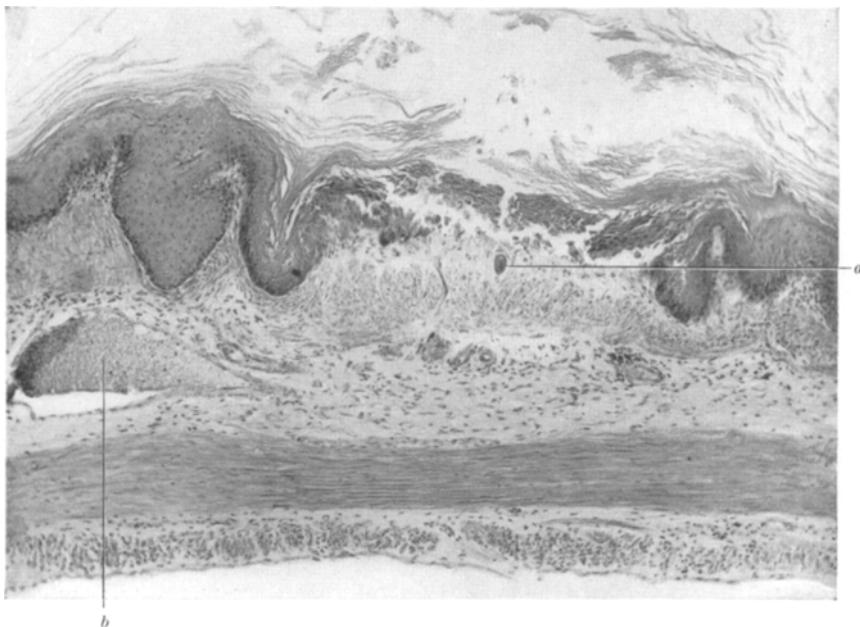


Abb. 6. Umschriebene ödematöse Auflockerung des Vormageneipithels. Die deckende Hornschicht eingerissen und das Epithel in mehrere Bruchstücke zerfallen. Beginnende Unterminierung des Defektrandes. Innerhalb der reaktionslosen, ödematösen Propria ein thrombosiertes Gefäß (a). Mächtige Hyperämie der submukösen Venen (b). (Ratte, 0,6 mg Histamin -- 10,0 mg Antistin/100 mg; am 5. Versuchstag eingegangen.

Hämatoxylin-Eosin, 75:1.)

Die unverändert breite Hornschicht ist aufgefasert. An anderen Stellen ist die deckende Hornschicht eingerissen und das Epithel in einzelne Bruchstücke zerlegt, die bräunliche, wie verätzte Ränder aufweisen (Abb. 6). Wieder andernorts sind die Zerfallsbezirke gereinigt und die Hornschicht des umgebenden Epithels ist durch weiteres Abbröckeln der darunter befindlichen Epithelzellen unterminiert. Die anschließende Muscularis mucosae hat ihre Färbbarkeit verloren. Die Submucosa ist in ihrer gesamten Ausdehnung mächtig ödematös verbreitert, läßt jedoch ebenfalls eine nennenswerte entzündliche Infiltration vermissen. Dagegen weist sie in der Gegend der Epitheldefekte stellenweise eine Fibroblastenwucherung und Gefäßsprossung auf. Die submukösen Lymphgefäße zeigen eine maximale Erweiterung, Blutgefäße, die unterhalb von Epitheldefekten liegen, sind zum Teil thrombosiert, zum Teil hyperämisch.

b) Bei mehreren Versuchstieren kamen zusammen mit Erosionen oder auch für sich allein isolierte *parakeratotische Schwielen* der Vormagen-

schleimhaut zur Beobachtung, die ihrerseits wieder Anlaß zur Bildung oberflächlicher Substanzdefekte gaben.

Es handelt sich zumeist um keilförmig, seltener sattelförmig gestaltete Schwielen, die sich aus flachen parakeratotisch verhornten Zellen zusammensetzen und tief in das Stratum spinosum des Vormagenepithels reichen, von dem sie sich scharf, ohne Zwischenschaltung eines Stratum granulosum abheben. In der Spitze des Schwielenkiefels, von den unveränderten tiefen Schichten des geschichteten

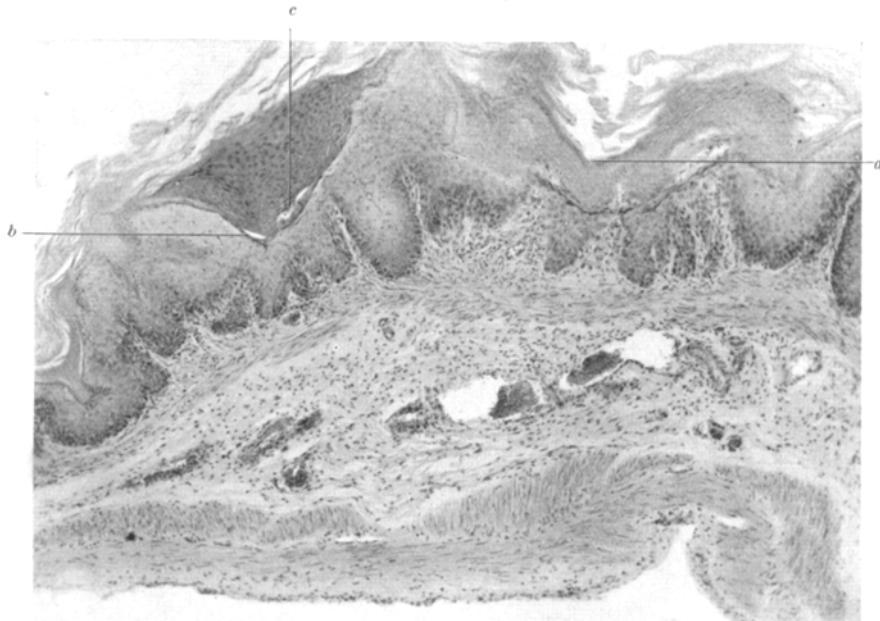


Abb. 7. Zwei parakeratotische Hornschwielen, eine davon unter Bildung eines oberflächlichen Substanzdefektes nekrotisch zerfallend (a). Die Spitze des anderen Schwielenkiefels von Spalträumen (b) und blasig veränderten Epitheliien (c) eingenommen. Polsterförmiges Ödem der Submucosa. (Ratte, 0,6 mg Histamin — 10,0 mg Antistin/100 g; am 9. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 75:1.)

Plattenepithels durch eine einfache Lage platter, kernhaltiger, verhornter Zellen geschieden, finden sich einzelne Spalträume und große, blasige Zellen, deren Kerne Chromatinverklumpung oder Wandhyperchromatose aufweisen (Abb. 7).

Durch Nekrose der gesamten Schwiele und anschließenden Zerfall führt diese Veränderung stellenweise zur Bildung oberflächlicher Substanzdefekte (Abb. 7). Bei weiten Venen und engen Arterien besteht in der Submucosa und Muscularis mucosae ein schweres lokales Ödem, aber keine nennenswerte leukocytäre Infiltration.

**3. Schleimhautblutungen** bei intaktem Deckepithel waren im Rattenvormagen nur selten zu beobachten. Sie waren meist streifenförmig den Schleimhautfalten entlang angeordnet, histologisch zeigte sich die Propria dicht von Erythrocyten durchsetzt, während das Epithel keine Veränderungen erkennen ließ.

4. *Echte Geschwüre* des Vormagens kamen nur bei 3 von unseren Versuchstieren zur Beobachtung, und zwar 2 nach hohen Histamin- und 1 nach hohen Antistindosen. Ebenso wie BÜCHNER und Mitarbeiter konnten wir feststellen, daß die Ulcera sowohl hinsichtlich ihrer Tiefenausdehnung als auch ihrer Form und ihrem Aufbau nach eine große Ähnlichkeit mit den menschlichen Magengeschwüren aufweisen. Die Ana-

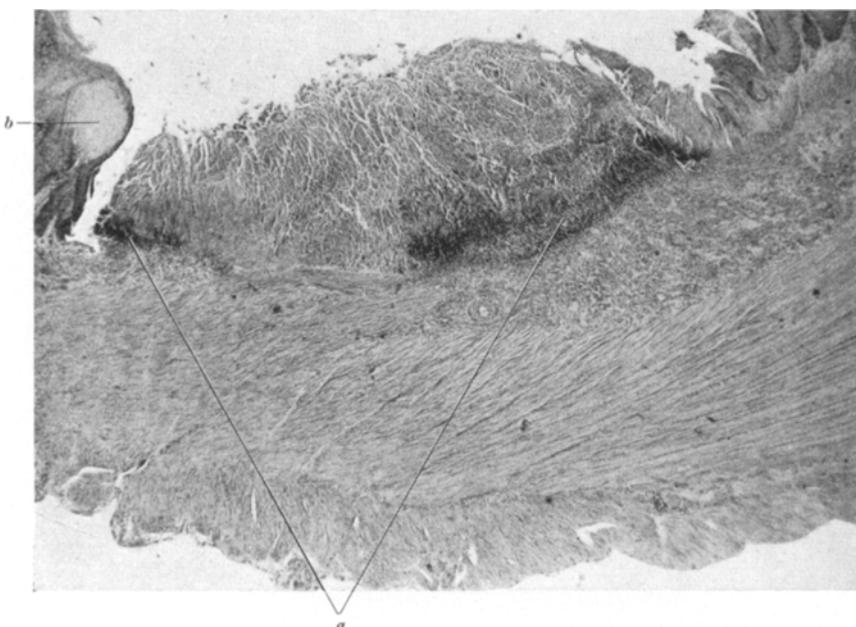


Abb. 8. Großes, bis in die Muscularis reichendes Vormagenulcus. Die breite Nekroseschicht wird basal von einem dichten leukocytären Demarkationswall (a) begrenzt. Mächtige cystische Erweiterung der Lymphgefäß in den Papillen der Geschwürsränder (b). (Ratte, 10,0 mg Antistin/100 g; am 14. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 30:1.)

tomie des Rattenvormagens macht es jedoch unseres Erachtens unmöglich, ins Detail gehende Vergleiche zu ziehen.

Die *Ulcera* unterscheiden sich bereits makroskopisch durch ihre Größe und Tiefe von den Vormagenerosionen. Bei den von uns beobachteten Geschwüren handelt es sich um einen stecknadelkopfgroßen und zwei linsengroße, muldenförmige, tiefe Schleimhautdefekte. Die histologische Untersuchung zeigt, daß zwei dieser Ulcera bis in die Submucosa und eines bis in die Muscularis propria reichen. Der Geschwürsgrund wird von einer wechselnd breiten Nekroseschicht eingenommen, die basal in eine von polynukleären Leukozyten dicht durchsetzte Zone übergeht (Abb. 8). Bei zwei Geschwüren schließt sich daran noch ein fibrinoid verschorfter Wandabschnitt, während bei einem älteren Ulcus ein gefäß- und zellreiches Granulationsgewebe in die Leukozytenzone einwuchert. Die Submucosa ist im Bereich der Geschwüre stark ödematos verbreitert. In bezug auf die zellige Infiltration fällt besonders auf, daß sie in den Wandschichten, die basal des Geschwürsgrundes liegen, vorwiegend aus neutrophilen, in den Wandabschnitten, die dem Ulcus

seitlich benachbart sind, jedoch aus eosinophilen Leukocyten besteht. Auf dieses Verhalten haben bereits BÜCHNER und Mitarbeiter aufmerksam gemacht, ebenso wie auf die mächtige Erweiterung der Lymphgefäße in der Propria und Submucosa der Geschwürsumgebung. Die seitlichen Geschwürsränder werden von mehreren Lagen platter, parakeratotisch veränderter Deckzellen ausgekleidet.

## *II. Die Veränderungen am Drüsenmagen der Ratte.*

Wie ein Vergleich mit Tabelle 1 zeigt, waren bei unseren Versuchsserien fast doppelt so häufig Veränderungen im Drüsenmagen der Ratte zu erzielen als im Vormagen. Darüber hinaus lassen die Läsionen des Drüsenmagens infolge des ähnlichen Aufbaues der Schleimhaut viel eher einen Vergleich mit den Magenveränderungen des Menschen zu. Außerdem ermöglichen sie eine Gegenüberstellung mit den Versuchsergebnissen bei anderen, vormagenlosen Tieren, wie Meerschweinchen, Kaninchen, Hund und Katze. Sie sind bei der Ratte unseres Wissens noch nicht näher untersucht worden.

1. Bevor die charakteristischen lokalen Läsionen des Hauptmagens der Ratte besprochen werden, muß eine relativ häufig zu beobachtende, oberflächliche, *diffuse, vorwiegend epitheliale Schleimhautnekrose* Erwähnung finden.

Sie besteht in einer Schädigung des oberflächlichen Drüseneipithels, die bei manchen Versuchstieren gleichmäßig nur die Kuppen der Schleimhautfalten, bei anderen wieder die gesamte Schleimhautoberfläche konstant bis zu einer bestimmten Tiefe erfassen kann. In den veränderten Schleimhautabschnitten haben die Epithelzellen untereinander den Zusammenhang verloren und scheinen vielfach von der Grundmembran losgelöst frei in den Drüsenschläuchen zu liegen. Das Protoplasma läßt früher als die Kerne Zeichen einer Schädigung erkennen, denn es zeigt bei leichten Veränderungen häufig eine unregelmäßige und knittrige Begrenzung sowie feine bräunliche Ränder. Später treten Degenerationszeichen aber auch an den Kernen auf, die sich in einer Verdichtung und dann in einer Abnahme der Färbbarkeit äußern. Von den Drüsenzellen sind die Belegzellen offenbar gegen die angreifende Schädlichkeit am widerstandsfähigsten, denn sie sind häufig nur mehr allein in den Drüsenschläuchen der veränderten Schleimhautabschnitte in regelloser Lagerung nachzuweisen. Bei noch schwererer Schädigung kommt es zur völligen Entepithelisierung der ergriffenen Schleimhautabschnitte, die dann „wie ausgekämmt“ erscheinen, eine Veränderung, die HANKE als „Aushülsung“ bezeichnet hat. Das zwischen den Drüsenschläuchen gelegene bindegewebige Stroma scheint bei leichteren Veränderungen nicht betroffen zu sein, bei schwereren leidet aber auch die Färbbarkeit seiner Zellkerne und schließlich bleiben nur mehr die Bindegewebsfasern erhalten, die einen bräunlichen, wie versengten Farbton annehmen.

Makroskopisch erkennbare Veränderungen macht diese Form der Schleimhautschädigung zumeist nicht, nur manchmal ist die Magenoberfläche grauweiß und erscheint wie verätzts.

Die hier beschriebenen diffusen, vorwiegend das Epithel betreffenden Schleimhautveränderungen waren bei unseren Versuchstieren nur dann nachweisbar, wenn gleichzeitig auch lokale Schleimhautläsionen des

Hauptmagens und damit ein Ödem der Submucosa bestanden. Außerdem fanden sich ähnliche Veränderungen bei Tieren, die spontan eingegangen waren und deren Obduktion später als  $\frac{1}{2}$  Stunde nach dem Tod

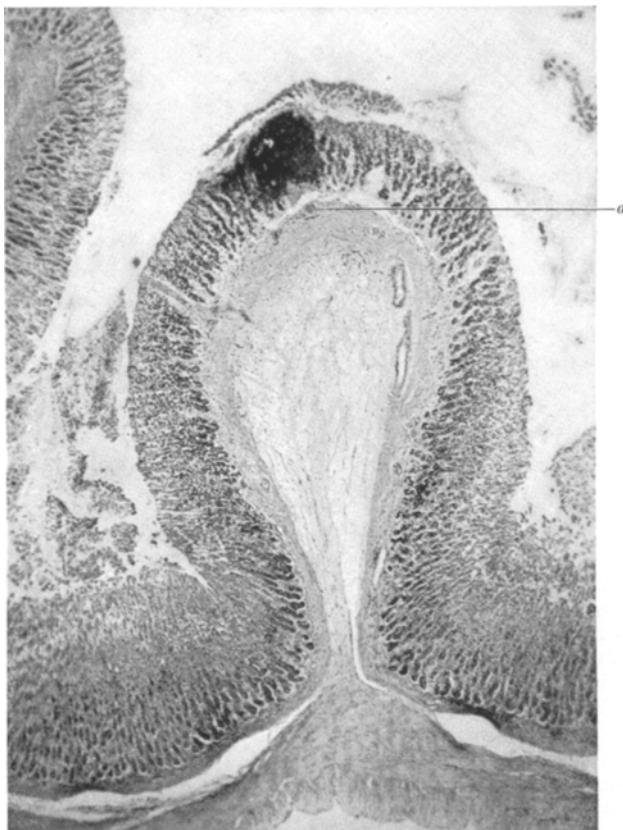


Abb. 9. Hämorrhagischer Infarkt an der Kuppe einer stark ödematösen Schleimhautfalte. An der Basis des Infarktes eine thrombosierte Arterie (a). Im gesamten Faltenbereich zeigt das Epithel schwere degenerative Veränderungen mit Dissoziation. (Ratte, 0,6 mg Histamin -- 10,0 mg Antistin/100 g; am 9. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 32,5:1.)

stattgefunden hatte. Bei diesen fehlten jedoch lokale Schleimhautläsionen und eine Mitbeteiligung der Submucosa, so daß diese Veränderungen leicht als postmortal erkannt werden konnten.

2. Wesentlich wichtiger und kennzeichnender waren für unsere Untersuchungen die lokalen Veränderungen des Hauptmagens. Bei weitem am häufigsten, in mehr als der Hälfte der mit Histamin und Antistin behandelten Ratten (Tabelle 1) fanden sich *Erosionen*, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit der entsprechenden Veränderung beim Menschen aufwiesen. Zum Großteil lagen ihnen hämorrhagische, selten

anämische Infarkte zugrunde. Sie hatten vielfach zu schweren Magenblutungen geführt, an denen ein Teil der Tiere eingegangen war.

Dementsprechend ist der Magen dieser Ratten zumeist mit braunen bis schwarzen, kaffeesatzartigen Massen erfüllt oder ist die Schleimhaut von einem schwarzbraun gefärbten Schleim bedeckt. Nach Abspülen der Auflagerungen finden sich

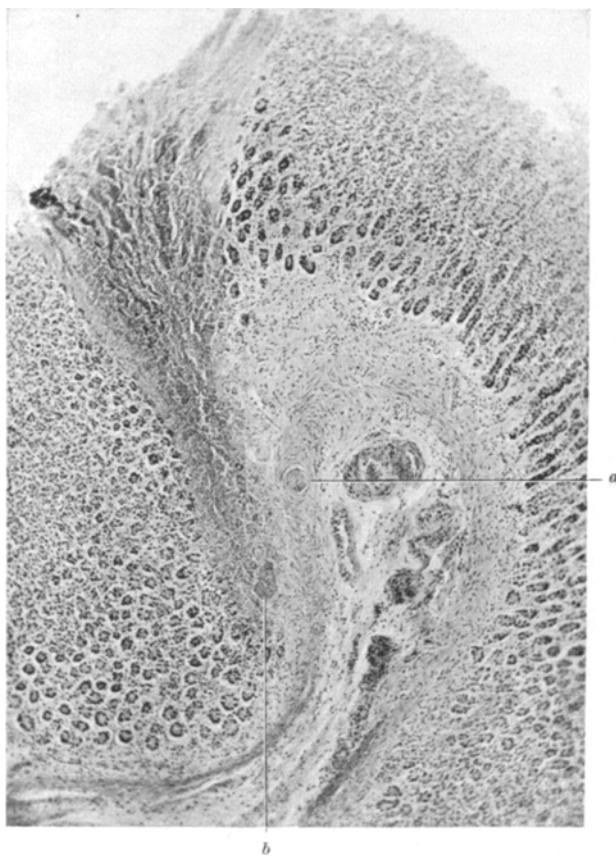


Abb. 10. Keilförmiger hämorrhagischer Infarkt in der Schleimhaut des Drüsenganges. Am Infarktgrund eine größere thrombosierte Arterie (a) und Vene (b). (Ratte, 0,6 mg Histamin — 10,0 mg Antistin/100 g; am 2. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 65:1.)

meist zahlreiche, häufig an den Faltenrücken gelegene (Abb. 9), rundliche, aber auch streifige oder landkartenartig begrenzte, leicht prominierende, schwarze, glänzende Schleimhautbezirke, an denen der Schleimbefrag fester haftet. Seltener finden sich ähnliche Herde von grauweißer Farbe. Die Veränderungen sind zuweilen mit dem Messer abstreifbar, wobei ein flacher Substanzdefekt zurückbleibt.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei diesen Läsionen histologisch um zumeist *hämorrhagische Schleimhautinfarkte*. Sie sind im Schnitt keilförmig (Abb. 10) oder rundlich gestaltet und gegenüber der gesunden Schleimhaut scharf abgegrenzt.

Von oberflächlichen Infarkten gibt es alle Übergänge zu solchen, die bis an die Muscularis mucosae reichen. Innerhalb der infarzierten Schleimhautabschnitte besteht meist eine totale, eosinophile Nekrose, die bisweilen noch die frühere Schleimhautstruktur erkennen lässt. Häufiger wird sie aber von einer dichten hämorrhagischen Infiltration überdeckt, die dem Infarkt eine gelbbraune Farbe verleiht, von der sich um so deutlicher größere ovoide bis rundliche, scharf begrenzte, krümelig eosinophile Gebilde abheben. Es handelt sich bei diesen Körpern um Thromben, die offenbar in vorher maximal erweiterten Schleimhautcapillaren entstanden sind. Die Propria, Muscularis mucosae und Submucosa sind

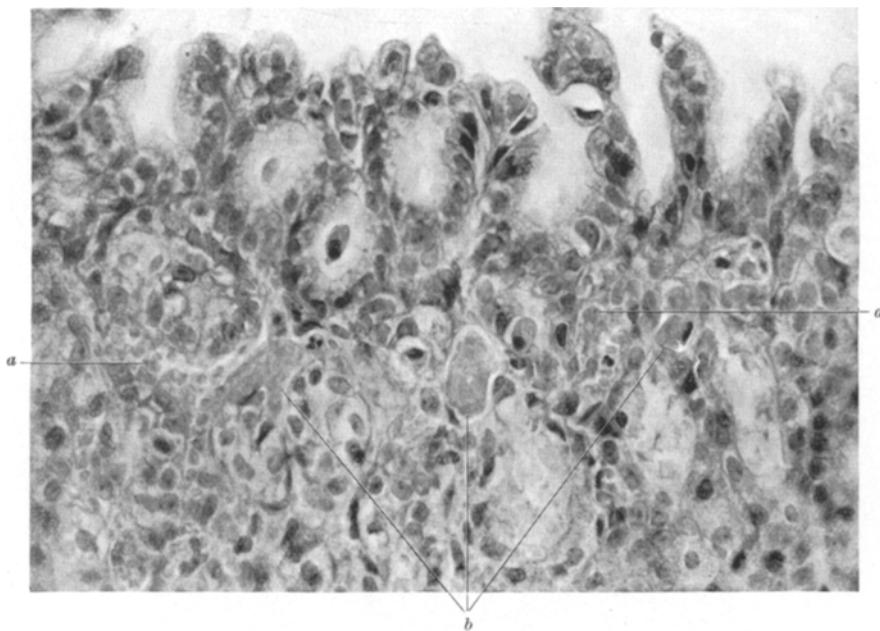


Abb. 11. Hyperämie (a) und hyaline Thrombosierung (b) der Leistenspitzenkapillaren.  
(Ratte, 0,06 mg Histamin — 1,0 mg Antistin/100 g; am 22. Versuchstag getötet.  
Hämatoxylin-Eosin, 400:1.)

besonders im Infarktbereich ödematos verbreitert, jedoch nur selten starker zellig infiltriert. Am basalen Pol der Erosion findet sich häufig ein in der Propria oder Muscularis gelegenes, größeres, thrombosiertes Gefäß (Abb. 10).

Die seltenen *anämischen Infarkte* bieten, abgesehen vom Fehlen der erythrocytären Infiltration, das gleiche histologische Bild. Vereinzelt sind auch von neutrophilen Leukocyten durchsetzte Infarkte oder Pilz- bzw. Bakterienhaufen innerhalb der Nekrosemassen zu beobachten.

Bei älteren *Infarkten* ist bereits ein Abbau der Nekrosemassen festzustellen, der offenbar unter Einwirkung des Magensaftes vor sich geht. Schmälere Defekte können schließlich durch Aneinanderlegung der parietalen Schleimhautränder gedeckt werden.

Bei einzelnen Versuchstieren hatten wir auch Gelegenheit, *Vorstadien* der Infarktbildung zu beobachten. Als leichteste Veränderung sind eine starke Erweiterung, Hyperämie und hyaline Thrombosierung der zwischen den Drüs-

schläuchen verlaufenden Capillaren (Leistenspitzenkapillaren) sowie kleine Hämorrhagien festzustellen, wie sie bereits von MERKEL beim Meerschweinchen nachgewiesen werden konnten (Abb. 11).

In schwereren Veränderungen findet sich bei maximaler Kontraktion der Arterien und Arteriolen und starker Erweiterung der abführenden Venen der Submucosa und Propria ein umschriebenes Ödem dieser Wandschichten. In den zugehörigen, keilförmigen Schleimhautbezirken ist das Epithel schwer verändert, ähnlich wie bei den oben beschriebenen diffusen Schleimhautnekrosen. Die oberflächlichen Schleimhautschichten sind entepithelisiert, während die Epithelien in

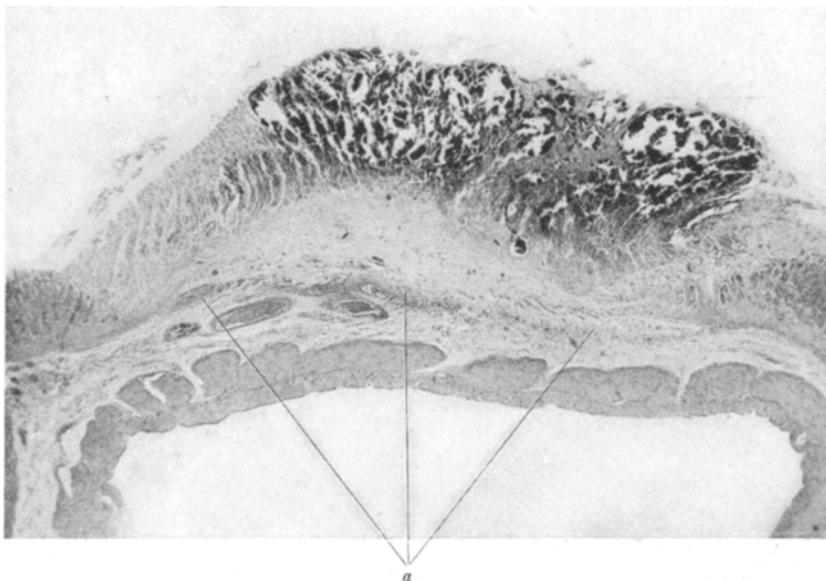


Abb. 12. Frisches akutes Geschwür bei flächenhaftem, bis in die Submucosa reichendem hämorrhagischen Infarkt des Drüsemagens. An der Basis des Ulcus findet sich eine schmale fibrinoide Verschorfungszone (a), dagegen noch kein leukocytärer Demarkationswall. (Ratte, 6,0 mg Histamin — 10,0 mg Antistin/100 g; am 5. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 32,5:1.)

der Tiefe der Drüsenschläuche weitgehend aus ihrem Verbande gelöst sind. Hier sind die Zellkerne der Hauptzellen pyknotisch verändert, die Belegzellen erscheinen dagegen bedeutend weniger schwer geschädigt.

Wenn eine solche Schädigung längere Zeit anhält und noch keine Infarzierung eintritt, kann es zur vollständigen Entepithelisierung dieses Schleimhautbezirkes, zur „Aushülsung“, kommen.

3. Während BÜCHNER<sup>8</sup> und BÜRKE DE LA CAMP bei ihren Versuchen niemals Ulcerationen des Drüsenmagens erzeugen konnten, fanden wir bei 10 Ratten, das ist in 1,5% aller Versuchstiere, *echte Hauptmagengeschwüre*. Sie waren in der Regel nur in der Einzahl vorhanden und immer in Verbindung mit zahlreichen Hauptmagen- und vielfach auch Vormagenerosionen zu beobachten.

Bei den *akuten Geschwüren* (HAUSER) handelt es sich um typische, vielfach flächenhafte, hämorrhagische oder seltener anämische Infarkte, die unter Zerstörung der Muscularis mucosae bis in die Submucosa reichen. Bei *frischen Ulcera* fehlt der leukocytäre Demarkationswall am Grunde des hämorrhagischen Infarktes, dagegen leitet bereits eine mehr oder weniger breite Zone von fibrinoider Verschorfung gegen die basal erhaltenen gebliebenen, ödematösen und hyperämischen Partien der Submucosa über (Abb. 12). Liegt der Infarkt bereits längere Zeit zurück, sintern die nekrotischen Massen zusammen, werden eosinophil und zuerst an den

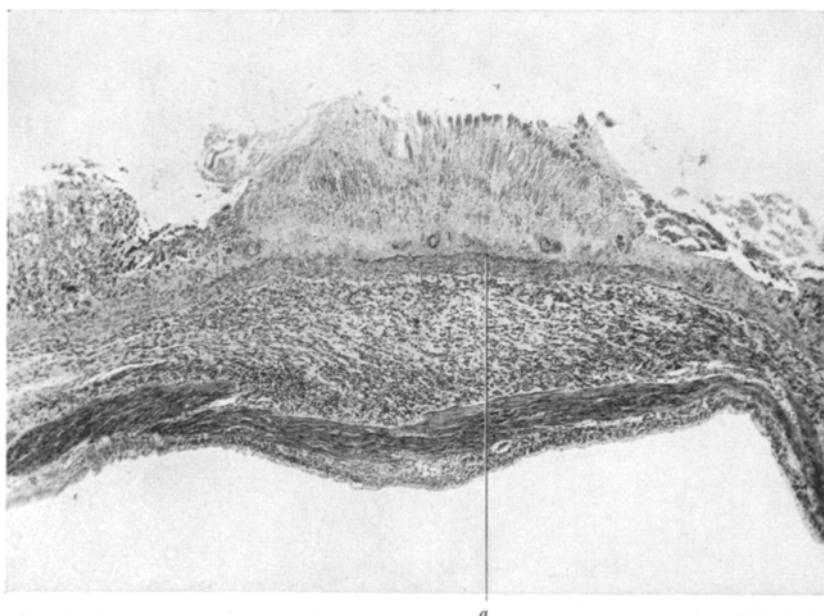


Abb. 13. Akutes Geschwür des Drüsenmagens mit schmalem leukocytären Demarkationswall (*a*) und breiterer fibrinoider Verschorfungszone am Ulcusgrunde. Mächtiges Ödem, entzündliche Infiltration und zellige Proliferation in der Submucosa. (Ratte, 6,0 mg Histamin -- 10,0 mg Antistin/100 g; am 8. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 32,5:1.)

peripheren Rändern abgedaut bzw. abgestoßen. Gleichzeitig sammeln sich am Grunde der Nekrose in breiter Schicht neutrophile Leukocyten an, während sich in der basalen Submucosa ein Granulationsgewebe mit reichlich Fibroblasten, histiocytären Elementen und Gefäßprossen ausbildet (Abb. 13). In geschwürnahen Schichten herrschen neutrophile, in geschwürfernen eosinophile Leukocyten vor. Besonders in der Nähe der Leukocytenzone fallen zahlreiche Fibroblastenmitosen auf.

Bei 2 Versuchstieren konnten *ältere Geschwüre* beobachtet werden. Sie entsprachen in ihrem Aufbau dem menschlichen Magenulcus sowie denjenigen Geschwüren, die MERKEL<sup>11</sup>, ROULET<sup>7</sup> und andere experimentell beim Meerschweinchen erzeugen konnten.

Eines dieser Geschwüre ist flaschenförmig gebaut und reicht bis tief in die Submucosa (Abb. 14), das andere senkt sich muldenförmig bis in die Muscularis

ein (Abb. 15). Bei beiden Geschwüren ist der Grund teilweise noch von breiten Nekrosemassen bedeckt, in denen Erythrocytenschatten und bei dem letzteren Uleus dichte Pilz- und Bakterienhaufen auffallen. Basal sind die Nekrosen von einem breiten Leukocytenwall begrenzt, auf den eine fibrinoide Zone folgt. Am Geschwürsgrund finden sich mehrere durch frischere oder ältere Thromben verschlossene Gefäße. Am Ulcusrand ist die Schleimhaut eingerollt, ihre Drüsenschläuche sind zum Teil cystisch erweitert, wobei an den Drüsenzellen eine darmepithelähnliche Umwandlung auffällt.

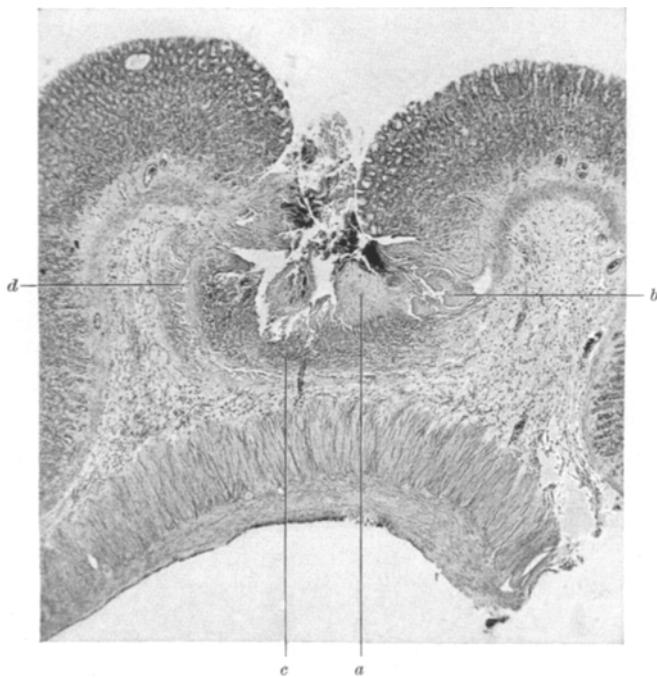


Abb. 14. Älteres, flaschenförmiges Geschwür des Drüsenganges. Der Geschwürsgrund wird von teilweise hämorrhagisch infiltrierten Nekrosemassen (a) bedeckt, in denen umfangliche Thromben (b) auffallen. An die Nekroseschicht schließt sich ein breiter Leukocytenwall (c) und eine ausgedehnte fibrinoide Verschorfungszone (d) an. Die Schleimhaut des Geschwürsrandes ist eingerollt und teilweise darmepithelialtig umgewandelt. (Ratte, 6,0 mg Histamin — 10,0 mg Antistin/100 g; am 6. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 32,5:1.)

### *III. Veränderungen im Duodenum der Ratte.*

Wenn bei den Versuchstieren schwerere Veränderungen des Hauptmagens vorlagen, waren fast regelmäßig auch Läsionen im Duodenum nachweisbar, die allerdings weder hinsichtlich ihrer Schwere noch ihrer Ausdehnung mit denen des Magens vergleichbar waren. Ulcerationen ließen sich in keinem Fall feststellen. Wie wir wissen, werden solche Läsionen erst erzielt, wenn die Tiere dauernd unter Histaminwirkung gestellt werden, z. B. bei Applikation von Histamin in Bienenwachs.

Das Zottenstroma ist bei den betreffenden Tieren verbreitert und relativ dicht mit kleinen Rundzellen und eosinophilen Leukocyten infiltriert. Die Zottenenden sind vielfach von Epithel entblößt und zum Teil nekrotisch.

*IV. Veränderungen anderer Organe.*

Neben Magen und Zwölffingerdarm wurden bei allen Ratten auch Leber, Niere und Nebenniere sowie zum Teil auch Lunge, Herz und

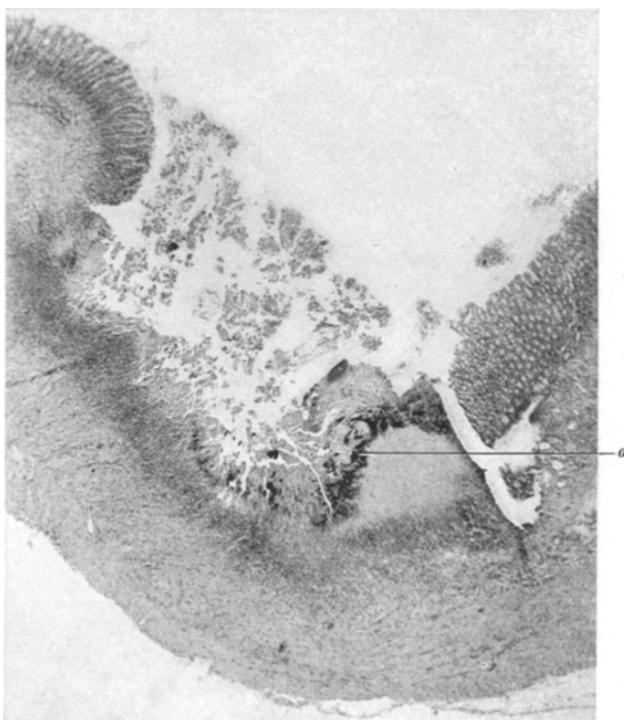


Abb. 15. Muldenförmiges Geschwür des Drüsenmagens. An einem Rande besteht noch eine breite Auflagerung nekrotischer Massen (a), in denen sich dichte Pilz- und Bakterienhaufen finden. (Ratte, 0,6 mg Histamin -- 10,0 mg Antistin/100 g; am 3. Versuchstag eingegangen. Hämatoxylin-Eosin, 32,5:1.)

Ovarien oder Hoden histologisch untersucht. In diesen Organen konnten keine Veränderungen gefunden werden, die nach Art oder Regelmäßigkeit ihres Auftretens den Schluß erlaubt hätten, daß sie durch die jeweilige Versuchsanordnung hervorgerufen worden wären. Insbesondere ist es bei keinem Versuchstier möglich gewesen, eine „seröse Entzündung“ der Leber zu beobachten, wie sie EPPINGER und LEUCHTENBERGER<sup>9</sup> beim Hund beschrieben haben. Dies war jedoch auch gar nicht zu erwarten, da die Ratte gegenüber Histamin sehr resistent ist und die von uns verwendeten Dosen relativ niedrig waren. Sie bleiben weit hinter

der tödlichen Dosis zurück, die bei der Ratte mit 170—500 mg je Kilogramm Körpergewicht angegeben wird (GUGGENHEIM<sup>19</sup>). Demgemäß waren bei unseren Versuchstieren auch niemals Schockzustände irgendwelcher Art nach Histamin zu beobachten.

#### *V. Die Pathogenese der Magenveränderungen bei der Ratte.*

Als erster hat ROKITANSKY die Ansicht vertreten, daß Magengeschwüre aus einer roten Erweichung der Magenschleimhaut hervorgehen. Ihm hat sich VIRCHOW angeschlossen, der die hämorrhagischen Infarkte auf arterielle, vor allem durch Thrombose und Embolie bedingte Zirkulationsstörungen zurückführte und damit der Begründer der *Gefäßtheorie* wurde. Unter Anerkennung dieser ätiologischen Momente haben v. BERGMANN und RÖSSELE, gestützt auf experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen, auf die *neurogenen Entstehung* von Magengeschwüren aufmerksam gemacht. Sie lenkten dabei die Aufmerksamkeit auf die bei vielen Ulcusträgern offensichtliche neurovegetative Dysfunktion hin und machten bei diesen Personen lokale Spasmen für die Entstehung der Schleimhautinfarkte verantwortlich. Auch HAUSER führte in seinem Handbuchbeitrag das typische *Ulcus simplex* unter allen Umständen auf einen tiefgreifenden Schleimhautinfarkt zurück und erkannte für sein Zustandekommen sowohl die Gefäß- als auch die neurogen-spastische Theorie als gleichberechtigt an.

Davon abweichend vertrat ASCHOFF und seine Schule die Auffassung, daß allein der Magensaft für die tiefgreifenden Zerstörungen der Magenschleimhaut verantwortlich zu machen wäre und die Geschwürsbildung ausschließlich durch seine Ätzwirkung in Verbindung mit mechanisch-funktionellen Faktoren erklärt werden könne. Hämorrhagischen Infarkten wurde nur zum Teil die Rolle zuerkannt, in bestimmten Fällen die Schleimhaut „aufzubrechen“. Nach BÜCHNER<sup>8</sup> ist aber auch dieser Vorgang ein Werk des Magensaftes.

MERKEL<sup>11</sup> konnte in seinen außerordentlich instruktiven Versuchen am Meerschweinchenmagen nachweisen, daß unter Histamin der Geschwürsbildung eine lokale Zirkulationsstörung mit nachfolgender hämorrhagischer Infarzierung vorausgeht, dem Magensaft also keine primäre Bedeutung bei der Ulcusentwicklung zukommt.

Bei unseren Untersuchungen am Rattenmagen kommen wir im wesentlichen zu gleichartigen Ergebnissen. Vor allem im *Drüsennmagen*, der denselben Aufbau wie der Meerschweinchenmagen aufweist, zeigen die Läsionen eine weitgehende Übereinstimmung mit denjenigen, die MERKEL für das Meerschweinchen beschrieben und abgebildet hat. In ihrer Gesamtheit ergaben uns die zahlreichen und häufigen Veränderungen ein anschauliches Bild über die Entstehung und Entwicklung des Hauptmagengeschwürs bei der Ratte.

Als leichteste und wahrscheinlich ursprünglichste Veränderung findet sich eine umschriebene Hyperämie oberflächlicher, zwischen den Drüsenschläuchen liegender Capillaren (Leistenspitzenkapillaren) mit stellenweiser hyaliner Thrombenbildung (Abb. 11). Erstreckt sich die Durchblutungsstörung auch auf größere, in der Propria oder Submucosa gelegene Gefäße, sind zumeist die Zeichen der Prästase — kontrahierte Arterien und maximal erweiterte Capillaren und Venen — verbunden

mit einem Ödem der Mucosa und Submucosa zu beobachten. Im zugehörigen Schleimhautabschnitt bewirkt die gestörte Zirkulation eine Degeneration und Nekrose des Schleimhautepithels und ermöglicht so dem Magensaft, einerseits das Epithel anzugreifen, anderseits auch in die tieferen Schichten einzudringen.

Wenn die Durchblutungsstörung längere Zeit anhält oder in völlige Stase übergeht, kommt es zur Infarzierung und zumeist zur hämorragischen Infiltration des betroffenen Schleimhautbezirkes (Abb. 9, 10 und 12), wobei innerhalb des Infarktes häufig umfangliche Thromben auf die vorher bestandene Blutfülle und mächtige Erweiterung der Schleimhautcapillaren hinweisen. Am Grunde der hämorragischen Nekrosen finden sich nur zum Teil größere thrombosierte Gefäße, so daß angenommen werden muß, daß nicht unbedingt der Infarzierung eine Thrombose vorangehen muß, sondern daß bereits die Verlangsamung des Blutstromes allein den Infarkt auslösen kann (RICKER) und damit die Thrombosierung in manchen Fällen nur eine sekundäre Folge der Einwirkung des Magensaftes oder des Gewebsuntergangs darstellt.

Über das Zustandekommen der Blutung in den Infarkt läßt der histologische Befund verschiedene Deutungen zu: Die Blutung könnte über die kollateralen Arterien aus den benachbarten Capillarbezirken erfolgen, wie dies vor allem RECKLINGHAUSEN angenommen hat. Nach den Untersuchungen RICKERS und seiner Schüler entstehen derartige Blutungen besonders dann, wenn es bei Fortdauer der Vasodilatation im capillären und venösen Stromgebiet zum Erlöschen der Vasoconstriction in den vorgeschalteten Arteriolen kommt, wodurch eine neuerliche Durchströmung des geschädigten Gefäßgebietes bewirkt wird. Eine ähnliche Ansicht vertritt HART, nur ist er der Meinung, daß der Blutung eine durch Gefäßkrampf bewirkte ischämische Schleimhautnekrose vorangehe.

Vielfach dürfte es sich auch um reine Diapedesisblutungen aus den infolge der Prästase oder Stase wandgeschädigten Gefäßen handeln (Abb. 2). Als weitere Möglichkeit wäre noch in Betracht zu ziehen, daß eine gleichmäßig angreifende Schädlichkeit, wie z. B. der Magensaft, früher in den Capillaren und Venen als in den dickwandigen Arterien zur Thrombose führen muß, was ebenfalls durch Verlegung des abführenden Schenkels bei noch offenem zuführenden Schenkel zur Drucksteigerung und zur Diapedesisblutung Anlaß geben könnte.

Je nach dem Sitz der Durchblutungsstörung beschränkt sich der Infarkt nur auf die Schleimhaut und es entsteht eine Erosion oder er zerstört auch tieferliegende Schichten der Magenwand und hat damit die Bildung eines akuten Ulcus zur Folge.

BÜCHNER nimmt dagegen an, daß das akute Geschwür durch schichtweise Verschorfung unter heftiger akuter Entzündung entstehe. Für diese Auffassung ergeben unsere Untersuchungen keine Bestätigung. So konnten wir ausgedehnte und sehr tiefgreifende Schleimhautnekrosen finden, bei denen eine leukocytäre Reaktion noch vermißt wurde. Während derartige Befunde nach der ASCHOFF-BÜCHNERSchen Theorie kaum gedeutet werden können, sind diese ohne weiteres zu erklären, wenn die zugrunde liegende Veränderung als frischer Infarkt aufgefaßt wird. Die fibrinoide Verschorfung, die sich auch am Grunde derartiger frischer, tiefer Nekrosen findet, muß hingegen auf die Wirkung des offenbar rasch in den Nekrosebezirk eindringenden Magensaftes zurückgeführt werden (Abb. 12). Was die Form dieser tiefen Infarkte anlangt, besteht der Eindruck, daß sie im wesentlichen bereits die Gestalt des Ulcus vorwegnehmen (Abb. 12 und 13), wie dies besonders HAUSER hervorgehoben hat. Die wichtige Rolle des Magensaftes scheint dagegen in der Abdauung der Nekrosemassen und in der Ätzwirkung zu liegen, die er auf das angrenzende lebende Gewebe des Geschwürsgrundes und der Geschwürsränder entfaltet. Auf dieser Wirkung scheinen die weitere Ausgestaltung der seitlichen Geschwürsparten und das Tiefergreifen bereits bestehender Geschwüre zu beruhen, wofür die breiten Zonen fibrinoider Verschorfung am Grunde und an den Seitenwänden der Ulcera Zeugnis ablegen (Abb. 14).

Auch in den von uns erzeugten Geschwüren waren die Nekrosemassen des Ulcusgrundes zum Teil von Pilz- und Bakterienhaufen durchsetzt (Abb. 15). Ein Eindringen der Parasiten in lebendes Gewebe konnten wir ebenso wie BÜCHNER<sup>8</sup> nicht beobachten, ein Befund, der eindeutig für eine sekundäre Besiedlung der abgestorbenen Gewebsanteile spricht.

Auch die *diffusen, vorwiegend epithelialen Schleimhautnekrosen* scheinen auf eine durch ein Ödem tieferer Magenwandabschnitte verursachte, mangelhafte Durchblutung zurückzuführen zu sein. Die dadurch bewirkte Ernährungsstörung wirkt sich naturgemäß auf die oberflächlichen Schleimhautschichten und hier wieder besonders auf die Kuppen der Schleimhautfalten aus. Bei diesen Veränderungen wird die Nekrose — im Gegensatz zu den lokalen Läsionen der Drüsenmagenschleimhaut — durch den Magensaft herbeigeführt, der das nun in seiner Vitalität geschädigte Schleimhautepithel anzugreifen imstande ist. Hier scheint es uns vor allem berechtigt zu sein, den von BÜCHNER geprägten Begriff der Korrelationsstörung zwischen Magensaft und Magenwand anzuwenden, wobei jedoch das Primäre nicht die Überwertigkeit des Magensaftes, sondern die herabgesetzte Widerstandskraft der Schleimhaut wäre. Einen Hinweis für die Richtigkeit unserer Annahme sehen wir in der Tatsache, daß gleichartige Veränderungen wie bei der diffusen,

vorwiegend epithelialen Schleimhautnekrose auch postmortal gefunden werden können, wo prinzipiell gleiche Verhältnisse — eine Zerstörung der durch die Aufhebung der Zirkulation schutzlos gewordenen Schleimhaut — vorliegen. Hier fehlt natürlich das begleitende Ödem der tieferen Schleimhautschichten.

Im *Vormagen* macht die Andersartigkeit des anatomischen Aufbaues eine Deutung der histologischen Befunde schwieriger. BÜCHNER und Mitarbeiter<sup>8</sup> und nach ihnen BÜRKLE DE LE CAMP haben, wie erwähnt, die nach Histamingaben im Rattenvormagen auftretenden Schleimhautveränderungen als Folge einer Korrelationsstörung zwischen Magensaft und Magenwand erklärt. Sie waren der Ansicht, daß die vermehrte sezernierte Salzsäure infolge des gleichzeitigen Hungerns nicht abgepuffert werden könne und dadurch instand gesetzt würde, die Magenschleimhaut direkt anzugreifen. Das Befallensein des Vormagens erklären sie mit der Lokalisationsregel, die besagt, daß der Magensaft nicht in seiner Bildungszone, sondern in seinem Wirkungsbereich die Schleimhautschädigungen hervorruft. So einleuchtend diese Schlußfolgerungen auch sein mögen, so ist es doch mit ihrer Hilfe nicht möglich, bestimmte Vormagenveränderungen sowie gewisse Eigenschaften der häufigsten Vormagenläsion, der Erosion, zu erklären.

Bei den oberflächlichsten Veränderungen der Vormagenschleimhaut, die nur bis in das Stratum spinosum des Vormageneipithels reichen und die tieferen Epithelschichten völlig unverändert lassen, findet sich bereits ein erhebliches Ödem der Submucosa, was unverständlich ist, wenn man diese Läsionen als Ausdruck einer von der Magenhöhle aus angreifenden Schädigung annimmt. Auch die häufige flaschenförmige Gestalt der Vormagenerosionen (Abb. 1) kann mit einer so breit wirkenden Schädlichkeit, wie es der Magensaft ist, nicht gedeutet werden. Ebenso müßte sich bei der umschriebenen ödematösen Auflockerung des Vormageneipithels eine Verätzung und Nekrose der auseinander gedrängten Epithelzellen finden, wenn diese Veränderung durch das Eindringen des Magensaftes bewirkt würde. Tatsächlich sind derartige Schädigungen aber erst zu beobachten, wenn die oberflächliche Hornschicht einreißt und das Plattenepithel schollig zerfällt, wodurch der Salzsäure Zutritt zu den Zellen gewährt wird (Abb. 6). Ferner kann auch das Auftreten parakeratotischer Hornschwielen, deren Bildung von tieferen Epithellagen ihren Ausgang nimmt, kaum auf die von außen kommende Einwirkung des Magensaftes zurückgeführt werden (Abb. 7). Einen eindeutigen Gegenbeweis gegen die BÜCHNERSchen Anschauungen stellen schließlich die herdförmigen tiefen Nekrosen der Vormagenschleimhaut dar, die allseits von einer breiten, vollkommen intakten Epithelschicht überdeckt werden (Abb. 5).

Bei der Besprechung der Veränderungen des Drüsenmagens der Ratte wurde hervorgehoben, daß sich diese unschwer auf Durchblutungsstörungen zurückführen lassen. Wenn man im Betracht zieht, daß trotz der morphologischen Verschiedenheiten Vor- und Drüsenmagen ein untrennbares Ganzes darstellen, erscheint die Annahme wenig wahrscheinlich, daß die Pathogenese der Vormagenläsionen eine andersartige als diejenige der Veränderungen des Drüsenmagens ist.

Im folgenden soll zu zeigen versucht werden, daß auch die Veränderungen des Rattenvormagens eine gemeinsame und einfache Erklärung

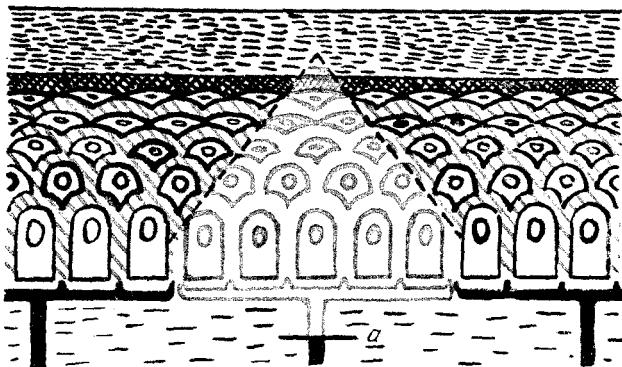


Abb. 16. Schema eines Vormageninfarktes. Die zuführende Arterie ist bei  $\alpha$  unterbrochen. Die direkt von diesem Gefäß versorgte Basalzellschicht verfällt in ganzer Ausdehnung der Nekrose, während die Randpartien der oberflächlichen Epithellagen in zunehmendem Maße von der Interstitialflüssigkeit mitversorgt werden, die aus den benachbarten ungestörten Gefäßgebieten aufsteigt (schwach schraffierte Zwischenräume). Der Vormageninfarkt muß deshalb im Prinzip die Gestalt eines Kegels annehmen, der mit seiner Basis auf der Propria ruht.

finden, wenn man sie auf Durchblutungsstörungen zurückführt und dabei den Aufbau der Schleimhaut berücksichtigt.

Wie bereits erwähnt, wird der Rattenvormagen von einem mehrschichtigen, verhornten Plattenepithel ausgekleidet. Nur die Basalzellschicht wird direkt von einem, aus den Gefäßen der Propria gespeisten Capillarnetz ernährt, während der Stoffaustausch der Zellagen des Stratum spinosum und granulosum auf dem Wege der Interstitialflüssigkeit erfolgt, die aus der Propria in die interepithelialen Saftspalten aufsteigt.

Daraus ergibt sich, daß umschriebene Durchblutungsstörungen in der Propria oder Submucosa des Vormagens in breitester Ausdehnung die direkt von diesem Gefäßbezirk abhängige Basalzellschicht schädigen müssen. Die folgenden Zellagen werden hingegen in zunehmendem Maße an ihren Randpartien von der Interstitialflüssigkeit der benachbarten, ungestörten Gefäßgebiete mitversorgt (Abb. 16). Auf Grund der geschilderten Ernährungsverhältnisse ist zu erwarten, daß der Infarkt der Vormagenschleimhaut im Prinzip die Gestalt eines Kegels besitzen muß,

dessen Grundfläche umgekehrt wie bei dem Magenschleimhautinfarkt des Drüsenmagens gegen die Propria gewendet ist. Tatsächlich zeigen frische Erosionen des Vormagens häufig diese Form (Abb. 4). Ebenso läßt sich auch der gewöhnlich flaschenförmige Bau älterer Erosionen von der ursprünglichen Kegelform ableiten. Bei tiefliegenden Infarkten ist es vorstellbar, daß der interzelluläre Saftstrom aus den Nachbargebieten manchmal genügen kann, die oberflächlichen Epithellagen vor der Nekrose zu bewahren. Abb. 5 stellt einen derartigen Infarkt dar. Wie aus diesen Erörterungen hervorgeht, gestattet es die Gestalt der Vormagengläsion ohne weiteres, sie von einem Infarkt abzuleiten. Darüber hinaus ist es uns bei einzelnen Versuchstieren gelungen, die schweren Zirkulationsstörungen, die die Infarktbildung bewirkt hatten, histologisch nachzuweisen (Abb. 2 und 3).

Nach der ASCHOFF-BÜCHNERSchen Theorie der schichtweisen Verschorfung ist die Erosion eine Vorstufe des Ulcus. Wäre dies richtig, müßte erwartet werden, daß sich bei einer fortgesetzten Magenschädigung, wie sie durch unsere Versuchsbedingungen geschaffen wurde, häufig Bilder eines fließenden Überganges zwischen Erosion und Ulcus finden müßten. Tatsächlich konnten wir niemals Veränderungen beobachten, die auf ein allmähliches Tiefergreifen der Vormagenerosion hingewiesen hätten. Die Erosionen zeigten im Gegenteil, soweit sie innerhalb des Epithels lagen, sehr früh schon eine scharfe Trennung gegenüber der unveränderten Umgebung, da sich diese durch wenige Lagen platter, verhornter Zellen von den Nekrosebezirken abgrenzt. Nach Abstoßung der Nekrosemassen konnten wir häufig gereinigte Erosionen mit reizlosem, von den erwähnten parakeratotischen Hornzellen gebildetem Grund feststellen, die keinen Anhaltspunkt für ein Fortschreiten des Prozesses erkennen ließen.

Nimmt man dagegen ebenso wie im Drüsenmagen auch im Vormagen eine Durchblutungsstörung als Urheberin der Wandveränderungen an, wird der Bau der Vormagenerosionen ohne weiteres verständlich, wie auch das stets gleichzeitig anzutreffende schwere Ödem. Flächenhafte Erosionen können auf ausgedehntere Durchblutungsstörungen zurückgeführt werden, während echte Ulcera als Folge tiefer Infarkte eine befriedigende Erklärung finden.

Einer besonderen Berücksichtigung bedürfen in diesem Zusammenhang noch die selteneren Veränderungen der Vormagenschleimhaut: Die *umschriebene ödematöse Auflockerung* könnte auf eine allgemeine Zirkulations- und Permeabilitätsstörung der Vormagenschleimhaut zurückgeführt werden, welche die mächtige ödematöse Durchtränkung der Propria, Muscularis mucosae und Submucosa zur Folge haben. Vielleicht durch einen höheren Grad der Störung in bestimmten Schleimhautabschnitten kommt es dort zu einer umschriebenen Schädigung des

Epithels. Diese Schädigung ist aber nicht so schwer, daß — wie bei einer typischen Erosion — eine Nekrose des Epithels resultiert, sondern es erfolgt eine blasige Epitheldegeneration, die es gleichzeitig der Ödemflüssigkeit möglich macht, vermehrt in die Intercellularspalten einzudringen und dadurch das Epithel zu dissoziieren. Erst nach Einreißen der Hornschicht erhält der Magensaft Zutritt in den geschädigten Bezirk und verursacht die Verätzung der schollig zerfallenden Epithelverbände (Abb. 6).

Auch die *parakeratotischen Schwiele* könnten unmittelbar durch eine Zirkulationsstörung und die damit verbundene mangelhafte Ernährung des Epithels verursacht werden, zumal das Vormagenepithel offenbar leicht bei schädigenden Reizen irgendwelcher Art mit atypischer Verhornung reagiert, so z. B. regelmäßig an den Rändern der Erosionen. Die parakeratotische Schwiele scheint dabei der leichteste Grad der Schleimhautschädigung bei Durchblutungsstörung zu sein. Es kann mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß das schwere Ödem, welches sich auch bei dieser Veränderung stets finden läßt, die Ernährung des Epithels erschwert, was aber noch nicht zu einer histologisch manifesten Schleimhautveränderung führen muß. Es wäre denkbar, daß es ähnlich wie bei der ödematösen Auflockerung an Orten stärkerer Durchblutungsstörung zu einer Reizung des Epithels kommt, welche die Verhorngungsanomalie hervorruft. Die parakeratotischen Schwiele stellen ein Punctum minoris resistentiae der Vormagenauskleidung dar, das leicht vom Magensaft angegriffen wird, der Nekrose verfällt und damit zur Bildung oberflächlicher Substanzdefekte führt (Abb. 7).

#### *VI. Die Wirkung von Histamin und Antistin auf die Magenveränderungen der Ratte.*

Wenn im folgenden unsere Versuchsergebnisse im Hinblick auf die Wirkung von Histamin, Antistin sowie gleichzeitige Anwendung von beiden Medikamenten auf den Rattenmagen untersucht werden sollen, muß vor allem darauf hingewiesen werden, daß histologisch völlig gleichartige Veränderungen bei den Kontrolltieren erzeugt werden konnten, die mit den Versuchstieren nur die Hungertage mitmachten. Es bestanden lediglich Unterschiede bezüglich Schwere und Ausdehnung der Veränderungen.

So konnten wir bei 14,3% der Kontrolltiere Veränderungen des Vormagens und bei 23,8% solche des Hauptmagens beobachten. Allerdings waren diese Läsionen leichter und ihrer Zahl nach geringer wie bei den zusätzlich medikamentös behandelten Versuchstieren. Es gelang uns in keinem Fall, durch Hungern allein echte Ulcera hervorzurufen (Tabelle 1). In gleicher Weise fanden auch BÜCHNER und Mitarbeiter<sup>8</sup> in 6—40% der Kontrollratten Vormagenläsionen und MERKEL konnte beim narkotisierten, 12 Std hungernden Meerschweinchen nur durch die operative Vorlagerung des Magens gleichartige, wenn auch nicht so schwere Veränderungen wie nach Histamin beobachten.

Die allein durch *Hungern* ausgelösten Magenläsionen erfordern vor allem eine Erklärung, wenn die Histamin-Antistinwirkung unserem Verständnis nähergebracht werden soll. Die histologischen Untersuchungsergebnisse lassen darüber keinen Zweifel, daß den Veränderungen nach Hunger ebenso wie denen nach Histamin und Antistin Durchblutungsstörungen zugrunde liegen. Dies spricht für die Richtigkeit der bereits von BÜCHNER geäußerten Ansicht, daß durch Histamin — und wahrscheinlich auch durch Antistin — nur Vorgänge verstärkt werden, die durch das Hungern allein ausgelöst werden können. Für die Bedeutung des Hungerns spricht auch die Tatsache, daß es kaum möglich ist, an fortlaufend gefütterten Ratten auch mit hohen Histamindosen Magenläsionen hervorzurufen.

Am einfachsten könnte unseres Erachtens das Zustandekommen reiner Hungerveränderungen auf Grund lokaler arterieller Spasmen erklärt werden.

HAUSER nimmt an, daß solche reflektorisch durch Einwirkung des ungepufferten Magensaftes auf die Magenwand ausgelöst werden können. Beseitigung der Acidität müßte dann die Ulcusbildung verhindern können. WOLF und WOLFF<sup>13</sup> brachten auf die Magenschleimhaut ihrer Versuchsperson Tom 1 n-Salzsäure. Es entstand mit dem Magenschleim eine fest an der Wand haftende Fällung, die die Magenwand gegen den Angriff der Säure schützte. Erst wenn der gebildete Schleimniederschlag dauernd entfernt wurde, kam es zu einer Schädigung der Magenwand. NEUMAYR, RIEFLER und SCHMID<sup>15</sup> stellen in ihrer Magenschleimtheorie, auf die später noch zurückzukommen sein wird, diesen überhaupt in das Zentrum der Ulcusgenese, da sie glauben, zeigen zu können, daß der Magenschleim von Ulcuskranken nicht imstande sei, H-Substanzen und Pepsin zu binden und letzteres an seiner Wirkung zu hindern. Gegen diese Ansichten läßt sich jedoch eine Reihe wichtiger Einwände machen. Vor allem konnte MERKEL<sup>11</sup> in seinen Versuchen zeigen, daß die Durchblutungsstörung trotz Neutralisation der Magensäure auftritt und nur die sekundären Epithelveränderungen ausbleiben. Bei den erwähnten Versuchen von WOLF und WOLFF<sup>13</sup> wurde der entstandene Schleimniederschlag mechanisch entfernt. Es ist daher völlig ungeklärt, wieweit neben der Salzsäurewirkung auch die mechanische Irritation und die damit verbundene Zirkulationsstörung für die Wandbeschädigung verantwortlich sind. Demnach erscheint auch bei Berücksichtigung dieser Arbeiten die Bedeutung der Magensäure für die Entstehung der Gefäßspasmen keineswegs erwiesen.

Die sogenannten Hungerspasmen der glatten Muskulatur, bei denen es sich nach WEITZ und VOLLERS in Wirklichkeit um Tonussteigerungen handeln soll, dürften nicht als Ursache der Durchblutungsstörung in Frage kommen, da MERKEL bei seinen Tieren keine erhöhte oder gar krampfartige Peristaltik sowie wesentliche Tonuszunahme der Muskulatur feststellen konnte. Im übrigen treten Durchblutungsstörungen auch nach hinreichender Atropinisierung der Versuchstiere auf.

Für den Menschen wäre es durchaus nicht von der Hand zu weisen, daß der unlustbetonte Zustand des Hungerns zu einer gestörten Gefäßinnervation und so zu Gefäßspasmen führen könne. Darüber hinaus scheint es uns nicht völlig abwegig, für diese primitiv-vitalen Vorgänge ein ähnliches Verhalten bei der Ratte anzunehmen. Wenn auch die Erklärung dieser Vorgänge im einzelnen noch schwierig ist, so scheint

doch als gesichert angenommen werden zu können, daß im Hunger Durchblutungsstörungen des Magens mit allen ihren Folgen auftreten können.

Berücksichtigt man die Bedeutung des Hungerns für die Entstehung des Ulcus, so wird auch die große Bedeutung der Zweistundendiät für die Therapie des menschlichen Ulcus klar. Es wird so einerseits durch Vermeidung des Hungergefühls die Entstehung der Gefäßspasmen verhindert, anderseits infolge Abbindung der Säure und des Pepsins durch die zugeführten Nahrungsmittel die Andauung der geschädigten Schleimhaut verhindert.

Die Hauptwirkung des *Histamins* besteht in einer direkten Erregung der glatten Muskulatur. Bezüglich des Magens äußert sich dies in einer Steigerung der Peristaltik und Zunahme des Tonus der glatten Muskulatur (DALE und LAIDLAW) und bei den Nagetieren im besonderen in einer Verengung der Arteriolen des Splanchnicusgebietes (CUSHNY). ROULET<sup>14</sup> konnte beim Meerschweinchen nach Histamin einen Spasmus der Arteriolen und eine Lähmung der dahintergelegenen Strombahn, insbesondere der Capillaren, beobachten. Nach EPPINGER führt das Histamin zu einer Permeabilitätsstörung mit Austritt von eiweißhaltiger Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem. Außerdem bewirkt das Histamin eine direkte sekretorische Erregung der Drüsenzellen des Magens (DALE und LAIDLAW).

Nach Histamininjektionen war es uns bei unseren Versuchstieren möglich, in einem ungefähr doppelt so hohen Prozentsatz der Tiere Veränderungen im Vormagen und Hauptmagen zu erzeugen, wie nach intermittierendem Hungern allein. Dabei waren die Läsionen bedeutend schwerer und ausgedehnter als bei den Kontrolltieren. Es fanden sich außerdem bei 2 Ratten echte Ulcera des Vormagens und bei einer ein Ulcus im Drüsenmagen (Tabelle 1). Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von BÜCHNER<sup>8</sup> und den übrigen Untersuchern<sup>9, 10, 11, 14</sup> überein.

Zieht man die pharmakologische Wirkung des Histamins in Betracht, so ist diese sehr wohl imstande, Durchblutungsstörungen, die durch ledigliches Hungern hervorgerufen werden, zu verstärken. Dies kann durch direkte kontraktorische Reizung der Arteriolen und Lähmung der Capillaren geschehen, wie dies nach Histamin bei den Nagetieren im Splanchnicusgebiet nachgewiesen wurde. Ferner wird durch die leichtere Ödembildung die Sauerstoffversorgung des Gewebes gehindert und auch durch den Ödemdruck die Durchblutung gestört. Bei hohen Histamindosen muß außerdem noch die anämisierende Wirkung lokaler Muskelspasmen in Betracht gezogen werden, doch dürfte diese für unsere Versuche nicht in Frage kommen. Neben diesen Wirkungen erhöht das Histamin die Säureproduktion und fördert hiwdurch eventuell die reflektorische Erregung von Gefäßspasmen von der Magenoberfläche aus. Außerdem wird die bereits geschädigte Schleimhaut durch den hyperaciden Magensaft leichter verdaut. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung konnte MERKEL die Entwicklung von Durchblutungsstörungen nach Histamin am vorgelagerten Magen beobachten, und

zwar in einem ungleich stärkeren Maße, wie dies nach Vorlagerung allein der Fall war.

In den Tierserien, die mit *Antistin allein* behandelt worden waren, machten wir die bemerkenswerte Beobachtung, daß die Zahl der Magenläsionen sich in derselben Höhe hielt wie unter Histamin allein (Tabelle I).

Es ist diese Beobachtung in guter Übereinstimmung mit den Angaben von DEUTSCH<sup>1</sup>, der nicht nur keinen Einfluß von Antistin auf die Hyperacidität durch Histamin fand, sondern oft bei Normaciden und auch in einzelnen Fällen von langdauernden Anaciditäten unter Antistin allein eine Steigerung der Acidität erzielen konnte. Auch DORAN<sup>3</sup> fand nach 150—300 mg Benadryl per os eine gesteigerte Acidität beim Menschen, EMMELIN<sup>5</sup> bei der Katze.

Da Antistin nicht nur die Acidität nicht beeinflußt, sondern auch zur Bildung von Läsionen der Magenwand Anlaß gibt, muß wohl angenommen werden, daß es selbst die Durchblutung beeinflußt. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht die Beobachtung, daß es bei der akuten Antistinvergiftung zu einer mächtigen Hyperämie und Stase im Gefäßsystem der abdominalen Organe kommt. Außerdem kann man wohl annehmen, daß es nach Gabe von Antistin zu einer reaktiven Histaminausschüttung im Organismus kommt, die sich zwar im allgemeinen nicht auswirkt, wohl aber die Aciditätssteigerung im Magen verursachen kann.

Bei den Tieren, die *Antistin und Histamin* erhielten, fanden wir die höchste Läsionsquote, wie dies auch PASTEUR VALLERY-RADOT<sup>6</sup>, HALPERN und MARTIN<sup>12</sup> sowie ROULET<sup>14</sup> zeigen konnten. Hier waren die Läsionen im Hauptmagen 3mal so häufig wie bei den Kontrolltieren und waren am schwersten und ausgedehntesten, wobei auch die echten Geschwüre eine deutliche Zunahme zeigten.

Eine sichere Abhängigkeit von der Dosierung konnte nicht gefunden werden, wenn man auch den Eindruck hat, daß höhere Dosen zu schwereren Schädigungen führen (Tabelle 2). Die verwendeten Dosen betrugen je 100 g Körpergewicht bei Histamin 0,06, 0,09, 0,3 und 0,6 mg, bei Antistin 0,03, 0,5, 1,0, 5,0 und 10,0 mg und bei Histamin-Antistin 0,06/0,03, 0,06/0,5, 0,06/1,0, 0,06/10,0, 0,09/0,5, 0,3/5,0, 0,6/10,0 und 6,0/10,0 mg. Bei den hohen Antistindosen hatten wir den Eindruck, daß diese den frühzeitigen Tod der Tiere dieser Serien verursacht haben.

Wie schon betont, konnten wir bezüglich der Art der Magenveränderungen, wenn man vom Fehlen echter Ulcera bei den Kontrolltieren absieht, in den verschiedenen Tiergruppen keinen wesentlichen Unterschied erkennen. Nach den Untersuchungen EPPINGERS hatten wir erwartet, nach Histamin allein ein stärkeres Ödem der Magenwand zu beobachten. Diese Annahme hat sich nicht bewahrheitet, ebenso war auch bezüglich der eosinophilen Infiltration das Verhalten unter den verschiedenen Versuchsbedingungen durchaus gleichsinnig.

Im übrigen war auch bei unseren Versuchstieren eine auffällige Diskrepanz ihrer Empfindlichkeit festzustellen, wie dies schon von BÜCHNER<sup>8</sup> hervorgehoben wurde. So konnten wir z. B. bei 2 im März und September 1947 angestellten Versuchsserien mit zusammen 35 Tieren bei 33 Tieren, das ist bei 94%, schwere Magenveränderungen erzielen, während sich bei ungefähr gleicher Dosierung und gleicher Versuchsanordnung in 3 im April, September und Oktober 1948 durchgeführten Serien mit zusammen 50 Ratten nur 6mal, das ist in 12%, Magenveränderungen fanden. Würden diese 3 letzteren, im wesentlichen negativen Serien in Tabelle I keine Berücksichtigung finden, würde sich der Prozentsatz der erzielten Magenveränderungen noch ungefähr um die Hälfte erhöhen.

Unsere an Ratten gewonnenen Ergebnisse haben wir an 9 Meerschweinchen nachgeprüft. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei den Ratten. Je 3 Meerschweinchen erhielten 0,06 mg Histamin bzw. 1,0 mg Antistin oder 0,06 mg Histamin und 1,0 mg Antistin auf 100 g Körpergewicht injiziert.

Bei 1 mit Histamin und bei 2 mit Antistin sowie bei allen 3 mit Histamin-Antistin behandelten Tieren traten zahlreiche Magenschleimhauterosionen auf, die zu schweren Blutungen führten. Außerdem fanden sich bei einem Meerschweinchen, das Histamin und Antistin erhalten hatte, 3 tiefe akute Ulcera, von denen 1 in die freie Bauchhöhle perforiert war.

Die Zahl der verwendeten Meerschweinchen ist zu klein, um aus den Ergebnissen weitergehende Schlüsse zu ziehen. Es ist jedoch bemerkenswert, daß es auch bei diesen Versuchstieren sowohl nach Histamin als auch nach Antistin zu Magenveränderungen kam, besonders aber, daß nach Histamin-Antistin alle 3 Tiere Magenveränderungen aufwiesen und in dieser Gruppe zugleich die schwersten Läsionen beobachtet wurden.

#### *VII. Besprechung der Ergebnisse.*

Wie aus den geschilderten Untersuchungen hervorgeht, ist zur Ulcusentstehung sowohl eine Durchblutungsstörung wie die Wirkung des Magensaftes erforderlich. Histamin und Antistin verstärken die durch Hunger allein bei der Ratte bewirkten Veränderungen. Das Antistin ist nicht imstande, die Histaminwirkung auf den Magen zu vermindern. In allen Fällen, in denen eine günstige Wirkung von Antihistaminen berichtet wird, kann diese unschwer auf pharmakologische Nebenwirkungen der angewandten Präparate, wie atropinähnliche, sympathico-lytische oder lokalanästhetische Wirkung zurückgeführt werden. Die bereits erwähnte Theorie von NEUMAYR, RIEFLER und SCHMID<sup>15</sup> räumt dem Magenschleim und hiemit wie BÜCHNER dem Magensaft eine Schlüsselstellung für die Ulcusentstehung ein. Nach Ansicht der erwähnten Untersucher fehlt dem Magenschleim von Ulcuspatienten die Fähigkeit, H-Substanzen und Pepsin zu binden und letzteres an seiner Wirkung zu hindern. Histamin soll normalen Magenschleim in dieser

Richtung verändern, Antistin hingegen die Bindungsfähigkeit wieder erhöhen. Unsere Untersuchungen sprechen wohl eher gegen diese überragende Bedeutung des Magenschleims. Es ist nicht anzunehmen, daß unsere normalen, nur hungernden Ratten eine Verminderung der Schleimaktivität besessen haben sollten. Wäre das aber der Fall, dann hätte wenigstens das Antistin in irgendeiner Dosierung die Pepsinbindungsfähigkeit des Magenschleims so weit aktivieren müssen, daß die Ulcusbildung verhindert worden wäre. Tatsächlich förderte aber Antistin in unseren Versuchen in gleicher Weise die Ulcusbildung wie Histamin. Es erscheint uns demnach gefährlich, aus reinen Modellversuchen auf intravitale Vorgänge schließen zu wollen, wenn auch die schleimhautschützende Wirkung des Magenschleimes, wie aus den Untersuchungen von WOLF und WOLFF<sup>13</sup> hervorgeht, nicht geleugnet werden soll. SCHMID und Mitarbeiter<sup>15</sup> meinen, daß aus dem Verhalten des Magenschleimes für die verschiedenen Stoffe, die zur experimentellen Ulcuserzeugung mit Erfolg verwendet werden können wie Coffein, Atophanyl, Pituitrin und andere, der gemeinsame Gesichtspunkt gefunden werden könnte. Wir glauben, daß dieser schon gefunden ist: die Durchblutungsstörung. So konnten ROTH und IVY<sup>16</sup> für das Coffein nachweisen, daß es neben Steigerung der proteolytischen Wirkung des Magensaftes zu Gefäßerweiterung, Stase, Steigerung der Permeabilität mit Austritt von Blutbestandteilen und dadurch zu einer lokalen Anoxie mit verminderter Zellernährung führt. PLUM<sup>17</sup> konnte mit Hypophysenhinterlappenextrakten Magenulcera erzeugen. CUTTING und Mitarbeiter<sup>18</sup> konnten für diese Extrakte zeigen, daß sie die Magendurchblutung herabsetzen. Darüber hinaus fanden sie jedoch in Untersuchungen an hypophysektomierten Tieren, daß die Hypophyse die Durchblutung des Magens regulieren kann.

Aus diesen Ergebnissen geht die Bedeutung der Durchblutung für die Ulcusgenese eindeutig hervor. Wir glauben, daß es uns in den vorliegenden Untersuchungen gelungen ist zu zeigen, daß auch beim *Histaminulcus*, das seit den Untersuchungen von BÜCHNER als das Musterbeispiel des magensaftbedingten Ulcus gilt, die Durchblutungsstörung die grundlegende Veränderung darstellt, die erst dem Magensaft die Möglichkeit schafft, die Magenwandung anzugreifen. Dies erklärt auch, daß die Ulcusbildung nicht nur bei Hyperacidität, sondern auch bei normalem und hypacidem Magensaft möglich ist, da auch dieser das geschädigte Gewebe anzudauen imstande ist.

#### *Zusammenfassung.*

1. Von 134 Ratten erhielten 35 unter gleichzeitigem 24stündigem Hungern jeden 2. Tag Histamin, 33 Antistin und 40 Histamin und Antistin injiziert. 21 Versuchstiere machten nur die jeweiligen Hungertage mit und dienten als Kontrollen.

2. Bei 55,2% aller Versuchstiere konnten Magenveränderungen beobachtet werden, und zwar in 23% Veränderungen des Vormagens und in einem mehr als doppelt so hohen Prozentsatz (47%) Veränderungen des Drüsenmagens.

3. Im Vormagen fanden sich bei weitem am häufigsten „Schleimhaut“-Erosionen, ferner seltener umschriebene ödematöse Auflockerungen des Vormageneipithels und parakeratotische Hornschwielen. Bei 3 Versuchstieren konnten echte Geschwüre beobachtet werden.

4. Die führende Veränderung des Drüsenmagens war die hämorhagische Erosion, seltener waren anämische Erosionen festzustellen. Bei 10 Ratten konnten erstmalig auch im Drüsenmagen verschiedene Stadien echter Geschwüre nachgewiesen werden. Außerdem war bei einer größeren Anzahl von Versuchstieren bei Anwesenheit lokaler Läsionen gleichzeitig noch eine oberflächliche, diffuse, vorwiegend epitheliale Schleimhautnekrose zu beobachten.

5. Bei den lokalen Veränderungen des Drüsenmagens handelt es sich um Schleimhautinfarkte, von denen oberflächliche die Erosionen und tiefe die akuten Ulcera bedingen. Die Infarkte sind die Folgen schwerer Zirkulationsstörungen. Die oberflächlichen, diffusen, vorwiegend epithelialen Schleimhautnekrosen gehen offenbar auf eine Ernährungsstörung der Schleimhautoberfläche, die durch ein stets gleichzeitig bestehendes schweres Ödem der Submucosa bedingt wird, und auf eine nachfolgende Zerstörung der geschädigten Abschnitte durch den Magensaft zurück.

6. Auch im Vormagen sind die Erosionen und Ulcera Ausdruck einer Durchblutungsstörung und nachfolgender Infarzierung. Die Gestalt der Vormagenerosionen ist jedoch infolge des andersartigen Aufbaues der Vormagenschleimhaut von derjenigen der Drüsenmagenerosionen verschieden. Die umschriebene Auflockerung des Vormageneipithels und die parakeratotische Schwiele könnten sich auf geringgradigere „Schleimhaut“-Schädigungen infolge von Zirkulationsstörungen zurückführen lassen.

7. Die ASCHOFF-BÜCHNERSche Theorie, welche die Geschwürsbildung als schichtweise, mit heftiger Entzündung einhergehende Verschorfung der Magenschleimhaut erklärt, findet in unseren Untersuchungen keine Stütze. Die Rolle des Magensaftes besteht in den von uns beobachteten Veränderungen offenbar in der Abdauung der Infarktnekrosen und in der fibrinoiden Verschorfung der angrenzenden erhalten gebliebenen Abschnitte, wodurch die feinere Gestaltung der Geschwürsform zustande kommt.

8. Nach intermittierendem *Hungern allein* konnten bei unseren Versuchstieren schwere Magenveränderungen, aber keine Ulcera beobachtet werden. Jene werden auf Durchblutungsstörungen infolge von Gefäßspasmen zurückgeführt, die wohl am ehesten durch eine Dysregulation der Gefäßinnervation ausgelöst werden.

9. Das *Histamin* ist vor allem durch seine Fähigkeit, bei Nagetieren Spasmen der Arteriolen im Splanchnicusgebiet mit folgender Erweiterung der Capillaren zu erzeugen, die Permeabilität zu steigern und ferner die Salzsäureproduktion der Magendrüsen zu vermehren, imstande, die schädigende Wirkung, die das Hungern auf den Rattenmagen auslöst, zu verstärken.

10. Durch *Antistin* können die Versuchstiere nicht nur nicht gegen die zusätzliche Histaminschädigung geschützt werden, sondern es erkrankt sogar bei gleichzeitiger Histamin-Antistin-Darreichung eine bedeutend größere Anzahl von Versuchstieren und es kann eine größere Anzahl von schweren Veränderungen beobachtet werden als unter Histamin allein.

11. Nach *Antistindarreichung allein* ist die Erkrankungsziffer und die Schwere der Veränderungen ungefähr ebenso hoch wie nach Histamin. Dies wird auf eine durch das Antistin bedingte Durchblutungsstörung und eine reaktive Histaminausschüttung zurückgeführt.

12. Bei den einzelnen Versuchsserien ergibt sich ein weitgehender Unterschied in der Empfindlichkeit der Ratten.

13. Die an einer kleinen Anzahl von Meerschweinchen durchgeführte Überprüfung der an den Ratten erhobenen Versuchsergebnisse ergibt eine Bestätigung dieser Resultate.

14. Die Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß auch bei den Magenwandläsionen nach Histamin und Antistin die Durchblutungsstörung als die primäre Läsion aufzufassen ist, während dem Magensaft nur eine sekundäre, aber deshalb nicht geringere Bedeutung zukommt.

#### Literatur.

- <sup>1</sup> DEUTSCH, E.: Klin. Med. **2**, 113 (1947). — <sup>2</sup> BOVET et BOVET-NITTI: Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif. Basel: S. Karger 1948. — <sup>3</sup> DORAN: Lancet **1947 I**, 490. — <sup>4</sup> HUNTER and DUNLOP: Quart. J. Med. N. s. **17**, 271 (1948). — <sup>5</sup> EMMELIN und FROST: Acta physiol. scand. (Stockh.) **13**, 75 (1947). — <sup>6</sup> PASTEUR VALLERY-RADOT, HALPERN et MARTIN: Presse méd. **55**, 185 (1947). — <sup>7</sup> ROULET: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 749. — <sup>8</sup> BÜCHNER, SIEBERT u. MOLLOY: Beitr. path. Anat. **81**, 391 (1928). — <sup>9</sup> EPPINGER u. LEUCHTENBERGER: Z. exper. Med. **85**, 598 (1932). — <sup>10</sup> HEINLEIN u. KASTRUP: Z. exper. Med. **102**, 517 (1938). — <sup>11</sup> MERKEL, H.: Beitr. path. Anat. **106**, 223 (1942). — Z. exper. Med. **114**, 432 (1945). — <sup>12</sup> HALPERN et MARTIN: C. r. Soc. Biol. Paris **140**, 830 (1946). — <sup>13</sup> WOLF, St., and H. G. WOLFF: Human gastric function. Oxford press 1944. — <sup>14</sup> ROULET: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 912. — <sup>15</sup> NEUMAYR, A., u. J. SCHMID: Gastroenterologia **74**, 121 (1948/49). — RIEFLER, F., u. J. SCHMID: Gastroenterologia **74**, 134 (1949). — <sup>16</sup> ROTH and IVY: Surg. etc. **17**, 644 (1945). — <sup>17</sup> PLUM: Acta path. scand. (København.) **24**, 602 (1947). — <sup>18</sup> CUTTING, W. C., E. C. DODDS, R. L. NOBLE and P. C. WILLIAMS: Proc. roy. Soc. Lond. B **123**, 39, 49 (1937). — <sup>19</sup> GUGGENHEIM, M.: Die biogenen Amine, S. 382. Basel: S. Karger 1940.