

ARCHIV FÜR KLINISCHE CHIRURGIE

KONGRESSORGAN
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR CHIRURGIE

BEGRÜNDET VON
DR. B. VON LANGENBECK
WEIL. WIRKL. GEH. RAT UND PROFESSOR DER CHIRURGIE

HERAUSGEGEBEN VON

A. BIER BERLIN	F. SAUERBRUCH BERLIN	E. PAYR LEIPZIG
M. KIRSCHNER HEIDELBERG	O. NORDMANN BERLIN	G. MAGNUS MÜNCHEN

REDIGIERT VON

O. NORDMANN

Sonderabdruck aus 202. Band. 3. Heft

Otto Henningsen:
Die Ulcuskrankheit ein Immunitatsproblem?



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH.

1941

Arch.
klin. Chir.

ISBN 978-3-662-27393-7 ISBN 978-3-662-28880-1 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-28880-1

Das „Archiv für klinische Chirurgie“ erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos, in einzeln berechneter Heften, von denen etwa 4 einen Band bilden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von RM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchsthalle RM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht, und zwar bis zum 31. Dezember desjenigen Kalenderjahres, das auf das Jahr des Erscheinens folgt. Hieraus ergibt sich, daß grundsätzlich nur Arbeiten angenommen werden können, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich. Weitere 160 Exemplare werden, falls bei Rücksendung der 1. Korrektur bestellt, gegen eine angemessene Entschädigung geliefert. Darüber hinaus gewünschte Exemplare müssen zum Bogennettopreise berechnet werden. Mit der Lieferung von Dissertationsexemplaren befaßt sich der Verlag grundsätzlich nicht; er stellt jedoch den Doktoranden den Satz zur Verfügung zwecks Anfertigung der Dissertationsexemplare durch die Druckerei.

Manuskriptsendungen werden erbeten an

*Professor Dr. O. Nordmann,
Berlin-Grunewald, Caspar-Theyß-Str. 27—29.
Chirurg. Abt. des Martin Luther-Krankenhauses.*

Springer-Verlag OHG.

202. Band.	Inhaltsverzeichnis.	3. Heft. Seite
Forni, Gherardo. Über die chirurgische Behandlung des Zwölffingerdarm- und Magengeschwürs und deren unmittelbare Erfolge und Dauerresultate		431
Henningsen, Otto. Die Ulcuskrankheit ein Immunitätsproblem? (Mit 16 zum Teil farbigen Textabbildungen)		446
Grevillius, A. und H. Cederlund. Über Operationsresultate und Rezidivgefahr bei perforierten Ulcera. (Mit 1 Textabbildung)		479
Levander, Gustav. Über die Pathogenese bei Endometriose. (Mit 7 Textabbildungen)		497
Haberer, H. v. Versorgung des offenen Pneumothorax		516
Bachmann, R. Autoplastik bei Ostitis fibrosa generalisata. (Mit 10 Textabbildungen)		524
Streckfuß, H. Zur operativen Behandlung des <i>Bennetschen</i> Knochenbruches. (Mit 5 Textabbildungen)		538
Moberg, Erik. Die Corticalisosteide, ein differentialdiagnostisch interessanter Typus von lokalisierter Skeletveränderung. (Mit 11 Textabbildungen)		553
Haterland, H. Zur Behandlung infizierter und infektiöngefährdeter Wunden mit dem Sulfonamidgemisch Marfanil-Prontalbin. (Mit 5 Textabbildungen)		580

Aufnahmebedingungen.

I. Sachliche Anforderungen.

1. Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.
2. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigungen bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden, kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen.

1. Das Manuskript muß leicht leserlich geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Diktierte Arbeiten bedürfen der stilistischen Durcharbeitung zwecks Vermeidung von weitschweifiger und unsorgfältiger Darstellung. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen.
2. Die Arbeiten müssen *kurz* und in gutem Deutsch geschrieben sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen“, Handbüchern) herzustellen.
3. Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein, jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.
4. Jeder Arbeit ist eine kurze Zusammenstellung (höchstens 1 Seite) der wesentlichen Ergebnisse anzufügen, hingegen können besondere Inhaltsverzeichnisse für einzelne Arbeiten nicht abgedruckt werden.
5. Von jeder Versuchsart bzw. jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichte, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel in knappster Form mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden¹.
6. Die Abbildungen sind auf das Notwendigste zu beschränken. Entscheidend für die Frage, ob Bild oder Text, ist im Zweifelsfall die Platzersparnis. Kurze, aber erschöpfende Figurenunterschrift erübrigt nochmalige Beschreibung im Text. Für jede Versuchsart, jede Krankenbeschreibung, jedes Präparat ist nur *ein* gleichartiges Bild, Kurve u. ä. zulässig. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Tabelle und Kurve. *Farbige* Bilder können nur in seltenen Ausnahmefällen Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Didaktische Gesichtspunkte bleiben hierbei außer Betracht, da die Aufsätze in den Archiven nicht von Anfängern gelesen werden.
7. Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, erfolgen ohne Titel der Arbeit nur mit Band-, Seiten-, Jahreszahl. Titelangabe nur bei Büchern.
8. Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.
9. Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen zwecks Erweckung des Anscheins größerer Kürze ist unzulässig.
10. Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel einer Arbeit nicht die gleichen sind.
11. An *Dissertationen*, soweit deren Aufnahme überhaupt zulässig erscheint, werden nach Form und Inhalt dieselben Anforderungen gestellt wie an andere Arbeiten. Dankesagungen an Institutsleiter, Dozenten usw. werden nicht abgedruckt. Zulässig hingegen sind einzeilige Fußnoten mit der Mitteilung, wer die Arbeit angeregt und geleitet oder wer die Mittel dazu gegeben hat. *Festschriften*, *Habilitationsschriften* und *Monographien* gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

¹ Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, in welchem Institut das gesamte Beweismaterial eingesehen oder angefordert werden kann.

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Kiel.
Direktor: Professor Dr. A. W. Fischer.)

Die Ulcuskrankheit ein Immunitätsproblem?

Von

Dr. Otto Henningsen.

Mit 16 zum Teil farbigen Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Juni 1941.)

Die Zeit liegt noch gar nicht weit zurück, da man allgemein einzusehen begann, daß das Geschwür des Magens keineswegs eine örtliche Erkrankung ist, sondern nur ein Symptom eines viel komplizierteren Leidens. Aus dem „Geschwür“ wurde die „Geschwürskrankheit“, ohne daß freilich damit dem Verständnis dieser Erkrankung mehr als nur die Erkenntnis verborgener innerer Zusammenhänge hinzugefügt wurde. Die organisch faßbaren Gewebsveränderungen und die funktionellen Störungen gehen oft soweit auseinander, daß ein gemeinsamer Ausgangspunkt beider schwer zu begreifen ist und nur in Störungen der allgemeinen biologischen Reaktivität des Gesamtorganismus zu erwarten ist. Diese Reaktionsänderung zu fassen, die sich sowohl auf den Gesamtorganismus als auch auf das Einzelorgan und die Einzelzelle erstrecken kann, scheint vorerst unmöglich zu sein, da sie jeden Augenblick veränderlich ist und sich nicht in immunbiologische Größen einordnen läßt. Und doch ist es zur Vertiefung unseres Wissens über die „Biologie des Ulcusleidens“ wichtig, weitere Forschungen anzustellen, um über verallgemeinernde Begriffe (*locus minoris resistentiae*) hinauszukommen.

In den folgenden Untersuchungen liegt ein Versuch vor, mit Hilfe von Modellversuchen der Allergielehre die veränderte Reaktionsfähigkeit des Tiermagens zu studieren. Bisher ist hierdurch die einzige Möglichkeit geboten, im Experiment eine in faßbaren Größen sich bewegende Reaktionsänderung zu erzeugen. Diese Möglichkeit gab den Rahmen für die angestellten Versuche und ihre Folgerungen.

Für das Verständnis der folgenden Kapitel sei ein kurzer historischer Überblick über die Problemstellung des Ulcusleidens in der bisherigen Forschung vorausgeschickt.

I. Die Ulcustheorien in ihrer historischen Entwicklung und ihrer Problemstellung.

Die Fragen nach der Entstehung des Magengeschwürs und nach den Ursachen seines chronischen Weiterbestehens sind so alt wie die Kenntnis des Geschwürs selber. Trotz aller auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen herrscht nach wie vor ein magisches Dunkel und eine Reihe von Theorien werden heute noch so hart umkämpft wie vor Jahrzehnten.

Im Jahre 1853 begründete *Virchow* schon eine Ulcustheorie, die in der Ansicht gipfelt, daß dem Wanddefekt eine umschriebene Störung in der Gefäßversorgung vorausgehen müsse, und daß erst auf dem Boden mangelhafter Gewebsernährung die Einflüsse des peptischen Magensaftes wirksam werden können. *Hauser* hat diese Theorie aufgenommen und 1883 in einer eingehenden Arbeit weiter ausgebaut. Er brachte erstmalig den hämorrhagischen Infarkt der Magenschleimhaut in direkte Beziehungen zu umschriebenen Zirkulationsstörungen und zu der Entstehung des *Ulcus rotundum*. Er sprach von lokalen Erkrankungen der Magen-gefäße und dachte vor allem an eine Atheromatose oder einen embolischen Gefäßverschluß. Dagegen jedoch sprach die anatomisch nachweisbare Tatsache, daß Embolien oder degenerative Wandveränderungen der ernährenden Gefäße der Magenwand keine oder doch nur eine geringe Rolle spielten und daß insbesondere der angeschuldigte Embolus selten oder nie aufzufinden war.

Beneke sprach zum ersten Male von einer nervös bedingten Kreislaufstörung und wies durch Beobachtungen nach, daß bestimmte Veränderungen im Zentralnervensystem Defekte in der Magenschleimhaut zur Folge haben können. *Von Bergmann* entwickelte diese Theorie 1913 vom klinischen Gesichtspunkt aus zur spasmogenen Ulcustheorie weiter. Er sprach von „Disharmonien im vegetativen System“ und wies nach, daß gerade solche Menschen, die Störungen im vegetativen Nervensystem aufzeigten und zu den labilen Neurotikern gehörten, gehäuft an einem Ulcus litten und immer wieder daran erkrankten. Er hat zum ersten Male Beziehungen zwischen bestimmten Konstitutionstypen und der Geschwürsentstehung nachgewiesen und das Ulcusleiden von einer lokalen, zufällig bedingten Wanderkrankung des Magens zu einer wohlcharakterisierten Systemerkrankung erhoben. Er nahm an, daß Spasmen der Gefäße zu Ernährungsstörungen der Schleimhaut und damit zu der Möglichkeit peptischer Magensaftwirkung mit sekundärer Geschwürsbildung führen könnten.

Damit begegnen wir zum ersten Male der Meinung, daß das Magengeschwür eine sekundäre Gewebsreaktion ist, dessen morphologische Einheitlichkeit nur vorgetäuscht ist. Schon früher haben von chirurgischer Seite bereits *von Eiselsberg* und *Billroth* auf Grund klinischer Beobachtungen darauf aufmerksam gemacht, daß besonders die akuten Formen des Ulcusleidens, die Blutung und Perforation, sowie aber auch die einfache hypertrophische Gastritis ohne klinisch nachweisbares Ulcus im Gefolge anderer Affektionen des Bauchraumes auftreten können. *Rössle* brachte in einer beachtenswerten Veröffentlichung aus dem Jahre 1912 den Versuch der Beweisführung, daß tatsächlich die Entstehung der *Ulcerata* des Magens außerordentlich häufig nach aseptischen Traumen oder Entzündungen zu beobachten ist. Man hat in der Klinik bisher nur vereinzelt systematisch auf diese Zusammenhänge

geachtet, ohne darüber einig zu werden, ob ein zufälliges Zusammenreffen vorliegt, ob beide Prozesse in innerer Abhängigkeit zueinander stehen, gegebenenfalls welchem dieser Prozesse die Priorität zuzusprechen ist, oder ob gar beide verschiedene Äußerungen ein und desselben tiefer gelegenen Vorganges sind. Es ist interessant, den Zahlen *Rössles* zu folgen. Er fand an verschiedenen pathologisch-anatomischen Instituten bei 7—11% aller Sektionen an Personen von über 15 Jahren Magengeschwüre und Narben. Bei sorgfältiger Zählung, aller bei Sektionen gefundenen Entzündungen und Verletzungen ergibt sich, daß das Vorhandensein besagter Quellaffektionen und damit die Möglichkeit der reflektorischen Entstehung eines Ulcus ungemein häufig ist und nahezu 50% beträgt. Bei der Durchführung einer genauen Rechnung zeigt sich, daß die rein zufällige Kombination bei der Wahrscheinlichkeitsrechnung 6,7% zu erwarten hat, während das tatsächliche Zusammentreffen 12% aller Fälle ausmacht. *Rössle* schließt daraus: 1. daß nur bei einer beschränkten Anzahl Personen das Vorhandensein der so häufigen Quellaffektionen zum Ulcus führt, 2. aber daß es umgekehrt bei vorhandenem Ulcus fast immer möglich ist, die Kombination mit den genannten Quellen nachzuweisen, wobei von letzteren nur die hauptsächlichsten eingerechnet sind. In seinen Schlußfolgerungen meint er, daß das Ulcus sich mit gewissen anderen Leiden und Eingriffen in die Gesundheit so häufig verknüpft, daß irgendein Zusammenhang zwischen diesem und jenem bestehen muß, wobei er von dem Geschwür als „zweite Krankheit“ spricht. Er sah den Entstehungsweg nicht durch die Blutbahn, sondern höchstwahrscheinlich reflektorisch über Nervenbahnen verlaufen und hielt die neurogen entstandenen Spasmen der Schleimhaut und Muskulatur für die erste Veranlassung zum Auftreten einer Ischämie oder örtlicher hämorrhagischer Infarzierungen. Beide sollen zur lokalen Verdauungsnekrose der Schleimhaut führen, besonders wenn gleichzeitig ein Krampf der Sekretion hinzutritt. Die Prädilektionsstellen der runden Geschwüre waren dann besonders dort zu finden wo die krankhaften Faltungen der Muskulatur besonders lange bestehen bleiben.

Gegenüber der bisher gebräuchlichen Fragestellung und der Suche nach lokalen Ursachen des Gesamtkomplexes des Geschwürsleidens bedeutete diese Auffassung zweifellos einen Fortschritt für die Klärung der Pathogenese. Wenngleich sich nach heutiger Anschauung mancherlei Einwände gegen diese Deutung vorbringen lassen, so muß es doch verwundern, warum man in der Folgezeit so wenig darauf geachtet hat und die Arbeit nur als interessantes Novum dem Problem hinzurechnete. Was sie an Auswertungen zeitigte, war eine Reihe experimenteller Arbeiten zur Stützung dieser Theorie, die besonders von pathologisch-anatomischer Seite herkam, jedoch keine Belebung des Gebietes durch die Forschung der Klinik. Eines hat dagegen die Flut der entstandenen experimentellen Arbeiten in der Folgezeit wohl mit großer Sicherheit

bewiesen, nämlich, daß das Ulcus keine oder doch nur ausnahmsweise eine lokale Erkrankung ist, sondern daß eine Allgemeinschädigung vorliegt. Des weiteren führten sie zu dem Nachweis, daß rein funktionelle Störungen auch organische Schädigungen hervorrufen können (*Eppinger, Hess*) (Ulcus bei Bleivergiftungen, Vagusdegeneration, Tabes und andere Erkrankungen des Zentralnervensystems). Durch zahllose Tierversuche wurde nachgewiesen, daß sich tatsächlich durch Eingriffe am Nervensystem Ulcerationen am Magen erzeugen ließen. Dabei war bemerkenswert, daß auch in den Tierversuchen durch solche Nervenreizungen die Ulcera am Magen stets an solchen Stellen entstanden, die auch dem menschlichen Ulcus eigen sind. Anatomisch und histologisch waren die Befunde so charakteristisch, daß es durchaus berechtigt schien, von hier aus Schlüsse auf das menschliche Ulcus zu ziehen.

Aschoff und seine Schule haben sich scharf gegen die neurogen-spastische Theorie gewandt und geltend gemacht, daß man streng unterscheiden müsse zwischen der primären Entstehung des Geschwürs und der Ursache seines Chronischwerdens. Er ist nach wie vor der Meinung, daß sich das tiefgreifende Ulcus unter der Einwirkung des Magensaftes allmählich aus der Erosion entwickelt. Allerdings erkennt er teilweise auch die neurogen-spastische Theorie an, glaubt aber, daß eine besondere mechanische Beanspruchung eines bestimmten Magenteils und Besonderheiten der Gefäßversorgung eine wesentliche mitbestimmende Rolle spielen. In der *Aschoffs*chen Theorie spielt die Existenz der Pylorus- und Isthmushöhle als Erklärung für die mechanische Entstehung eine besondere Rolle, wohingegen die Kliniker vor allem durch genaue röntgenologische Untersuchungen festgestellt haben, daß keineswegs die Achse des Ulcustrichters, wie *Aschoff* es behauptet, stets kardiawärts gerichtet ist, sondern höchstens in $\frac{1}{3}$ der Fälle. (*Hauser*) Die Frage der Gefäßversorgung der Magenwand unter besonderer Berücksichtigung der vom Ulcus bevorzugten Partien bleibt allerdings offen. Den pathologisch-anatomischen Untersuchungen steht als erschwerende Versuchsbedingung die Tatsache entgegen, daß die Magenwand über eine so ausgezeichnete und anastomosenreiche Gefäßversorgung verfügt, daß es schwer ist, Gebiete zu finden, denen die anatomische Endarterie zu eigen ist. Dem von *Aschoff* immer wieder vorgebrachten Beweis für das Vorhandensein einer besonderen Magenstraße für den Speisebrei steht die durch klinische Untersuchung einwandfrei bewiesene Tatsache gegenüber, daß diese Straße vorwiegend eine Straße für den Flüssigkeitsstrom ist, und daß die größeren Bestandteile meist einen anderen Weg nehmen und somit nicht ausschlaggebend für die mechanische Entstehung von Wanddefekten an den ulcusbevorzugten Magenpartien sein können.

Besondere Bedeutung hat seit den Untersuchungen *Konjetznys* und *Puhls* die „gastritische“ Theorie bekommen. Das ganze Problem ist

durch die chirurgische Therapie wesentlich dadurch belebt worden, daß nunmehr der Pathologe und auch der pathologisch-anatomisch interessierte Kliniker zur Untersuchung das bei der Operation gewonnene frische Resektionspräparat des Magens in die Hand bekam. Nachdem man auch das Augenmerk auf die charakteristischen Schleimhautveränderungen des übrigen Magens richtete und kleine Schleimhautdefekte, Atypien des Epithels und der Drüenschläuche fand und die Tatsache einer Antrumgastritis nachwies, wurde diese in engere Beziehungen zur Ulcusgenese gesetzt. Man warf eine neue Fragestellung auf, untersuchte die Abhängigkeit von Gastritis und Ulcus und deren Priorität. Man glaubte in manchen Fällen Übergänge von Erosionen zum chronischen Ulcus zu sehen, fand aber nirgends histologisch nachweisbare Gefäßveränderungen oder Zeichen der Einwirkung des verdauungskräftigen Magensaftes und wies damit der Gastritis den Vorrang in der zeitlichen Folge zum Ulcus zu. Damit wird jegliche Rolle des Magensaftes beim Zustandekommen der Erosionen und des Geschwürs verneint und das Ulcus lediglich als Komplikation der schon vorhandenen Gastritis aufgefaßt. Eine wesentliche Stütze fand diese Anschauung in der klinisch begründeten Tatsache, daß die Symptomatologie des Ulcus im wesentlichen Teil durch die Begleitgastritis und nicht durch das Ulcus selbst bedingt ist. Wir wissen auch heute, daß die Schmerzperiode des Ulcus keineswegs immer durch die Geschwüre, sondern einfach durch die bestehende Gastritis hervorgerufen wird. Diese vor allem durch die Klinik begründete Ansicht hat erhebliche Widerstände von seiten der pathologischen Anatomen erfahren, die sich immer wieder auf ihre objektiv faßbaren Untersuchungen stützten, wobei aber die nicht zu entbehrende klinische Untersuchung weitgehend außer Acht gelassen wurde. Dennoch muß ihr in der Behandlung des Problems schon allein deshalb eine führende Rolle zuerkannt werden, weil rund 80% der gesamten Geschwürskranken klinisches Beobachtungsmaterial bleiben und dem pathologischen Anatomen nicht zu Gesicht kommen. Es fehlt freilich aus Kreisen der Kliniker nicht an Stimmen, die in dem Nebeneinander von Ulcus und Gastritis keinen Kausalzusammenhang, sondern eine Zufälligkeit sehen und nur übergeordnete Störungen anerkennen wollen (*Hohlweg, Gutzeit*).

Dem Pathologen muß von klinischer Seite die besonders in letzter Zeit öfter hervorgehobene Tatsache entgegengehalten werden, daß das, was der Kliniker und der Pathologe unter Gastritis versteht, keineswegs identische Begriffe sind. Der Kliniker ist gewohnt, als Gastritis ein Krankheitsbild zu bezeichnen, das in seinem Verlauf fast immer zum Versiegen der Salzsäuresekretion führt. Hierher gehört vor allem die achylische Gastritis der Anaemia perniciosa und die Gastritis alcoholica, wohingegen die Ulcusgastritis eine reine Antrumgastritis mit Hypersekretion und durchwegs Erhöhung der Salzsäureproduktion zu sein

pfllegt. Hier liegen grundsätzliche Unterschiede, die zwangsläufig zu einer Unterscheidung prinzipieller Art führen müssen. Letztere Gastritis entbehrt sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch grundsätzlicher Charakteristika der Entzündung, die sich in Temperatursteigerung, Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, Leukocytenvermehrung, Linksverschiebung im weißen Blutbild usw. äußert. *Kalk* möchte demgemäß der Ulcusgastritis nicht eine bakterielle, sondern eine chemische, durch die Salzsäure bedingte Entzündung als Entstehungsursache zuweisen. Gegen diese Ansicht läßt sich aber einwenden, daß die meisten bekannten Stoffe, die auch zu einer Pangastritis führen, chemischer Natur sind, wie z. B. Alkohol, Nicotin usw. Es kann lediglich festgehalten werden, daß die Ulcusgastritis etwas Besonderes ist und daß gewöhnliche exogene Einflüsse, die sonst zur Gastritis führen, nicht ursächlich angeschuldigt werden können. Ob allerdings nicht wenigstens für das Chronischwerden eines Ulcus dem Magensaft eine besondere Rolle zuerkannt werden muß, ist nicht entschieden. Während *Konjetzny* die Wirkung der Salzsäure in Abrede stellt, weist *Büchner* darauf hin, daß das Fehlen des Ätzeschorfes nicht als Zeichen der fehlenden Einwirkung des Magensaftes, sondern bereits als Ausheilungszeichen zu deuten ist. Experimentell hat *Gottschlich* durch Salzsäureeingießungen an Katzenmägen gezeigt, daß der eigentliche Ätzeschorf schon nach wenigen Stunden verschwindet. Trotz der gleichartigen histologischen Bilder von *Konjetzny* und *Puhl* einerseits und *Büchner* andererseits, schließt letzterer doch, daß der Magensaft und insbesondere die Salzsäure Erzeuger der Erosionen und Geschwüre und damit die häufigste unmittelbare Ursache der peptischen Veränderungen überhaupt ist. *Sieber* und *Molloy* haben diese Anschauung dadurch gestützt, daß es ihnen gelang, experimentell am Magen hungernder Ratten Geschwüre zu erzeugen, wenn Histamin injiziert wurde.

Der Streit der Meinungen um die Ulcusgenese hat neuerdings den Magensaft und seine Einwirkungsmöglichkeit in den Vordergrund gerückt. *Kalk* faßt die Ergebnisse zusammen und sagt: „Die Ursache der Geschwürsbildung wird gesehen in einem quantitativen und qualitativen Zuviel des Magensaftes, in einem Zuwenig der übrigen salzsäurebindenden Sekrete des Magens und des Duodenums und in einer allgemeinen, die Widerstandskraft herabsetzenden Zustandsänderung der Magen-Darmwand.“ Auch *Aschoff* hat sich neuerdings dieser Auffassung mehr und mehr genähert.

Es hat nicht an Stimmen gefehlt, die diesen Gedanken der primären Vitalitätsschädigung des Magenwandepithels erwogen haben, ohne daß man eine plausible Erklärung oder gar einen Grund fand, der diese biologische Funktionsstörung hätte erklären können. *Rössle* war mit seiner Annahme der „zweiten Krankheit“, der nervös-vegetativen Fernwirkung eines anderen Ortes bestehenden Entzündungsvorganges, meines

Erachtens dieser Frage schon näher gekommen. Es blieb *Kauffmann* vorbehalten, dem Gesamtproblem der Ulcusgenese eine besondere Note zu geben, indem er durch Tierversuche bei der Schaffung steriler Entzündungsprozesse an entfernten Orten Antrumgastritiden mit ulcerösen Erosionen am Magen erzeugte. Er sprach damals unter dem Einfluß der Erkenntnisse faßbarer Gewebsschädigungen auf dem Boden anaphylaktischer Entzündungen die Ansicht aus, daß die Ausscheidung von Eiweißspaltprodukten zu der Antrumgastritis in Beziehung zu setzen sei. Besonders unterstützt wurde seine Ansicht dadurch, daß es zu den fast regelmäßigen Befunden bei schwerem Verbrennungstod gehört, daß Erosionen und Ulcerationen der Magenschleimhaut im Antrumgebiet gefunden werden können. Obwohl *Kauffmann* selbst weitgehende Folgerungen aus diesen Befunden vermied, geht doch daraus hervor, daß er gewissen Antigen-Antikörperreaktionen eine besondere Rolle zuerkennen wollte.

Wenn wir heute das Gesamtproblem der Ulcusgenese übersehen, so hat sich die Fragestellung auf folgenden Punkt konzentriert: Wodurch entsteht der erste Defekt? *Konjetzny* steht auf dem Standpunkt, daß dieser bei einer Gastritis ohne Einwirkung des Magensaftes auftreten kann. Dadurch daß sich zunächst das Epithel der Drüsenschläuche entzündlich verändert, wird die Schleimhaut im Innern so geschädigt, daß sekundär ein Oberflächendefekt entsteht. Die *Aschoffs*che Schule mit *Büchner* und *Moszkowicz* sieht die Ursache der Entstehung des ersten Defektes in einer Verletzung der Schleimhautoberfläche mit nachfolgender Einwirkung des salzsäurehaltigen Magensaftes. *Kauffmann* hingegen glaubt, daß durch Ausscheidung von Eiweißspaltprodukten eine Gastritis entsteht, die das Epithel schädigt, wobei bei der Weiterentwicklung dieses Defektes der Magensaft evtl. eine Rolle spielen könnte.

Kalk faßt die Problemstellung der Pathogenese dahin zusammen, daß er sagt: „Die Ulcuskrankheit ist, von der ätiologischen Seite aus betrachtet, gar kein einheitliches Krankheitsbild. Nach der Ursache des Ulcus zu suchen, ist von vornherein eine falsche Fragestellung. Die Einheitlichkeit des Problems wird vorgetäuscht durch eine eigentümliche Reaktion am Erfolgsorgan, die letzten Endes bedingt ist durch dort herrschende, dem Organ eigentümliche Bedingungen: Magensaftwirkung, Gefäßversorgung, Schleimhautbeschaffenheit.“

Damit ist man auf einem toten Punkt angelangt und wiederum gezwungen, sich dem Tierversuch zuzuwenden, um weiterzukommen. Wenn man auch die Ergebnisse der Tierversuche nicht überschätzen darf, so sind sie doch nicht gänzlich zu entbehren, wenn man in Modellversuchen und unter konstanten Bedingungen die vorherrschende Rolle des einen oder anderen Agens studieren will. Eine der wichtigsten und bedeutungsvollsten Fragen, die der Klärung bedürfen, ist die nach der

Änderung der Reaktionsfähigkeit der einzelnen Zellen der Magenwand und ihre neue Reaktivität auf normale oder veränderte Reize. Dieser Fragestellung sind auch die im folgenden zu erörternden experimentellen und klinischen Untersuchungen gewidmet.

II. Umstimmung und Herdreaktion.

Wir wissen heute, daß eine große Zahl von Erkrankungen und Krankheitserscheinungen einzelner Organe durch Fernwirkungen von anderen Körpergegenden mittelbar oder unmittelbar beeinflußt werden können, sei es durch bakteriell entzündliche Herde, sei es durch abakteriellen Zerfall körpereigener Zellen. Obwohl diese Erkenntnisse der Medizin keineswegs neu sind, konnte eine übereinstimmende Erklärung über den Wert und den Grad der gegenseitigen Beeinflussung nicht gefunden werden. Eine exakte Beweisführung für den Nachweis der mutmaßlichen Zusammenhänge bereitete und bereitet auch heute noch beträchtliche Schwierigkeiten. Für die bakteriellen Erkrankungen war in manchen Fällen der hämatogene oder lymphogene Weg der Metastasierung in Betracht zu ziehen, in anderen dagegen wieder nicht, weil am Ort der „zweiten Krankheit“ eine gänzlich andere Bakterienart gefunden wurde. Beim Gewebszerfall aseptischer Natur, z. B. nach Operationen oder Traumen mannigfacher Art war die Erklärung noch viel schwieriger, weil von vornherein gar keine pathogenen Mikroorganismen im Spiele waren. Man mußte daher wohl oder übel zunächst nur die Tatsache und Richtigkeit der gemachten Beobachtungen hinnehmen und allgemeine Erklärungen geben, ohne in die tieferen Zusammenhänge eindringen zu können.

Erst die Lehre von der Herdinfektion und Herdreaktion als Immunitätsproblem brachte eine Wendung in der Forschung und Auffassung dieser Fragen.

„Nach der neueren Auffassung bedeutet eine Herdinfektion das Vorhandensein eines keimhaltigen, chronisch entzündlichen Herdes, der selbst periodisch oder dauernd im Hintergrund bleibt, während fern vom Herd, ohne unmittelbare Verbindung zu ihm, im Organismus Reaktionen ablaufen, die durch organisch faßbare Gewebsveränderungen oder auch durch funktionelle Störungen charakterisiert sind.“

Die Annahme, daß von solchen Herden Fernwirkungen auf andere Organe lediglich durch die Bakterien oder ihre Toxine bewirkt werden könnten, hat das Wesen der Fokalinfektion nicht zu erklären vermocht. Für viele Fälle ist es zwar möglich, daß die Bakterien selbst mit oder ohne Abwandlung ihrer Virulenz tätig sein können oder daß ihre Toxine über den Lymph-, Blut- oder Nervenweg in den Organismus eindringen, doch ist dieser Weg der für jede Infektion übliche, sofern sie sich von ihrem ersten Lokalisationspunkt entfernt (Sepsis im Sinne *Schottmüllers*), man wird damit aber dem Wesen der Herdinfektion nicht gerecht, die

eben die eigentümliche Gewebsreaktion am fernen Ort ohne besonderes Hervortreten der primären exogenen Schädigungen bedeutet. So ist sich die heutige Forschung darüber klar, daß die Herdinfektion durch besondere Abwehrmaßnahmen des Organismus (Immunitätsreaktionen) charakterisiert wird, oder wie *Veil* sich ausdrückt: „*die Gesamtreaktion zwischen den Keimen und dem menschlichen Organismus stellt die eigentliche Krankheit dar.*“ Es wird also gewissermaßen das passive Geschehen eines in seiner Wirkung auf den Körper schädlichen Herdes in den aktiven Prozeß der Abwehrreaktion des Organismus eingeschaltet oder anders ausgedrückt: die besondere Reaktion des Organismus auf die im Herd enthaltenen und in den Körper eindringenden Schädlichkeiten werden zum Kernpunkt des pathophysiologischen Geschehens.

Hier spielen für die verständnisvolle Erklärung des Geschehens im Organismus die Ergebnisse der Allergielehre eine bedeutsame Rolle, ungeachtet der noch ungelösten Frage, ob alle Herdreaktionen tatsächlich allergische Reaktionen im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion sind. In jüngster Zeit haben sich eine Reihe bedeutsamer Forscher (*Rössle, Klinge, Berger, Veil* u. a.) für die allergische Bewertung der Fokalinfektion energisch eingesetzt, so daß die Allergielehre der Fokalinfektion heute auf einer durchaus tragfähigen Grundlage ruht (*Gutzeit*).

Bei der Fokalinfektion werden Erreger, Allergene oder sonstige Stoffe, die sich längere Zeit im Organismus aufhalten und in geringen Mengen und in zeitlichen Intervallen abgegeben werden, einen Einfluß auf die Immunisierung oder allgemeine Reaktionslage des Organismus ausüben können und sind in der Lage, eine Sensibilisierung zu erzeugen.

Die Allergielehre hat durch ihre Versuche eindeutig bewiesen, daß eine Reaktionsänderung stumm bleiben kann und jede Gewebsmanifestation vermissen läßt, während sie in anderen Fällen reversible Gewebsveränderungen zur Folge hat. Diese Fähigkeit, sichtbar zu reagieren, liegt nicht so sehr im primären Herd als vielmehr in den Änderungen der Reaktionsfähigkeit des Gesamtorganismus, ob die einwirkenden Reize physiologisch über- oder unterschwellige Werte erreichen.

Gutzeit hat diese Verhältnisse einmal sehr klar ausgesprochen, als er auf den Unterschied zwischen der Ausbildung einer regelrechten Sepsis und dem Zustandekommen einer Fokalinfektion hinwies. „In beiden Fällen findet sich ein primär bacillär besiedelter Herd. Im Falle der Sepsis werden so viele Bakterien gestreut, daß der Körper zu einer organisierten Abwehrreaktion überhaupt nicht kommt, weil weder im Blut noch in den Geweben genügend Antikörper gebildet werden können, wie sie zur Keimauflösung nötig wären. Wegen der fehlenden Antigen-Antikörperreaktion kommt es auch nicht zum Komplementschwund, sondern der Körper erliegt der Infektion in negativer Abwehr. Es ist hierbei nicht einmal nötig, eine besondere Virulenz der Erreger zu unterstellen, wie die tödlich verlaufende Sepsis lenta beweist, deren Strepto-

coccus viridans heute als wenig virulente Standortvariante angesehen wird. Bei der Fokalinfection dagegen werden Erreger oder deren Allergene aus dem Herd nur in geringen Mengen und in zeitlichen Intervallen in den Säftestrom des Körpers abgegeben. Der Organismus hat Zeit zur Immunisierung, gerät dabei aber gleichzeitig in den Zustand der Sensibilisierung, so daß er bei anhaltender und wiederholter Streuung schließlich mit einer hyperergischen Gewebsreaktion anspricht und sekundäre Organschädigungen davonträgt.“

Diese Ansicht formuliert zunächst eine Arbeitshypothese, deren letzter endgültiger Beweis noch aussteht, aber unseren heutigen Kenntnissen weitgehend entspricht und Ansatzmöglichkeiten für weitere Forschungen bietet.

Unterstellt man die Richtigkeit dieser Hypothese, so wird das beobachtete Aufflackern einer ruhenden Gallenblasenentzündung, einer Nierenentzündung oder gar einer Wurmfortsatzentzündung unter dem Einfluß eines ersten Krankheitsherdes oder im Verlauf einer Proteinkörpertherapie leichter verständlich. Man denke auch an das plastische Beispiel der Tuberkulose, die nach Tuberkulininjektionen zur Aktivierung führt. Daß es sich hierbei nicht um spezifische Tuberkulinwirkungen handelt, oder daß gar eine spezifische Giftwirkung vorliegt, beweist das Auftreten gleicher Vorgänge im Zusammenhang mit Ereignissen, bei denen bakterielle Keime oder deren Gifte gar nicht in Betracht kommen können. Erinnert sei an die Aktivierung der Tuberkulose während oder im Anschluß an eine Gravidität, nach Operationen, nach ausgedehnter Sonnenbestrahlung oder bei Eiweißzerfall. Hier muß also ein unspezifischer Reiz zur Aktivierung derartiger schlummernder entzündlicher Herde führen. Danach ist eine solche Herdreaktion, einerlei ob sie spezifischer oder unspezifischer Natur ist, offenbar nichts anderes als ein manifester Ausdruck der sonst stummen Veränderung der Reaktionsfähigkeit des Gesamtorganismus bei zunächst nicht veränderter Virulenz der Erreger oder der ausgeschwemmten Antigenstoffe.

Die hier skizzierten Ansichten haben für die Entstehung des Rheumatismus, der hämatogenen Nephritis, der Endokarditis und anderer chronischer produktiver Erkrankungen eine allgemein anerkannte Bedeutung erlangt.

Wieweit sie für das Ulcusleiden mit seinem so charakteristischen periodischen Krankheitszustand und seinen wechselvollen objektiven Ulcusdefekten eine Rolle spielt, ist noch nicht völlig geklärt. Namhafte Forscher wie *Hansen* u. a. nehmen auch bei der Ulcuserkrankung eine allergische Diathese an, die durch viele klinische und experimentelle Beobachtungen gestützt ist, ohne daß diese Ansicht bisher schon allgemeine Zustimmung erfahren hätte.

Meine auf die Ätiologie des Ulcusleidens gerichteten Versuche gingen nicht so sehr von der Voraussetzung aus, die allergische Grundlage des

Ulcusleidens tierexperimentell weiter zu beweisen, sondern vielmehr von der Möglichkeit, daß auch Fokalinfektionen der verschiedensten Art die Immunitätslage des Organismus ändern können, ganz gleich, ob es sich um eine Antigen-Antikörperreaktion handelt oder nicht. Zu dem Streit der Meinungen, wieweit auch Bakterien und Toxine im spezifischen Sinne zu einer echten Allergisierung führen können, soll bewußt nicht Stellung genommen werden.

Die allergischen Modellversuche geben mir in diesem Zusammenhang lediglich ein Mittel an die Hand, eine nachprüfbar und jederzeit passiv übertragbare immunisatorische Reaktionsänderung zu erzeugen und mit einem dosierbaren Stoff dem so veränderten Organismus auch an einem bestimmten Ort dosierbare Belastungsgrößen hinzuzufügen. Das heißt ich ging von der Voraussetzung aus, einem sensibilisierten Organismus an einem vorher gewählten Ort hyperergische Gewebsreaktionen abzu-zwingen, um ihren Einfluß und ihre organotrope Wirkung zu studieren.

III. Experimentelle lokale hyperergische Gewebsreaktionen am Magen.

Ein spezifisches pathologisch-anatomisches Substrat der hyperergischen Entzündung oder vorsichtiger ausgedrückt, der hyperergischen Gewebsreaktion gibt es nicht. Es waren daher von vornherein Täuschungsmöglichkeiten gegeben, was die Beurteilung der erzielten Ergebnisse angeht. Zwar ist eine bestimmte Reaktivität des Gefäß-Bindgewebsapparates in Form von Stasenbildung in den Gefäßen, ödematöser Aufquellung des Stützgewebes mit fibrinoider Quellung sowie eine sekundäre leukocytäre und histiocytäre Reaktion für die Gewebshyperergie typisch, doch gibt es tausend andere Reizmöglichkeiten des Gewebes, die bei der nötigen Dauer und Intensität dieselben Bilder erzeugen können (*Siegmund*). *Roessle* hat vor kurzem nochmals klar betont, daß zu diesen morphologischen Entzündungszeichen eine besondere Sensibilität treten muß, die an sich geweblich nicht faßbar ist, sondern nur klinisch und im Experiment durch die Plötzlichkeit des Einsetzens und die Heftigkeit des Ablaufes charakterisiert ist. Des weiteren kann man aus der Heftigkeit des Entzündungsbildes nur auf den Grad der Reizung, auf die Hyperergie der Abwehr, nicht aber auf die allergische Hyperergie an sich schließen. Es ist auffällig, daß immer wieder unberücksichtigt bleibt, daß der Grad der Sensibilisierung bei jeder Spezies der Versuchstiere und des Menschen, je nach Ort und Dauer der Einwirkung des Allergens, ungemein unterschiedlich ist und in jedem Einzelfalle genauester Berücksichtigung und Prüfung bedarf. Eine rein schematische Verabfolgung von Eiweißkörpern zum Zwecke der Sensibilisierung und nachfolgende Gabe einer Erfolgsdosis bedeutet beim negativen morphologischen Ausfall noch längst nicht, daß eine Sensibilisierung und örtliche Abwehr nicht stattgefunden hat, sondern sie bedeutet höchstens, daß eine gewebliche Reaktion entweder nicht eingetreten ist,

oder wenn sie eingetreten war, zur Zeit der Untersuchung nicht mehr erkennbar ist.

Man darf nicht vergessen, daß eine Antigen-Antikörperreaktion eine physiologische Abwehrreaktion ist, die tausendfältig an verschiedenen Orten des Organismus ohne äußerlich erkennbare Erscheinungen ablaufen kann. Normalerweise geschieht die Vernichtung von Krankheitserregern oder artfremden Eiweißkörpern in der Weise, daß sich die Antigen-Antikörperreaktion humoral abspielt und dabei selbstverständlich ohne jede erkennbare Gewebsbeeinflussung oder klinische Erscheinung verläuft (Immunitätsreaktion). Erst wenn sich derselbe Vorgang innerhalb der Körperzelle abspielt, haben wir es mit einer anaphylaktischen Reaktion zu tun. Nun ist sowohl ein Nebeneinander als auch ein Nacheinander dieser beiden Möglichkeiten denkbar. Und das ist meines Erachtens der entscheidende Punkt, der von vielen Untersuchern entweder gar nicht oder nur unvollkommen berücksichtigt wird. *Riehm* hat das ganz klar hervorgehoben, indem er sagt, daß der Antikörperbestand oder die Antikörperpotenz eines Organismus immer nur durch oder bei entsprechender Belastung unmittelbar meßbar ist. Daraus geht hervor, daß wir jede Reaktionsfähigkeit überhaupt immer nur relativ zu der angebotenen oder spontan eingetretenen Belastung messen oder beurteilen können. Mit anderen Worten heißt das: Ein Organismus oder ein Organ ist gegenüber einer Infektionsdosis bis zu einer gewissen Höhe immun; erst wenn die Antigenbelastung diese Grenze, die wiederum zeitlich und örtlich verschieden ist, überschreitet, wird die anaphylaktische Reaktion manifest. Man kann sich diese Verhältnisse leicht an dem einfachen Arthusphänomen vergegenwärtigen. Tritt die Antigenbelastung immer an derselben Stelle auf, kommt es bald örtlich zum Überschreiten der Immunitätsgrenze, d. h. die Antigen-Antikörperreaktion tritt nicht mehr humoral mit abgestoßenen Antikörpern auf, sondern cellulär mit solchen Antikörpern, die noch der Zelle verhaftet sind und es kommt zu anaphylaktischen Gewebsreaktionen. Setzt man die Injektionen fort, ist der Antikörperbestand bald ganz erschöpft. Weiter kommt es nicht nur darauf an, wo die Antigenbelastung den Organismus trifft, sondern auch wie sie zur Geltung gebracht wird. Die hier geschilderten immunisatorischen Vorgänge zeigen also eine für die Art der Reaktion wesentliche quantitative und zeitliche Abhängigkeit.

Um absolut klar auszudrücken, was hier gemeint ist, gebe ich zwei Versuchsanordnungen wieder, wie sie von *Riehm* angeführt werden: Sind 2 Kaninchen durch Vorbehandlung mit Eiweiß in einen (zunächst latenten) völlig gleichen Reaktionszustand gebracht und wird nun dem einen Tier eine kleine Erfolgsdosis intradermal, dem anderen intravenös injiziert, wird bei dem ersteren eine starke lokale anaphylaktische Reaktion eintreten, bei dem zweiten Tier gar nichts festzustellen sein. Es wäre nun falsch, für das erste Tier eine anaphylaktische Phase, für

das zweite Tier eine anergische Phase anzunehmen, sondern es handelt sich eben um zwei miteinander gar nicht vergleichbare Belastungsmethoden.

Und der zweite Versuch: Bringt man den ersten sensibilisierten Tier das Eiweiß in flüssiger Form bei, dem zweiten dieselbe Menge in fester Form, wird das erste Mal eine stürmische aber rasch abklingende anaphylaktische Reaktion eintreten, das zweite Mal hingegen eine weniger intensive aber protrahierte Reaktion. Immunbiologisch gesehen, sowie auch im histologischen Bild tritt die erste anaphylaktische Entzündung in exsudativer Form auf, im zweiten Fall hat das reagierende Gewebe dagegen Zeit gehabt, mehr die Merkmale der produktiven Entzündung auszubilden. Jeder Reiz wirkt sich eben je nach den verschiedenen Bedingungen, unter denen er an den Organismus herantritt, geweblich in ganz verschiedener Form aus.

Rein theoretisch mußte daher in einem Organismus mit genügender Antikörperpotenz am Ort der gewünschten Reaktion eine genügend hohe Belastungsdosis des Antigens zur Einwirkung gelangen, um der entstehenden Gewebsreaktion mit Sicherheit den Charakter allergischen Ursprungs zu geben. Bei den Untersuchungen am Magen-Darmkanal erwies sich als notwendig, einmal eine Antigenresorption zu ermöglichen und zweitens eine genügend hohe Belastungsdosis auf die gewünschte Fläche zu bringen oder die Resorption so zu verlangsamen, daß der Quantitätsfaktor durch den Zeitfaktor ersetzt werden konnte.

Dazu war zunächst die Frage zu klären: *Wie weit ist die gesunde Schleimhaut unter physiologischen Bedingungen überhaupt in der Lage, Stoffe von antigenem Charakter zu resorbieren und den Organismus zur Bildung darauf spezifischer Antikörper zu veranlassen?*

Hier liegen eine ganze Reihe klinischer Beobachtungen vor, deren Ergebnisse auch durch geeignete Tierversuche gestützt sind. Bis vor kurzem war man der Meinung, daß Nahrungsmittel mit körperfremden Eigenschaften nur dann die Schleimhaut passieren können, wenn sie entweder in überreichlicher Menge zugeführt werden oder die Resorption durch anderweitige Schädigungen erleichtert wird. Im allgemeinen sollte die normale Verdauung völlig ausreichend sein, per os zugeführte Eiweißkörper so aufzuspalten, daß die Spaltprodukte ihrer Artspezifität entkleidet werden und somit die Fähigkeit verlieren, nach ihrer Resorption im Blute spezifische Antikörper zu erzeugen. Diese Annahme ist sicher richtig, denn sonst würden Mensch und Tier bei der Häufigkeit und Vielzahl der Darmerkrankungen sich ja viel häufiger allergisieren als das tatsächlich der Fall ist. Andererseits hat sich aber doch gezeigt, daß auch die gesunde Schleimhaut für natives Eiweiß bei physiologischem Angebot durchlässig ist. Das gilt nicht nur für junge Tiere oder den Darm der Säuglinge und Kleinkinder, sondern auch für erwachsene Tiere und Menschen. Walzer wies mittels des *Prausnitz-Küstnerschen* Versuches

nach, daß Serum von Fisch- oder Ei-überempfindlichen Personen, das er bei einem anderen Individuum subcutan spritzt, bei entsprechender Zufuhr per os eine positive Hautreaktion am Orte der Injektion erzeugte. Daß die Resorptionsgröße vom Zustand der Schleimhaut abhängt, hat *Gutzeit* in eleganten Versuchen nachgewiesen. Wurde einer Kranken mit einer Gastroenteritis eine Hautstelle mit Fischallergikerserum passiv allergisiert, trat bei Verabfolgung von 50 cem Fischextrakt eine bis zu 10 cm breite flammende Rötung und Quaddelbildung auf. Bei einer Vergleichsperson mit nachweisbar normalem Magen-Darmkanal dagegen trat eine positive Hautreaktion erst bei Verabfolgung der 4fachen Menge des Fischextraktes auf. Man darf daraus folgern, daß sowohl die gesunde als auch die kranke Magen-Darmwand des Erwachsenen für antigene Nahrungsstoffe durchgängig ist, daß aber ein erheblicher Unterschied in der Resorptionsfähigkeit besteht, je nachdem ob es sich um eine gesunde oder kranke Schleimhaut handelt. Es müssen also auch hier zur erfolgreichen Allergisierung bestimmte quantitative oder qualitative Bedingungen, sei es des zugeführten Stoffes, sei es der resorbierenden Schleimhaut, vorliegen.

Experimentell gelang es bei Pflanzenfressern die schützende Darmwandbarriere zu durchbrechen und die Permeabilität zu steigern, wenn man Tieren sonst ungewohnte animalische Eiweißkörper verabreichte. *Rosenau* und *Anderson*, *Wells*, *Urbach* und *Kauffmann* haben derartige Versuche durchgeführt und die Tiere mit Eiklar allergisiert und die Resorptionsfähigkeit der Schleimhaut durch Zugabe von Natrium taurocholicum, Primulasäure, Glycyrrhizin, Saponine oder Galle gesteigert und wesentlich beschleunigte Reaktionszeiten erzielt. Es gelang auf diese Weise auch, hochmolekulare Eiweißkörper zur Resorption zu bringen. Von französischer und italienischer Seite aus (*Hajos*, *Auricchio*) sind Kaninchen und Meerschweine durch orale Zufuhr spezifisch überempfindlich gemacht worden. *Kauffmann* konnte durch seine Versuche auf diesem Wege eine typische Antrumgastritis mit Ulcerationen erzeugen.

Wenn es auf diesem Wege der enteralen Allergisierung möglich war, spezifische anaphylaktische Reaktionen der Schleimhaut zu erhalten und wenn dabei das Bild einer Gastritis des Antrumteils des Magens auftrat, so mußte das die Frage nahelegen, ob nicht diesem Vorgang auch die Ulcusesentstehung in geeigneten Fällen ihr Dasein verdankt.

Konjetzny und *Puhl* berichteten in Virchows Archiv von Untersuchungen an den Labmägen der Absatzkälber, bei denen sie geschwürige Defekte der Schleimhaut der kleinen Krümmung sowie eine typische Antrumgastritis fanden. Diese Geschwüre traten nur dann auf, wenn die Umstellung von Milch- auf Rauhfutterernährung einsetzte. Die Tiere zeigen dann häufig verminderte Freßlust, magern ab und bekommen Durchfälle und gelegentliches Erbrechen von Blut. Bei Kälbern im Alter von 4—5 Wochen sind von *Bongert* und *Tantz* in 78,4%, bei Tieren im

Alter von 12—14 Wochen in 98% der Fälle geschwürige Defekte der Labmagenschleimhaut gefunden worden. Dieses Ulcusleiden beim Kalb ist bisher auf rein mechanisch-exogenem Wege erklärt worden, wobei es sich um eine Irritation der Pylorusdrüsen Schleimhaut durch Nahrungsstoffe handeln soll, an die dieser Magenabschnitt noch nicht gewöhnt ist. Mir will jedoch vielmehr scheinen, daß hierbei anaphylaktische Vorgänge eine sehr wesentliche Rolle spielen.

Wenn also auf alimentärem Wege Antigene resorbiert werden und unter geeigneten Bedingungen beim Zusammentreffen mit dem zellständigen Antikörper zu stürmischen, klinisch erkennbaren Reaktionen führen, warum sollte es a priori von der Hand zu weisen sein, daß auch in der menschlichen Pathologie enterale anaphylaktische Reaktionen am Magen-Darmkanal auftreten? In der Tat haben bereits *Schittenhelm* und *Weichert* klinisch und experimentell derartige Reaktionen am Digestionstraktus mit heftigen Motilitätsstörungen gesehen, die unter dem Bilde einer Enteritis verliefen. Neben einer Bluteosinophilie und heftigen Spasmen fand sich eine Absonderung von reichlich Schleim, in dem *Charcot-Leydensche* Krystalle vorhanden waren. Von klinischer Seite ist auf Grund massenhafter Beobachtungen verschiedentlich die Vermutung ausgesprochen worden, daß auch eine Reihe anderer meist stürmisch und flüchtig verlaufender, aber zu Rezidiven neigender Krankheitsbilder ihre Ursache in anaphylaktischen Erscheinungen haben können. Diese Vermutungen sind bisher ohne schlüssige Beweisführung geblieben, da einesteils die Reaktion zu flüchtig war und kein bleibendes anatomisches Substrat hinterließ, andererseits positive Testproben nicht zu erreichen gewesen waren.

Es war meine Aufgabe, im Tierversuch durch typische, genügend lang andauernde anaphylaktische Reaktionen bestimmte Veränderungen am Magen zu erzeugen und diese auf ihre Verwertbarkeit in der menschlichen Pathologie kritisch zu untersuchen.

Eigene Versuche.

Die ersten Vorversuche galten der Frage, wie der Kaninchenmagen auf mechanische Verletzungen der Schleimhaut und tieferer Wand-schichten reagiert, in welcher Zeit eine Heilung erfolgt und wie sich das Verhalten des Magens im allergisierten Zustand ändert.

Ich beschränke mich auf eine kurze Beschreibung der Versuche, da sie an sich bekannte Tatsachen bestätigen und jederzeit am Operationstisch nachprüfbar sind.

Einer Versuchsreihe von 5 Kaninchen wurde in Äthernarkose nach Eröffnung des Bauches und Vorlagerung des Magens die große Krümmung kaustisch eröffnet und dann mit einem Paquelin präpylorisch an der kleinen Krümmung ein oberflächlicher Schleimhautdefekt oder auch eine tiefere Wunde mit Verletzung der Muskulatur erzeugt. Relaparotomien

in Abständen von 5—20 Tagen und spätere histologische Untersuchungen zeigten, daß ein gewöhnlicher Defekt der Schleimhaut, selbst dann, wenn Teile der Muscularis mitzerstört sind, glatt verheilt. Nach 8 Tagen ist das eingebrannte Ulcus nur als reizlose Einbuchtung der Wand zu erkennen, nach 14 Tagen fast völlig geschwunden. Bei Mitverletzung tieferer Wandschichten heilt der Defekt als kleine strahlige Narbe aus.

An diesen Heilungsergebnissen der beschädigten Magenwand ändert sich auch dann nichts, wenn die gleichen Versuche bei mit Pferdeserum hochsensibilisierten Tieren durchgeführt werden. Diese Versuche sind eindeutig von vielen Autoren erhoben worden und werden als Beweis angeführt, daß eine mechanische Schädigung der Magenschleimhaut bei Mensch und Tier für sich allein niemals zur Ausbildung des Symptomenkomplexes eines Ulcus führen kann. Auch die Konstitution als zusätzlicher endogener Faktor ändert daran nichts, wie mannigfache klinische Beobachtungen beweisen. Es lassen sich ungezählte Fälle anführen, bei denen Mägen, auch chronische Gastritismägen, wegen eines vermuteten Ulcus eröffnet wurden, bei denen aber ein Geschwür nicht gefunden wurde. Bei einem Teil dieser Fälle lag zweifellos eine Ulcusdisposition vor, wie spätere Operationen und Resektionen nach Feststellung eines Geschwürs zeigten. Es ist in diesen Fällen fast die Regel, daß trotz dauernder Hypersekretion und Hyperacidität später zwar ein Ulcus an typischer Stelle gefunden wird, daß jedoch der Ort der früheren Gastrotomie gar nicht oder nur bei genauer Kenntnis der Lage als geringfügige indurierende Wandverdickung gefunden wird. Es muß also zum mindesten zu dem exogenen Faktor der mechanischen, chemischen oder thermischen Schädigung ein weiterer endogener Faktor kommen, der sowohl für die Entstehung des ersten Defekts als auch für das Fortbestehen des Symptomenkomplexes eines Ulcus verantwortlich ist.

Die nächste Versuchsreihe umfaßte 20 hochsensibilisierte Kaninchen, die mit Pferdeserum solange allergisiert waren, bis ein deutliches positives Arthusphänomen auftrat. Zum Beweis dafür, daß die Tiere tatsächlich allergisch reagieren, wurde ihnen ein Tropfen Pferdeserum in den Con-junctivalsack gegeben, der augenblicklich mit einer heftigen Rötung durch intensive Blutgefäßfüllung, Ödem und Tränenfluß antwortete. Diesen Tieren wurde ebenfalls nach Laparotomie der Magen vorgelagert und nun subserös mit feinsten Nadel ein Tröpfchen Pferdeserum in die Lymphbahnen gegeben. Die Tiere reagieren ausnahmslos mit einer blitzschnellen intensiven Erweiterung der örtlichen Capillaren, mit einem Ödem der Magenwand und einer starken Füllung sämtlicher Lymphbahnen, die teilweise als Netzwerk sichtbar werden. Noch deutlicher wird die Reaktion des Gefäßapparates, wenn man nach dem Vorschlag von *Fischer* und *Kaiserling* in die Lymphbahnen etwas Luft vorspritzt. Sämtliche Erscheinungen der akuten Gefäßreaktion einschließlich des Ödems gehen nach wenigen Minuten bis zu längstens

einer halben Stunde wieder zurück und hinterlassen keinen erkennbaren bleibenden Effekt. Die hier erzeugte einwandfreie hyperergische Reaktion ist durch die Flüchtigkeit ihrer Erscheinung genau wie am Conjunctivalsack des Auges charakterisiert.

Man kann interessanterweise diese flüchtige Reaktion an allen Teilen des Magens erzeugen, doch ist sie am eindrucksvollsten und am intensivsten im Gebiet der kleinen Krümmung und in Pylorusnähe.

Bei anderen Tieren dieser Versuchsreihe wurde das Pferdeserum in größeren Dosen in einen etwa pfenniggroßen Bezirk der Magenwand infiltriert lediglich mit dem Erfolg, daß die Erscheinungen noch intensiver und langdauernder wurden. In einzelnen Fällen war bei der Re-laparotomie nach einem Tage oder bei der Tötung des Tieres eine mehr oder weniger ausgedehnte fleckförmige oder flächenhafte Rotfärbung der Serosa durch Blutaustritt aus den Capillaren festzustellen.

Anderen Tieren dieser Versuchsreihe wurde nach Eröffnung des Magens das Serum auf die vorher durch physiologische Kochsalzlösung abgespülte Schleimhaut geträufelt, ohne daß verwertbare Reaktionen im Schleimhautgebiet festgestellt werden konnten. Nach submuköser Verabfolgung der Erfolgsdosis trat zwar eine umschriebene Rötung mit vermehrter Blutfüllung auch größerer Gefäße ein, doch ließ sich nicht sicher entscheiden, ob die beobachtete Schwellung in der Submucosa durch das Serum bewirkt oder zusätzlich durch ein Ödem verstärkt wurde.

Diese Versuche zeigten ganz allgemein, daß das hochsensibilisierte Tier nach Einwirkung der Erfolgsdosis am gewünschten Ort mit einer intensiven, aber flüchtigen Reaktion des Gefäßapparates im Sinne einer verstärkten Capillardurchblutung mit verlangsamtem Blutstrom, Ödem und evtl. Diapedesisblutungen in die Umgebung antwortet. Diese hyperergische Gewebsreaktion ist ihrem Charakter nach flüchtig, reversibel und ohne Dauereinfluß auf das betroffene Gewebe. Als besonders auffällige Erscheinung konnte jedoch aus den Versuchen entnommen werden, daß die Reaktionen des Gefäßapparates im Antrum- und Pylorusgebiet am intensivsten und eindrucksvollsten auftraten.

Rein theoretisch war eine andere Reaktion auch garnicht zu erwarten. Ähnlich wie bei der intravenösen Applikation verteilt sich das Antigen auf verhältnismäßig große Gewebsflächen und wird rasch unter zunehmender Verdünnung abtransportiert, so daß die hervorgerufene Antigen-Antikörperreaktion des Gewebes nur solange flüchtig in Erscheinung tritt als ungesättigte Antigene vorhanden sind.

Um zu einer länger dauernden cellulären Antigen-Antikörperreaktion zu kommen, war es daher notwendig, am Magen die Menge des resorbierbaren Antigens zu steigern und den Ort der Resorption zu beschränken, um zu weiteren Ergebnissen zu kommen.

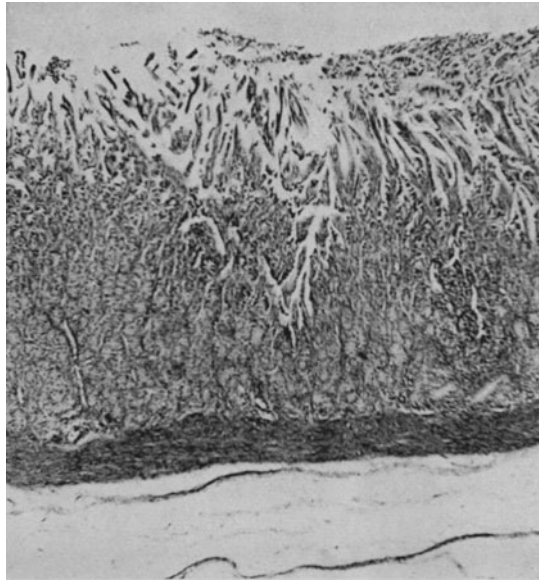


Abb. 1. Normale Magenschleimhaut eines unbehandelten Kaninchens.

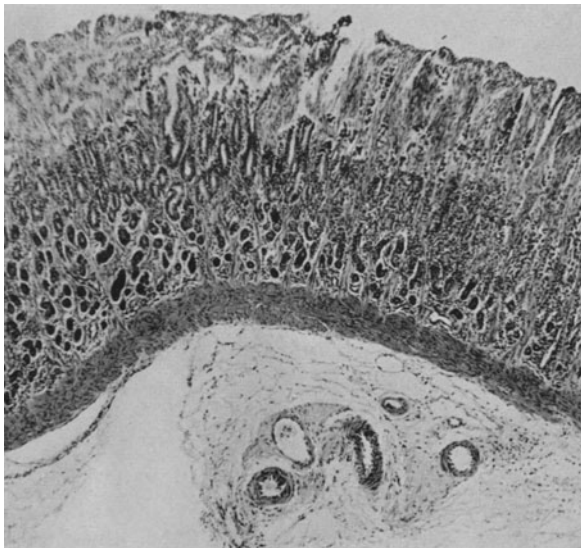


Abb. 2. Magenschleimhaut eines mit Pferdeserum vorbehandelten Tieres nach Verfütterung von serumgetränkten Kartoffelstückchen. Drüschläuche durch Verbreiterung des Zwischengewebes stark auseinandergedrängt. Geringe Zellvermehrung in der Zwischensubstanz. Oberfläche ohne Defekte.

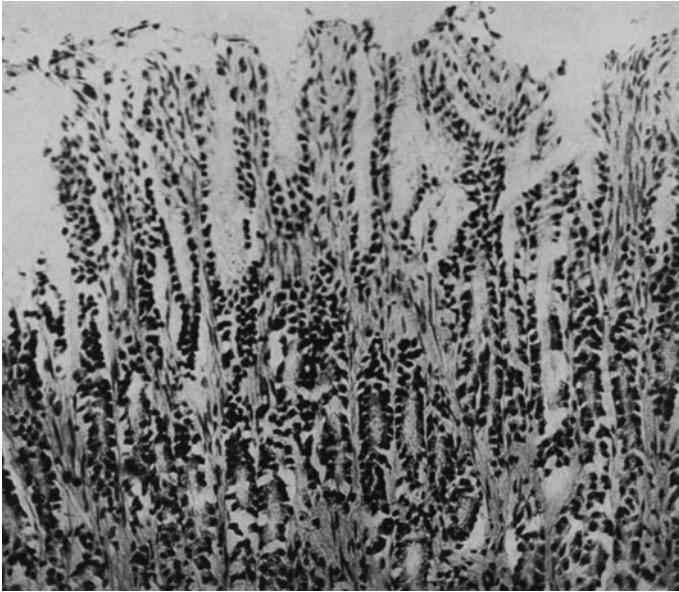


Abb. 3. Schleimhaut desselben Tieres bei stärkerer Vergrößerung. Man erkennt das starke Ödem der Schleimhaut, die auseinandergedrängten Drüsenschläuche ohne nennenswerte celluläre Reaktionen.

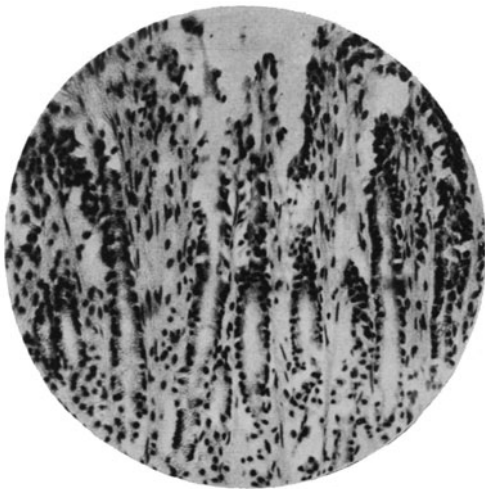


Abb. 4. Dieselben Verhältnisse wie auf Abb. 3 im Teilausschnitt.

Es würde zu weit führen, die vielen fehlgeschlagenen Versuche in ihrer Anordnung alle aufzuzählen, die gemacht wurden, um am Magen selbst protrahierte hyperergische Reaktionen zu erzeugen. Teils waren diese Versuche ergebnislos, teils nicht verwertbar, da man mechanische Ursachen durch wiederholte Magenwandverletzungen nicht ausschließen konnte.

Nach mancherlei Vorversuchen wurde einer weiteren größeren Serie von Kaninchen in Äthernarkose nach

Laparotomie der erste Duodenalknick etwa 2 cm distal vom Pylorus durch 2 seroseröse Raffnähte derart eingengt, daß nun ein spitzwinkliger Darmknick entstand, der zu einer mechanischen Verzögerung

der Entleerung führte. Kontrollen bestätigten, daß im Verlauf von etwa 14 Tagen bei anfänglicher Beschränkung der Nahrungsquantitäten unter Erhaltung ihrer qualitativen Höhe eine Magendilatation auf etwa das Doppelte des Normalen eintrat. Während dieser Zeit sind die Tiere in der üblichen Weise mit Pferdeserum durch subcutane Injektionen sensibilisiert worden. Wurde nunmehr die Erfolgsdosis des Serums in



Abb. 5. Kaninchen Nr. 689. Sensibilisiert mit Pferdeserum, 3 Tage lang mit serumgetränkten Kartoffelstückchen gefüttert. Frisches Präparat, unmittelbar nach der Sektion gezeichnet. Frische Antrumgastritis mit einer hämorrhagischen Erosion an der kleinen Kurvatur unmittelbar vor dem Pylorus.

größerer Menge und über einige Tage dem Futter des Tieres (Brotstückchen und Rübenschnitzel) beigemischt, zeigten die Tiere schon nach wenigen Stunden eine auffällige Unruhe, krampfhaftes Würgen, Speichelfluß und verminderte Freßlust. Den Zustand der Magenschleimhaut eines in diesem Stadium getöteten Tieres zeigt die Abb. 2. Man erkennt ein deutliches interstitielles Ödem, Auseinanderweichen der einzelnen Drüsenschläuche, fibrinoide Quellungen im Bindegewebe und eine allgemeine sulzige Auflockerung der Gewebe (Abb. 3 und 4).

Setzt man die Serumfütterung der Tiere fort, oder gibt man den freßunlustig gewordenen Tieren weitere Serummengen durch eine Schlundsonde und tötet diese Tiere nach 3—4 Tagen, zeigt sich häufig ein flaches, rundlich oder eckig geformtes Schleimhautgeschwür oder auch eine hämorrhagische Erosion (Abb. 5 und 6). Auf diesen Bildern

erkennt man bereits deutlich die älteren Veränderungen durch die Zunahme der Verquellung und die Emigration von Rundzellen in das

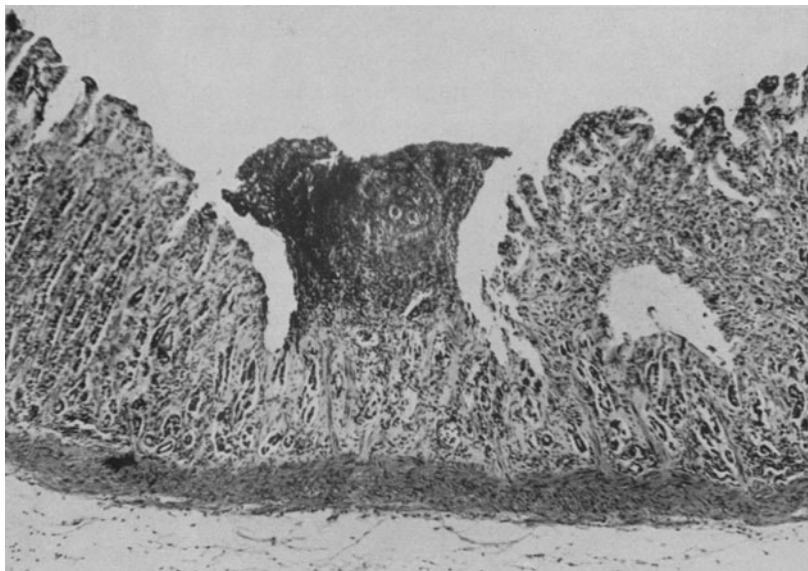


Abb. 6. Histologischer Schnitt durch die Erosion. Teilweise defekte Schleimhaut mit Blutaustritt.

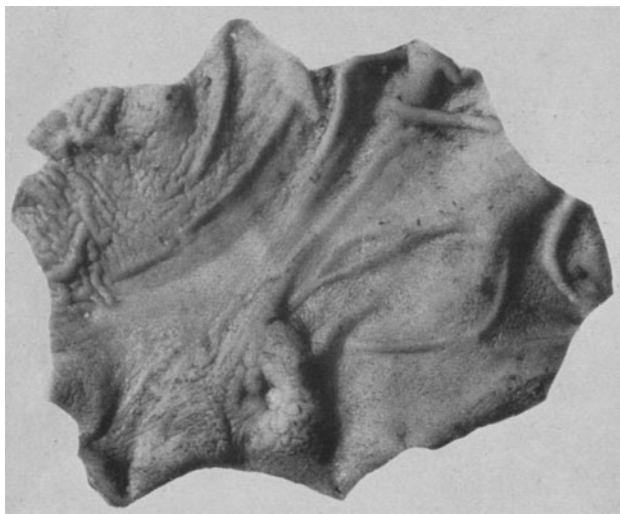


Abb. 7. Schleimhautulcus, etwa 5 Tage alt. (Nr. 59.)

Interstitium hinein, verbunden mit einer Erweiterung und verstärkten Füllung der Gefäße. Unter dem Einfluß protrahierter Dosierung des

Antigens kommt es bei den aufgetretenen Geschwüren mehr und mehr zur Ausbildung eines chronischeren Stadiums. So zeigt Abb. 7 und folgende ein Ulcus nach 5 Tagen mit bereits deutlicher Ausprägung der Zone fibrinoider Nekrose im Geschwürsgrund und Abb. 10 und folgende das ausgeprägte chronische Ulcus, das in diesem Falle 40 Tage alt ist. Dieses Ulcus zeigt bereits alle bekannten Veränderungen, die auch dem menschlichen, chronisch gewordenen Ulcus eigen sind.

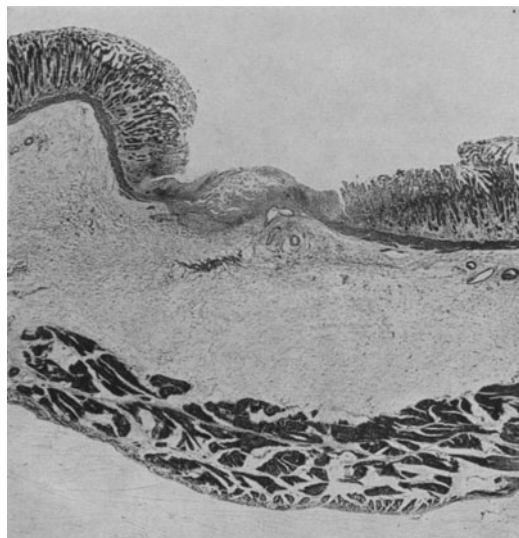


Abb. 8. Mikroskopisches Bild von Abb. 7. Breite Quellungszone zwischen Mucosa und Muscularis. Defekt der Schleimhaut mit Zerstörung der Muscularis mucosae. An der Demarkationsgrenze unter der Nekrose reichliche Leukocyten und Lymphocyten.

Ganz gleiche Gewebsdefekte am Magen lassen sich am Versuchstier erzeugen, wenn man die Serumallergisierung statt parenteral durch langdauernde Verfütterung erzeugt, doch sind diese Versuche wegen der nicht dosierbaren Serumresorption vom Magen her nicht so eindeutig kontrollierbar und überzeugend. Immerhin konnte mehrmals durch Serumverfütterung über 8 Wochen ein positiver Haut- und Conjunctivaltest und nach weiteren 4 Wochen ein typischer Gewebsdefekt am Magen erzeugt werden.

Grundsätzlich etwas anders werden die erzeugten Ulcera in ihrem Erscheinungsbild, wenn man statt eines flüssigen oder halbflüssigen Antigens dieses in fester Form (koaguliertes Eiweiß) zuführt. Schon die klinische Reaktion der Tiere ist außerordentlich viel stürmischer, die Tiere verweigern jede Nahrung und bieten einen Zustand, der dem eines leichten anaphylaktischen Shocks sehr ähnlich ist. Abb. 13 und 14 sowie 15 und 16 zeigen Bilder von Mägen, die 8 bzw. 18 Stunden nach

erfolgter Applikation der Antigendosen gewonnen wurden. Der Substanzdefekt der Magenwand hebt sich scharf und trichterförmig ab und

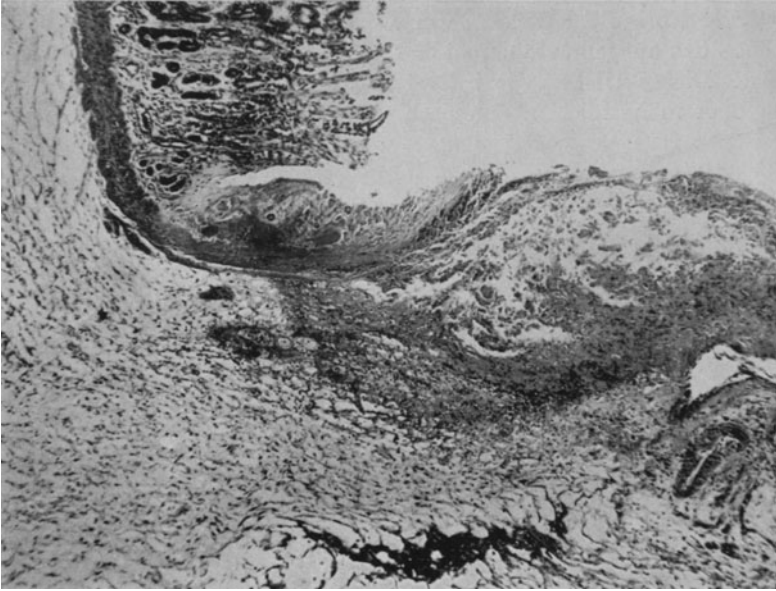


Abb. 9. Wie Abb. 8. Ausschnitt aus dem Übergang von Schleimhaut zum Ulcus bei stärkerer Vergrößerung.

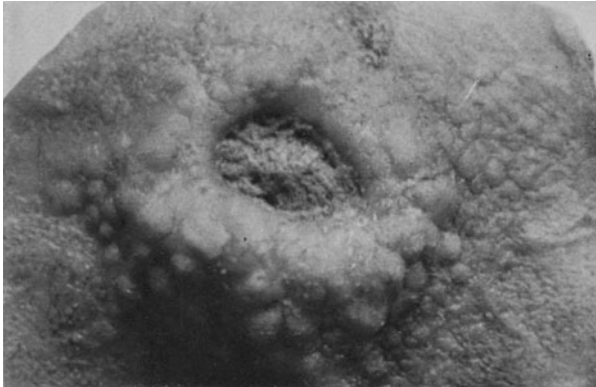


Abb. 10. Kaninchen Nr. 84. Ulcus etwa 40 Tage alt. Duodenalknick stenotisiert, protrahierte Serumfütterung. Trichterförmiges Ulcus mit wallartig aufgeworfenen Rändern mit umgebender Schleimhautgastritis und einigen oberflächlichen Ulcerationen.

läßt im histologischen Bild die kraterförmige Aushebung eines regelrechten Nekrosepfropfes erkennen. Offenbar kommt es unter dem Einfluß der stürmischen Gewebsreaktion zu einer ziemlich plötzlichen Ab-

stoßung und Nekrotisierung eines kleinen umschriebenen Wandteiles, ohne daß reaktive Veränderungen der Gewebe nachweisbar sind. Wichtig erscheint die Feststellung, daß es nicht allein unter dem Einfluß der

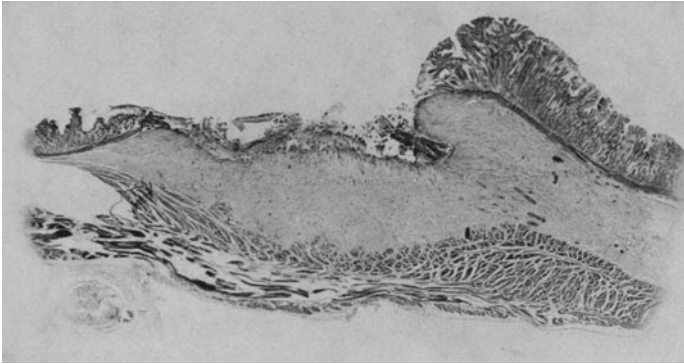


Abb. 11. Schnitt durch das Ulcus von Abb. Nr. 10. Die Muscularis ist an der Zerstörung beteiligt, die Nekrose abgestoßen. Übergang zum chronischen Ulcus.

hyperergischen Reaktion zur Ausbildung von mehr oder weniger akut aufgetretenen Ulcera mit Übergang in chronische Stadien kommt, sondern daß ohne Ausnahme alle diese Ulcera im Gebiet der kleinen Kurvatur, der Hinterwand des Magens und immer nur im Bereich des Antrumgebietes auftraten. Sie zeigen also dieselben Prädispositionsstellen wie sie auch für den menschlichen Magen typisch sind. Das beim normalen Kaninchenmagen wenig gefaltete und blaß braunrot gefärbte Schleimhautgebiet des Antrums zeigt bei den Versuchen das Bild eines ausgeprägten Gastritis mit zum Teil sehr starker Schwellung und Verbreiterung der Schleimhautfalten unter Auftreten einer intensiv braunroten Färbung. Auffallenderweise macht die Gastritis bei der Isthmusenge eine scharfe Abgrenzung gegen die unveränderte Fundusschleimhaut. Es kommt also nicht nur zum Chronischwerden eines akuten Ulcus, sondern auch zur Ausbildung einer typischen Antrumgastritis, die offenbar — wenigstens muß man das aus diesen Versuchen als möglich hinstellen — aus den gleichen Gründen im gesamten Antrumgebiet auftritt, wie der Gewebdefekt im örtlichen Bezirk.

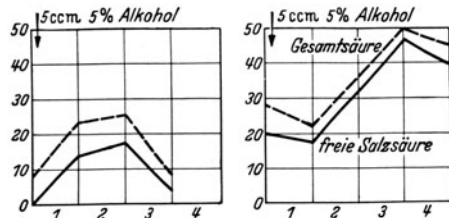


Abb. 12. Vergleichende Sekretionskurven vor und nach Verfüterung der Erfolgsdosis.

Gerade beim Kaninchen ist es äußerst schwierig, die Sekretionsverhältnisse des Magens genauer zu prüfen, da es nicht gelingt, den

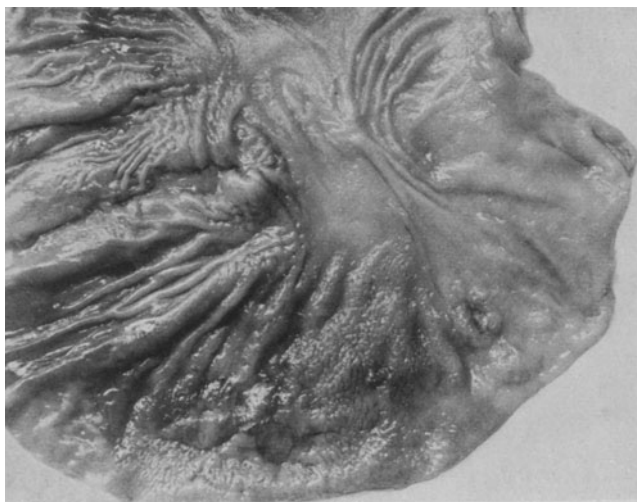


Abb. 13. Kaninchen Nr. 88. Sensibilisiert mit Eiklar. Duodenalknick eingengt, Verfütterung von koaguliertem Eiweiß. Ulcus an der Magenhinterwand bei akuter Gastritis mit enormer Schwellung der Schleimhaut.

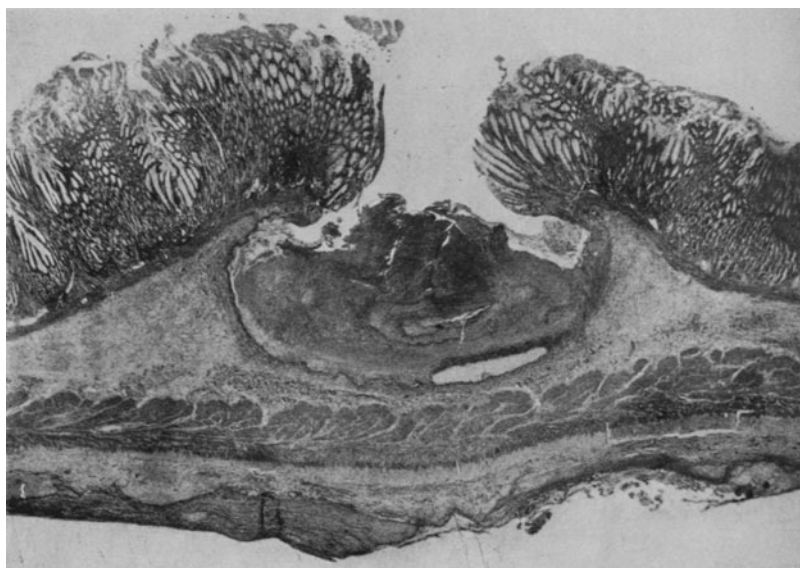


Abb. 14. Mikroskopischer Schnitt durch dieses Ulcus. Scharfrandig abgesetzter Nekroseherd in der Quellungszone zwischen Schleimhaut und Muscularis mit darüberliegendem Schleimhautdefekt (etwa 8—10 Stunden alt).

Magen genügend zu entleeren, ohne die Tiere zu entkräften oder zu schädigen. Die bei der fraktionierten Ausheberung gewonnenen Werte der Aciditätskurve stellen also keine absoluten Werte für die quantitative Sekretion des Magens dar, sondern können lediglich als Vergleichswerte betrachtet werden, die jedesmal gleiche Fehlerquellen enthalten. Die beigegebene Kurve auf Abb. 12 zeigt jedoch deutlich, daß die Aciditätswerte unter dem Einfluß der hyperergischen Reaktion nicht unerheblich ansteigen. Dieser Anstieg der Werte erfolgt gleichsinnig mit dem Auftreten der Gewebsveränderungen. Ob in diesem Falle einfach der intensive Reiz auf die Magenwand als solche oder die Antigen-Antikörperreaktion im Gewebe eine hypersekretorische Wirkung entfacht, ist heute noch nicht sicher zu entscheiden. Immerhin bleibt im vorliegenden Tierversuch die bedeutsame Tatsache bemerkenswert, daß durch die akut einsetzende Reaktion der Magenwand auf einen physiologischen Reiz eine hypersekretorische Leistungssteigerung im Antrumgebiet einsetzt und zunächst auch auf dieses Gebiet beschränkt bleibt. Die bisherigen experimentellen Ergebnisse mit körperfremden Stoffen als starken Gewebsreiz (überphysiologische Konzentrationen von Salzsäure u. dgl.), ließen immer nur über den ganzen Magen ausgedehnte peptische Erscheinungen auftreten, deren sekretorische Wirkung nicht sicher zu beurteilen war. Es muß daher die hochbedeutsame Frage aufgeworfen werden, wieweit die hyperergische Antigen-Antikörperreaktion als solche für die hypersekretorische Antrumgastritis verantwortlich gemacht werden kann.

Ob das Zusammentreffen von Antigen und Antikörper an der Zelle chemische oder physikalische Prozesse hervorruft, ist noch ungeklärt. Man nimmt lediglich an, daß nicht ein Toxin, sondern ein physikalisch-cellulärer Vorgang für die Schädigung verantwortlich ist, in dessen Gefolge eine histaminähnliche Substanz frei wird (*Lewis, Kämmerer*).

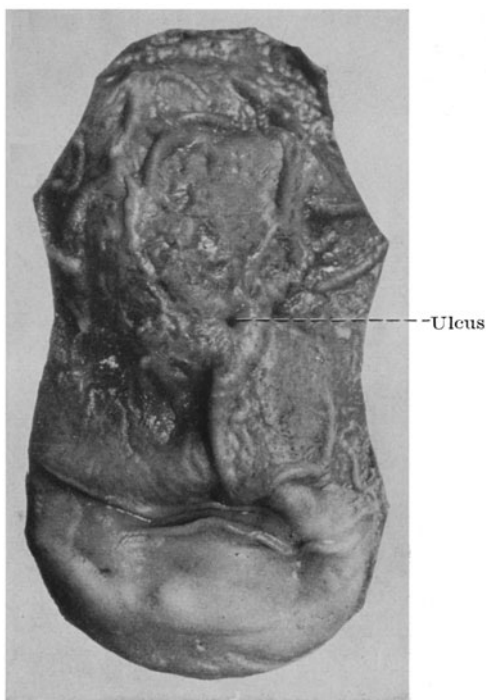


Abb. 15. Kaninchen Nr. 91. Behandlung wie Abb. 13. 18—20 Stunden nach Verfüterung der Erfolgsdosis. Scharfrandiger, ausgestanzter Wanddefekt im Gebiet der kleinen Krümmung.

Ob hier gewisse Beziehungen solcher histaminwirksamer Substanzen, deren starke sekretorische Wirkung bekannt ist, zu der Entstehung der akuten hyperaciden Gastritis vorhanden sind, läßt sich nur vermutungsweise annehmen.



Abb. 16. Mikroskopischer Schnitt durch dieses Ulcus. Nekrose abgestoßen. Scharf begrenzter Wanddefekt, der bis an die Muscularis reicht. Keine wesentliche zellige Reaktion.

Als Zusammenfassung aus den Versuchen darf abgeleitet und gefolgert werden:

1. Wenn im Experiment am hochsensibilisierten Tier unter Einhaltung besonderer Versuchsbedingungen eine genügend starke und genügend lange anhaltende örtliche Antigen-Antikörperreaktion ausgelöst wird, kommt es unter ödematöser Schwellung der Antrumschleimhaut und Hypersekretion qualitativer und quantitativer Art zur Ausbildung von Schleimhautdefekten in bestimmten Gebieten des Antrumteiles des Magens.

2. Diese Vorgänge sind je nach Stärke und Dauer der Reizeinwirkung variabel. Je akuter und stärker der Reiz, um so heftiger die lokale Reaktion, die sich bis zur örtlichen Nekrose steigern kann. Je protrahierter der Verlauf, um so stärker die sekundären geweblichen Reaktionen.

3. Es lassen sich gewebliche Bilder erzeugen, die durch Erosionen, akute Schleimhautdefekte und deren Übergänge in chronische Stadien gekennzeichnet sind, wie sie auch in der menschlichen Pathologie als verschiedene Ulcusstadien in ganz ähnlicher Weise anzutreffen sind.

4. Gleichartige Versuchsbedingungen am nicht sensibilisierten Kontrolltier lassen diese Veränderungen nicht auftreten, woraus hervorgeht, daß der anaphylaktischen Reaktion als solcher eine sehr entscheidende Bedeutung zukommt.

Wenn auch ursprünglich die Aufrollung dieses Fragenkomplexes nicht von der Seite der Allergieforschung in Angriff genommen wurde, mußte doch auf die Erkenntnisse und Ergebnisse dieses Gebietes zurückgegriffen werden, da sich hier eine Möglichkeit bot, einen kleinen Teilausschnitt aus dem großen Komplex immunisatorischer Vorgänge im Organismus herauszunehmen und unter greifbaren Voraussetzungen zu studieren. Hinzu kam, daß eine Reihe klinischer Beobachtungen, auf die noch zurückzukommen sein wird, den Gedanken nahe legte, daß vielleicht doch viel häufiger eine latente Allergie vorliegt, als man früher anzunehmen geneigt war (siehe die Untersuchungen *Salkins*). Zur klinischen Manifestation müssen beim Menschen allerdings besondere individuelle Dispositionen vorliegen, die einmal in der Art der Antikörperproduktion zum anderen in einer besonderen Ansprechbarkeit des autonomen Nervensystems auf normal unterschwellige Reize gegeben ist (*Schmidt*). In seinem zusammenfassenden Referat auf dem Kongreß der deutschen pathologischen Gesellschaft 1937 vertrat *Schmidt* die These, daß „die Auslösung klinisch manifester Symptome von Allergie nur indirekt durch den Ablauf spezifischer Antigen-Antikörperreaktionen bedingt wird, vielmehr direkt durch die Wirkung von histaminähnlichen Substanzen das Problem der klinischen Erscheinungen ein pharmakologisches wird und mit dem Problem der chemischen Übertragung der Nervwirkung eng zusammenhängt“. Im allergisch reagierenden Organismus spielen sich immunisatorische Vorgänge gegen Stoffe spezifisch-antigener Natur demnach auf Grund besonderer dispositioneller und konstitutioneller Voraussetzungen derart ab, daß bereits ein unterschwelliger Antigenreiz zur geweblichen Reaktion führt (Leistungsschwäche des Mesenchyms?). Im Experiment kann man den Dispositionsfaktor oder die Reaktibilität auf den unterschweligen Reiz ersetzen durch Massierung des Antigens unter Berücksichtigung eines Zeitfaktors der Reizwirkung. Ähnlich wie bei der „Umstimmung der Gewebsreaktibilität“ bei der Herdreaktion auf bakterieller Basis wird die Angriffsmöglichkeit für unterschwellige Reize durch lokale Erschöpfung der immunisatorischen Kräfte geschaffen.

Von dieser Seite gesehen, gewinnt auch die Frage der Ulcusentstehung auf allergisch-experimenteller Basis über die reine Allergie als konstitutioneller Diathese des Organismus weiteres Interesse als Immunitätsproblem. So kommen wir auf den Ausgangspunkt unserer Betrachtungen zurück, indem wir der Ulcusbildung nicht eine primär besondere einmalige Entstehungsursache zuerkennen, nicht nach der Ursache des Ulcusleidens fragen, sondern feststellen, daß unter

Umständen durch unterschwellige Reize am Erfolgsorgan des Magens auf dem Boden „immunisatorischer Umstimmungen“ organeigentümliche Reaktionen hervorgerufen werden, die zu einem Gewebsdefekt führen. Ist dieser Reiz eine lokale Antigen-Antikörperreaktion, kommt es zur Defektbildung der Schleimhaut unter gleichzeitiger Ausbildung einer beschränkten Gastritis.

Konjetzny und *Puhl* gaben der Gastritis in der zeitlichen Folge den Vorrang vor dem ulcerösen Defekt, der nur eine Komplikation der ersteren darstellen sollte. Im Experiment zeigt sich ebenfalls die hypersekretorische Funktionssteigerung der Schleimhaut an erster Stelle, dann erst der Defekt, wobei der letztere abhängig ist von der Reizintensität und Reizdauer. Nach dem Ergebnis der Versuche ist der Salzsäure eine besondere peptische Wirkung wenigstens bei der Entstehung der Ulcerationen nicht zuzuerkennen, wohingegen sie für die Fortbildung und chronische Weiterentwicklung offenbar in dem Augenblick bedeutsam wird, wo sekundäre gewebliche Reaktionen einsetzen. Im Experiment läßt sich zeigen, daß der Prozeß bis dahin reversibel ist. Wird die Reaktion vorher unterbunden, tritt eine *restitutio ad integrum* ein, wird sie fortgesetzt, bleibt der Defekt unter dem Einfluß sekundärer Reaktionen der Gewebe bestehen. Der vorher spezifisch ausgelöste Defekt wird unter dem Einfluß regenerativer Vorgänge der Gewebe unspezifisch weiter unterhalten, wahrscheinlich unter tätiger Mitwirkung der Salzsäure. Die Parallelen zur Klinik sind bekannt; je länger ein Ulcus besteht, um so unspezifischer der Symptomenkomplex und um so undeutlicher die Periodizität des Leidens und die akute hypersekretorische Antrumgastritis breitet sich langsam unter Verminderung der sekretorischen Leistung über den Gesamtmagen aus. Aus der Besonderheit der anfänglichen Ulcusgastritis wird die banale atrophierende Pangastritis mit der Ulcusnarbe. Es bleibt dann nur der Ulcusträger mit seiner besonderen konstitutionell bedingten Ansprechbarkeit seines autonomen Nervensystems.

Mir scheint das Wesentliche dieser Vorgänge darin zu liegen, daß eine zeitlich begrenzte Änderung der örtlichen Zellreaktibilität (Immunitätslage) unter dem Einfluß eines besonderen Reizes unterschwelliger Art zu ebenfalls zeitlich begrenzten Vitalschädigungen führt, deren sichtbarer Effekt von organeigentümlichen Reaktionen abhängt. Es scheint mir unerläßlich, neben der allgemeinen Reaktionsänderung von einer lokalen Änderung zu sprechen (die an sich latent sein kann) weil sonst eine Fernwirkung mit örtlicher Reaktion nicht denkbar wäre.

Wie weit nun rein klinisch im Einzelfalle das Ulcusleiden, dessen konstitutionelle Abhängigkeit so offensichtlich ist, auf einer wirklichen allergischen Diathese beruht, ist schwer zu entscheiden. Persönlich bin ich nicht der Ansicht, daß allergische Vorgänge im Sinne spezifischer Überempfindlichkeitsreaktionen am Magen eine sehr große Rolle spielen.

Es kam mir zunächst nur darauf an, zu zeigen, daß gewebliche Reaktionen auf endogener Basis typische Bilder erzeugen, die dem Symptomenkomplex des menschlichen Ulcus zum mindesten sehr ähnlich sind und daß reine exogene mechanische Ursachen zur Erklärung gar nicht nötig sind. Bei näherer Untersuchung zeigt sich, daß auch die Klinik dafür Belege zu bringen in der Lage ist, daß eine allergische Diathese des Ulcusträgers gar nicht so ganz selten ist. Das gilt vor allem für diejenigen Menschen, die ohne besondere Initialsymptome sozusagen aus heiterem Himmel heraus ein Ulcus mit Komplikationen bekommen. Hier sind besonders die Perforationen und Blutungen zu nennen. Man nahm schon immer an, daß hier ganz besondere Verhältnisse obwalten müßten, gewissermaßen schlagartig ein Loch in die Magenwand zu stanzen oder ein größeres Gefäß zu arrodieren. Es war niemals gelungen, einen thrombotischen Gefäßverschluß zu finden, der so umschriebene Wanddefekte machen könnte oder aus dem Mageninhalt Stoffe zu isolieren, die in der Lage wären, ein größeres Gefäß zu verletzen.

Schlußbemerkungen.

Wie schon eingangs erwähnt, gingen unsere Versuche nicht unbedingt davon aus, die allergische Natur des Ulcusleidens zu beweisen. Indessen sind in neuerer Zeit zahlreiche Stimmen laut geworden, die auf Grund klinischer Beobachtungen eine Mitwirkung allergischer Vorgänge am Ulcusleiden annehmen. (*Hansen* u. a.) Ob tatsächlich eine allergische Diathese für einen großen Teil der Ulcusträger anzunehmen ist, steht noch dahin und ist weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Das Ziel unserer Untersuchungen war, einen Beitrag zu der Frage zu liefern, wieweit örtlich und allgemein Umstimmungsreaktionen des Organismus im Rahmen des gesamten Immunitätsproblems auf noch als physiologisch zu bezeichnende Reize experimentell in Beziehung zu bringen sind. Die Allergie stellt in diesem Zusammenhang ja nur einen Sonderfall der als Immunitätsvorgänge zu bezeichnenden Reaktionen dar. Hier sind sowohl die Antigene näher definierbar als auch die absolute Spezifität ihrer Bindung an die Antikörper bekannt. Es läßt sich deshalb im Experiment bei künstlicher Zufuhr des bekannten Antigens auch die spezifische Reaktion mit dem Antikörper in dosierbarer Weise entweder als stumme Reaktion humoraler Verlaufsform oder als Reaktion an der Zelle nach Belieben erzeugen und studieren. Das bedeutet einen nicht zu unterschätzenden Vorteil für das Verständnis anderer immunisatorischer Reaktionen, die außerhalb der eigentlichen Allergie liegen.

Wir wissen heute, daß auch Bakterien und deren Toxine antigenen Charakter haben können, d. h. daß sie bei Berührung mit dem lebendigen Organismus zur Bildung darauf spezifischer Antikörper führen. Die Fokalinfection und ihre rückwirkende Umstimmung auf den Organismus oder einzelner seiner Organe hat uns zur Genüge bewiesen, daß Antigen-

Antikörperreaktionen hierbei eine Rolle spielen, wenngleich ihr Umfang im Einzelfall schwer zu erkennen und gradmäßig abzuschätzen ist. In welchem Maße noch andere unbekanntere Faktoren in dem Wechselspiel des Kampfes zwischen eingedrungenen Bakterien, deren Toxine oder andere Stoffe und Abwehrmaßnahmen des Organismus eine Rolle spielen, ist noch unbekannt. Man darf nicht vergessen, daß das, was wir Immunität nennen, ein sehr komplexer Vorgang ist, bei dem auch die natürliche Resistenz eine große Rolle spielt.

Bei dem heutigen Stande unseres Wissens bleibt nichts übrig, als bescheiden festzustellen, daß unsere Kenntnisse über den Wirkungsmechanismus immunisatorischer Vorgänge noch sehr lückenhaft sind. Das nähere Studium allergischer Reaktionen, die in diesem Sinne als ein Teilausschnitt allgemeiner Immunitätsreaktionen zu werten sind, und bei denen es zu einer Änderung der Gewebsreaktibilität lokaler und allgemeiner Natur kommen kann, hat uns jedoch in die Lage versetzt, diese Seite des Problems auch in ihren geweblichen Auswirkungen näher zu studieren.

Kommt es einmal zu einer Antigen-Antikörperreaktion an der Zelle, sei es, daß eine quantitative Überlegenheit des Antigens gegenüber dem gebildeten Antikörper vorhanden ist, sei es, daß auf Grund einer konstitutionell bedingten Fehlbildung von vornherein ein Defizit an freien Antikörpern vorhanden ist (allergische Diathese), beobachten wir am reagierenden Gewebe das, was wir als hyperergische Entzündung im Sinne *Rössles* und *Klinges* bezeichnen. Was sich im einzelnen zwischen dem Antigen und dem zellgebundenen Antikörper an Reaktionen chemischer Natur abspielt, wissen wir nicht, wir können lediglich den Erfolg feststellen, der sich in Form umschriebener Durchblutungsstörungen, Ödem und in höheren Graden als Zellschädigung dokumentiert. Ob diese Reaktion auf den Gefäßapparat lokal bedingt ist oder auf dem Umwege über die Beeinflussung vasomotorischer Zentren zustande kommt, steht noch dahin. Die Tatsache, daß zahlreiche Fernwirkungen auch bei anderen Organen festzustellen sind, spricht sehr für eine entscheidende Bedeutung nervöser Regulationen, wobei wir uns den *Ricker*-schen Auffassungen der Pathophysiologie nähern.

Wenn wir als Zusammenfassung unserer Versuchsergebnisse festgestellt haben, daß es tatsächlich durch Allergisierung gelingt, die Magenwand zu einer Reaktion zu veranlassen, die dem Ulcus sowohl im anatomischen Bilde gleichkommt als auch Begleiterscheinungen zur Folge hat, die sich als akute Gastritis mit Hypersekretion äußert, darf es erlaubt sein, den Versuch einer Erklärung anzuschließen. Wir sind uns dabei bewußt, hypothetisch zu bleiben und wollen keineswegs den vielen Ulcustheorien hiermit auf schwankender Basis eine neue hinzufügen, sondern lediglich die Möglichkeit einer Erklärung unserer Versuchsergebnisse geben.

Es darf durch die geschilderten experimentellen Untersuchungen als erwiesen angesehen werden, daß es bei genügender Allergisierung eines Tieres unter geeigneten Bedingungen zu einer hyperergischen Reaktion an der Magenwand kommen kann. Es ist durch die Untersuchungen weiterhin ein schlüssiges Beispiel zu anderen Beweisen hinzugefügt worden, daß die verschiedensten Reize des Magens fast immer zu geweblichen Veränderungen und auch zu funktionellen Besonderheiten führen, die als organspezifisch aufgefaßt werden müssen und ihren Ausdruck im Ulcussyndrom mit oder ohne Gewebsdefekt finden. Wie konnten weiterhin bei den Versuchen in vivo die schlagartig einsetzende Änderung der Durchblutungsverhältnisse im Sinne einer Stase und Liquordiapedese, in stärkeren Graden Erythrodiapedese beobachten, als deren Endergebnis bei protrahierter Einwirkung des Reizes eine Gastritis oder gar ein Ulcus resultiert.

Der Schluß dürfte nicht verwegen sein, wenn man annimmt, daß sehr starke Reize oder aber auch Reize in physiologischen Grenzen bei gleichzeitiger Umstimmung der Reaktibilität der Gewebe imstande sind, entweder durch lokale Zellreizung oder, was wahrscheinlicher ist, auf dem Umwege über nervöse Reize auf die Vasomotoren zu reversiblen Durchblutungsstörungen am Magen führen, die infolge ihrer organspezifischen anatomischen Anordnung zu umschriebenen Störungen der Ernährung und damit der Vitalität an Prädilektionsstellen für das Ulcus Veranlassung geben.

Damit wäre die alte *Virchowssche* Auffassung von den lokalen Durchblutungsstörungen wieder auf eine neue Grundlage gestellt und gleichzeitig die Auffassung *Rössles* von der „zweiten Krankheit“ auf dem Boden einer Quellaffektion im Sinne der Herdreaktion erweitert durch die Feststellung, daß lokale Durchblutungsstörungen bei vorhandener Umstimmung der Reaktibilität der Gewebe nach dem Vorbild der hyperergischen Gewebsreaktion bei den Modellversuchen der Allergie den Symptomenkomplex des Magenulcus auslösen.

Wenn auch durch diese Versuche die letzten Rätsel der Ulcusgenese nicht gelöst sind, so glauben wir doch, daß durch unsere Untersuchungen interessante Einzelheiten sowohl der Genese als auch einer möglichen Ätiologie aufgedeckt worden sind.

Schrifttum.

Albrecht: Das Ulcusproblem im Lichte moderner Röntgenforschung. Leipzig: Georg Thieme 1930. — *Anschütz* u. *Konjetzny*: Die Geschwülste des Magens. Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 146. — *Arschewsky*: Arch. Verdgskrkh. **46**, 345 (1929). — *Aschner*: Z. Konstit.lehre **9**, 6 (1923). — *Aschoff*: Über die Magenenge. Jena 1918. — Lehrbuch der pathologischen Anatomie, 4. Aufl., S. 821. Jena 1919. — Med. Klin. **1928 II**, 1931. — Med. Welt **1937 II**, 1023. — *Bauer, K. H.*: Mitt. Grenzgeb. Med.

u. Chir. **32**, 217 (1920). — Dtsch. med. Wschr. **1920 I**, 1138. — Arch. klin. Chir. **124**, 565 (1923); **1923 I**, 713. — *Berger*: Dtsch. Ges. inn. Med. 1939. — *Bergmann, G. v.*: Münch. med. Wschr. **1913 I**, 169. — Verh. dtsh. Ges. Chir., **42**. Kongr., Bd. 1, 68. In *v. Bergmann-Stachelins* Handbuch der inneren Medizin, Bd. 3, I., S. 633. 1926. — Klinisch-Funktionelle Pathologie des vegetativen Nervensystems. Handbuch der Physiologie, Bd. 14, S. 1062. — *Büchner*: Verh. dtsh. path. Ges. **1929**, 347. — Klin. Wschr. **1930 I**, 1. — Beitr. path. Anat. **85**, 683 (1930). — Die Pathologie der peptischen Veränderungen. Jena 1931. — Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von *Kolle, Kraus, Uhlenhuth*, Bd. 1—2, S. 759. — *Eichhoff*: Virchows Arch. **299**, H. 1/2 (1938). — *Gottschlich*: Beitr. path. Anat. **84**, 632 (1930). — *Graff*: Virchows Arch. **298**, H. 1—2 (1938). — *Gutzeit*: 40. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1928, S. 220. — Die Gastroskopie im Rahmen der klinischen Magendiagnose. Berlin: Springer 1929. — Klin. Wschr. **1929 II**, 2101. — Münch. med. Wschr. **1930 I**, 446. — Verh. dtsh. Ges. Verdgskrkh., 11. Tagg **1932**, 92. — Erg. inn. Med. **57**, 613 (1940). — *Hackental*: Virchows Arch. **298**, H. 3 (1938). — *Hansen*: Allergische Reaktionen und Erkrankungen des Gefäßsystems und des Kreislaufs. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1937. — Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1939. — *Hauser*: *Henke-Lubarschs* Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI, S. 393. 1916. — *Heinemann*: Beitr. path. Anat. **100**, H. 1 (1938). — *Henning*: Arch. Verdgskrkh. **41**, 321 (1927). — *Hohlweg*: Münch. med. Wschr. **1924 I**, 506. — *Hübner*: Erg. Chir. **20**, 266 (1927). — *Kämmerer*: Allergische Diathese und allergische Krankheit. München 1934. — *Kaiser*: Arch. klin. Chir. **188** (1937). — *Kaiserling*: Virchows Arch. **299**, H. 1/2 (1938). — *Kaiserling* u. *Fischer*: Virchows Arch. **297**, 146 (1936). — *Kaiserling* u. *Ochse*: Virchows Arch. **298**, H. 1 (1938). — *Kalk*: Das Geschwür des Magens und Zwölffingerdarms. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931. — *Kauffmann*: Krkh.forsch. **2/3** (1920). — Klin. Wschr. **1928 II**, 1903. — 41. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1929. — *Kauffmann* u. *H. Puhl*: Verh. dtsh. path. Ges. Würzburg **1925**. — *Kissling*: Dtsch. Ges. inn. Med. **1939**. — *Konjetzny*: Habilitationsschrift Kiel 1913. — *Brun's* Beitr. **85**, 913 (1914). — Verh. dtsh. Ges. Chir., **43**. Kongr. **1914**. — Beitr. path. Anat. **71** (1923). — Jber. Chir. **33** (1927). — Die Entzündungen des Magens. Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie, Bd. VI, Teil 2, S. 768. Berlin 1928. — *Lewin*: Beitr. path. Anat. **99** (1937). — *Morator* u. *Knüttel*: Wien. klin. Wschr. **1925 I**. — Dtsch. Z. Chir. **196**, 70 (1926); **202**, 167 (1927). — *Moskowicz*: Arch. klin. Chir. **122**, 444 (1922); **132**, 585 (1924). — *Puhl*: Arch. klin. Chir. **158**, 127 (1930). — Virchows Arch. **260**, 1 (1926). — Dtsch. Z. Chir. **197** (1926). — Habilitationsschrift Kiel 1929. — Arch. klin. Chir. **158**, 1 (1930). — *Riehm*: Klin. Mbl. Augenheilk. **92** (1934). — *Rintelin*: Virchows Arch. **299**, H. 4 (1938). — *Roessle*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25**, 766 (1913). — Virchows Arch. **299**, H. 1/2 (1938). — Klin. Wschr. **1933 I**, 574. — Dtsch. Ges. inn. Med. **1939**. — *Salén*: Acta med. scand. (Stockh.) **78** (1932). — *Schittenhelm*: Z. exper. Med. **45**, 58, 75 (1925). — *Schmidt*: Verh. dtsh. path. Ges. Frankfurt a. M. **1937**. — Dtsch. med. Wschr. **1941 I**. — *Siegmund*: Verh. dtsh. path. Ges. Würzburg **1925**. — Virchows Arch. **290**, H.1 (1933). — Verh. dtsh. path. Ges. Frankfurt a. M. **1937**. — Zbl. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. **3**, H. 4 (1938). — *Urbach*: Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Wien 1935. — *Veil*: Fokalinfektion und Bedeutung des Herdinfekts für die menschliche Pathologie. Jena 1940. — *Walzer*: J. of Immun. **14**, 143 (1927). — *Wells*: Die chemischen Anschauungen über Immunitätsvorgänge, 2. Aufl. Deutsche Übersetzung. Jena: Gustav Fischer 1932. — *Werner*: Virchows Arch. **301**, H. 3 (1940).