

Aus dem Institut für patholog. Anatomie und patholog. Histologie der Königl. Ung. „Franz Josef“ Universität in Szeged. (Direktor: Dr. E. v. BALOGH, o. ö. Professor.)

---

## Beiträge zur morphologischen Pathogenese des chronischen runden Magengeschwürs.\*)

Von:

Cand. med. FRANZ GERLEI und cand. med. VIKTOR DUBRAUSZKY.

Während mit der kausalen Pathogenese des runden Magengeschwürs besonders zahlreiche Arbeiten sich befassen, wird bisher über die morphologische Pathogenese, über die am Grunde des Geschwürs vorliegenden pathohistologischen Erscheinungen in verhältnismässig sehr spärlichen Untersuchungen berichtet. Die Ursache hiervon kann vielleicht auch darin gesucht werden, dass in den für die Pathologen leichter zugänglichen Leichenmaterial die feineren pathohistologischen Erscheinungen infolge der fortschreitenden Zersetzung und Selbstverdauung verdeckt bleiben.

Das pathohistologische Verhalten des Magengeschwürs wurde am eingehendsten eigentlich von Askanazy an Hand von 44 operierten Fällen studiert (1921).

Wir haben das Operationsmaterial in 6 Fällen von chronischen Magengeschwüren mit verschiedenen histologischen Methoden aufgearbeitet, welche wir später unten detailliert aufzählen werden.

Im Nachstehenden möchten wir zunächst die klinischen Daten von unseren 6 ausführlich untersuchten Fällen auszugsweise mitteilen und fügen unsere makroskopische Schilderung des operativ gewonnenen Materials hinzu.

*Fall 1.* 53 jähriger Mann. Seit 1 Jahr Magenbeschwerden. Appetitlosigkeit, nach der Mahlzeit auftretende Schmerzen etwas links von der Medianlinie, Brechreiz, Erbrechen. Gewichtsverlust von 6 Kg.

Stark herabgekommener, abgemagerter kachektischer Patient. Fahlgraue Hautfarbe, blasse anämische Schleimhäute. Im linken Epigastrium

---

\*) Mitgeteilt mit der Unterstützung der königl. ung. staatlichen Stiftung zur Förderung der Naturwissenschaften. Im Jahre 1927 als Preisschrift vorgelegt.

stark druckempfindlicher kleinapfelgrosser Tumor tastbar. Benzidin- und Weberprobe positiv. Freie Salzsäure 51, Gesamtazidität 92. Diagnose: Ulcus ventriculi. Medianlaparotomie in Lokalanästhesie. Resektion der teils in die Leber, teils ins Pankreas perforierten Magenpartie. Billroth II.

Das so gewonnene Präparat ist auf der kleinen Krümmung gemessen, zusammen mit den 2 cm. Duodenum 10 cm. lang. An der hinteren Wand des Magens, 3,5 cm. von Pylorus entfernt, eine pfeilspitzenförmige Perforation, welche in der Mitte eines besonders von der Serosa aus klar hervorscheinenden, etwas mehr als fünfmarkstückgrossen schwierigen Ulkustellers liegt. Die Magenschleimhaut ist um die Perforation strahlenförmig stark in Falten gezogen. An ihrer Oberfläche sind einige nur mit der Lupe sichtbare Epitheldefekte zu finden, sonst ist sie mit Schleim bedeckt.

Zu den Zwecken der histologischen Untersuchungen haben wir teils aus dem Geschwür, teils von mehreren anderen Stellen der Magenwand insgesamt 6 Blöcke verarbeitet.

*Fall 2.* 57 jähriger Mann. Auf längere Zeit zurückreichende Magenbeschwerden, welche sich seit  $1\frac{1}{2}$  Jahren zu typischen Ulkussymptomen entwickelt haben. Erhebliche Gewichtsabnahme; etc. Seine Schmerzen meldeten sich in den letzten Wochen häufiger.

Stark abgemagertes mittelmässig entwickelter Patient.

Probefrühstück: 1800 ccm. dunkelbrauner Mageninhalt, mit 500 ccm. unverdaulichem Bodensatz, welchem eine bedeutende Menge unverdautes Blut beigemischt ist. Freie Salzsäure 33, Gesamtazidität 66. Benzidin- und Weberprobe positiv. Medianlaparotomie in Chloroformnarkose. Erweiterter Magen, am Pylorus ein etwa nussgrosser schwieriger Tumor, der auch mit dem Netz verwachsen ist. Vier querfingerbreite Resektion mitsamt dem Pylorus. Billroth II. Das so erhaltene Präparat ist kinderhandteller-gross, misst an der kleinen Krümmung 6 cm. Auf der Magenstrasse 1,5 cm. vom Pylorus eine tiefe, bis an die Serosa reichende nabelartige Einziehung. Rund herum ist die Magenschleimhaut strahlenförmig eingezogen. Die Schleimhaut ist blassrosafarbig. Das Geschwür ist von einer — besonders von der Serosadecke aus deutlich sichtbaren — schwierigen Verdickung der Magenwand umgeben.

Zu histologischen Zwecken haben wir teils aus dem Geschwür, teils aus anderen Stellen des Magens insgesamt 7 Blöcke aufgearbeitet.

*Fall 3.* 38 jährige Frau. Vor 6 Jahren wurde bei der Patientin wegen typischer Ulkusbeschwerden eine Pylorusresektion vorgenommen. Nach der Operation wurde die Kranke beschwerdefrei, leidet aber seit 2 Monaten an ausserordentlich heftigen Schmerzen, welche unter dem linken Rippenbogen auftreten, auch ins Epigastrium ausstrahlen und ohne Brechreiz, Erbrechen oder wesentliche Abmagerung einhergehen.

Dekrepide, asthenische Kranke. In der Medianlinie über der per primam verheilten Wunde ausgesprochene Druckempfindlichkeit. Sonst keine Veränderung, keine Resistenz. Webersche und Benzidinreaktion positiv. Medianlaparotomie in Lokalanästhesie. Oberhalb der Gastroenteroanasto-

mese-Öffnung an der kleinen Kurvatur ist ein kallöser Ulkusteller von Einmarkstückgrösse tastbar. Resektion von  $\frac{2}{3}$  des Magens mitsamt der früheren Gastroenteroanastomose.

Das so gewonnene Präparat misst an der kleinen Kurvatur 15 cm. An der hinteren Wand des Magens befindet sich die Öffnung der alten Gastroenteroanastomose. Oberhalb derselben 5 cm. von der pylorischen Seite an der hinteren Wand des Magens, in der Nähe der kleinen Kurvatur sitzt eine bis zur Serosa hinunterreichende Vertiefung von 8 mm. Durchmesser. Die Schleimhaut des Magens zeigt mehrere stecknadelkopfgrosse oder grössere oberflächliche Defekte. Am Bauchfellüberzug ist die der Stelle des Geschwürs entsprechende einmarkstückgrosse schwierige Verdickung gut zu beobachten.

Das Geschwür, sowie die davon abgelegenen Magenpartien haben wir in 8 Blöcken verarbeitet.

*Fall 4.* 30 jähriger Mann, mit auf 4 Jahre zurückreichenden Magenbeschwerden, welche sich in auf den rechten Oberbauch lokalisierten Schmerzen, in nach den Mahlzeiten auftretenden Brechreiz und Erbrechen äussern. Er hat seit dieser Zeit etwa 15 Kg. abgenommen. In den letzten Wochen haben sich seine Beschwerden gesteigert, es ist sogar eine Magenblutung eingetreten.

Mittelhoher, mittelmässig entwickelter, beträchtlich abgemagertes Kranke. In der Pylorusgegend ausgesprochene Druckempfindlichkeit ohne Resistenz. Bei der Röntgenuntersuchung liegt der enorm erweiterte Magen zweihandbreit unter der Linie der Cristae iliacae. Sehr grosse Magenblase. Der untere Magenpol ist erweitert, entleert sich mangelhaft. Probefrühstück: massenhafter Mageninhalt mit Speiseresten von tags zuvor. Freie Salzsäure 60, Gesamtazidität 72. Lokalanästhesie, Magenresektion nach Finsterer. Am Pylorus ein fast taubeneigrosser Tumor, mit seiner Umgebung verwachsen.

Der resezierte Magen ist  $20 \times 30$  cm, einschliesslich der 3 cm. langen Duodenumpartie; die Magenschleimhaut ist blutreich, stark gefaltet, mässig verdickt. Am engen Pylorus bzw. an der hinteren Wand des Duodenum sitzt ein tief in die Muskelschicht eindringendes Geschwür von etwa 1 cm. Durchmesser. Am Rande des Geschwürs setzt die Schleimhaut scharf ab. In der Magenwand ist eine fünfmarkstückgrosse schwierige Verdickung zu tasten, woselbst starke Verwachsungen mit der Umgebung bestanden.

Wir haben teils aus dem Geschwür, teils von anderen Stellen des Magens insgesamt 7 Blöcke verarbeitet.

*Fall 5.* 30 jähriger Mann. Magenbeschwerden seit 2 Jahren. Saures Aufstossen, später Brechreiz, 2—3 Stunden nach den Mahlzeiten auftretendes Erbrechen, Schmerzen oberhalb und etwas rechts vom Nabel, nach beiden Seiten in die Lendengegend ausstrahlend. Er hat 5—6 kg. abgenommen, etc.

Mittelhoher, mittelmässig entwickelter und ernährter Patient. Oberhalb und etwas rechts vom Nabel geringe Druckempfindlichkeit ohne Resistenz. Röntgen: halbmondförmiger Magenschatten. Der untere Magenpol

liegt 3 querfingerbreit unter dem Nabel. Schwache Entleerung. Freie Salzsäure 66, Gesamttazidität 82. Benzidin- und Weberprobe negativ. Das so gewonnene Präparat ist an der kleinen Kurvatur gemessen mit der 2 cm. langen Duodenumpartie zusammen 10 cm. lang. An der kleinen Kurvatur befindet sich ein teils am Pylorusring sitzendes, tief in die Muskulatur eindringendes scharfrandiges Geschwür von ungefähr 1 cm. Durchmesser. Die Magenschleimhaut ist rosafarbig, ein wenig gefaltet. Der Bauchfellüberzug ist an der dem Geschwürsgrund entsprechenden Stelle verdickt.

Zu histologischen Zwecken haben wir teils aus dem Geschwür, teils aus anderen Stellen des Magens, insgesamt 6 Blöcke aufgearbeitet.

*Fall 6.* 38 jähriger Mann. Auf 2 Jahre zurückreichende Magenbeschwerden. Saures Aufstossen, Brechreiz, 2—3 Stunden nach der Mahlzeit auftretendes und in den letzten Wochen sich häufig wiederholendes Erbrechen. Gewichtsabnahme etwa 5—6 Kg., etc.

Mittelhoher, mittelmässig genährter, gut entwickelter Patient. Im Oberbauch, rechts von der Medianlinie schwache Druckempfindlichkeit. Alle übrigen Organe gesund. Röntgen: Halbmondförmiger Magenschatten, etwas nach rechts verlagert. Der untere Pol liegt handbreit unter dem Nabel. Schwache Peristaltik, welche auch nach 4 Stunden kaum entleert. Füllungsplus neben dem Pylorus. Operation in Narkose. Resectio pylori, Billroth II. Nach Hervorziehen des Magens sieht man, dass der Pylorus in einen kleinapfelgrossen harten Tumor eingebettet ist, welcher aber leicht aufgetrennt werden kann.

Das so gewonnene Präparat misst an der kleinen Kurvatur 5 cm. An der vorderen Magenwand, nahe zur kleinen Kurvatur, beiläufig 1 querfingerweit vom Pylorus, befindet sich ein tief eindringendes rundliches Geschwür von 1 cm. Durchmesser. Im Bereiche der korrespondierenden Serosa ist eine kleinapfelgrosse dem Geschwür entsprechende schwielige Verdickung.

Zu histologischen Zwecken haben wir von verschiedenen Stellen 8 Blöcke aufgearbeitet.

Das operativ gewonnene frische Material unserer klinisch soeben geschilderten 6 Fälle — haben wir in insgesamt 42 Blöcken, etwa 600 Schnitten histologisch aufgearbeitet, teils mit Paraffin, teils mit Celloidineinbettung und zum Teil mit der Gefriermethode. Unsere Gefrierschnitte behandelten wir mit Sudan III., Berlinerblau, sowie mit der Ehrlichschen Fettsäurereaktion. Die Celloidinschnitte färbten wir mit Haematoxylin-Eosin und nach van-Gieson. Ausser den letzteren Färbefahren haben wir auch elektive Fibrinfärbemethoden angewendet. Endlich haben wir noch in unseren Paraffinschnitten, u. zw. zur eingehenderen Untersuchung der sogenannten fibrinoidnekrotischen Schicht, die Weigert-, Kockel-, und Schueninoff-

schen Verfahren, sowie auch die Russelsche Färbung vorgenommen. Von unseren, im histologischen Museum unseres Szegeher Universitätsinstitutes aufbewahrten Schnitten haben wir ausführliche pathohistologische Protokolle aufgenommen, deren Endergebnisse wir nachstehend mitteilen.

Aus den klinischen Daten geht hervor, dass in allen unseren 6 Fällen die Ulkusbeschwerden der Patienten auf Jahre zurückreichen. Unsere makroskopischen Befunde stehen mit dem klinischen Bilde im Einklang. Wir können an Hand histologischer Untersuchungen das Bestehen jener Schichten des Geschwürgrundes und jener regionären Veränderungen bestätigen, welche als charakteristische Merkmale Askanazy (1921) und seine Nachuntersucher (Orator, Oshikawa, Kirch, etc.) beschrieben.

Es war uns möglich die auf dem Grund des Geschwürs anwesende Exsudationszone in der Form einer schmutziggroßen, gallertartig durchscheinenden Auflagerung zu beobachten. Mit Ausnahme des 1. Falles wurde auch unsere makroskopische Beobachtung durch die histologische Untersuchung bestätigt. In Fall 1. war nämlich die Exsudationszone makroskopisch nur stellenweise zu finden. Es wäre hier aber auch der Umstand zu erwägen, dass während die anderen Präparate nicht nur bei Aufarbeitung, sondern auf unsere Bitte auch bei der Operation, mit Rücksicht auf die bevorstehenden feineren Untersuchungen, tunlichst schonend behandelt wurden, — das Präparat des Falles Nr. 1. schon bei der Versendung an uns eine Schädigung erlitten hatte.

Was die histologische Struktur der Exsudationszone anbetrifft, konnten auch wir in ein weitmaschiges Fibrinnetzwerk eingeschlossene neutrophile Leukozyten, beigemengte rote Blutkörperchen, einige Plasmazellen und spärlich auch Eosinophilen beobachten. Einige der gelapptkernigen Leukozyten zeigten verschiedene Stadien der Zerstörung und des Kernzerfalls. In grosser Zahl mischten sich zu den oben genannten zelligen Elementen mit Eosin sich graurosa färbende kleinere oder grössere Schollen. In zwei Fällen Nr. 4 und 5. fanden wir in den höher befindlichen Gebieten der Exsudationsschicht desquamierete Ziliinderepithelzellen. Freie Fetttröpfchen, welche Orator be-

schrieben hat, konnten wir auch in diffuser Verteilung beobachten. Mit der Fischerschen Fettsäureprobe gelang es uns in 3 Fällen Fettsäuren nachzuweisen, aber nur an der Oberfläche der Exsudationszone. (Fall 1, 2 und 4.)

Auf Grund des beschriebenen histologischen Bildes müssen wir die Exsudationsschicht zweifellos für ein entzündliches Produkt halten, aber nicht einfach für eine „von zugrundegehenden Leukozyten durchdrungene, nekrotische, verdaute Auflagerungszone“ an der freien Oberfläche des Geschwürs (Orator). Die desquamierten und aus der Umgebung hiehergeratenen Epithelelemente, sowie die auch beim Probefrühstück nachgewiesenen Fettsäuren, — welche tatsächlich als „Auflagerungen“ gelten können, waren nämlich nur in den allerobersten Schichten des Exsudationszone aufzufinden. Betrachtet man aber die Exsudationsschicht als eine Auflagerungszone, so wäre es nicht recht denkbar, dass die desquamierten Epithelien und die Fettsäuren regelmässig nur an den allerobersten Stellen der Exsudationsschicht vorkommen sollten, sondern dieselben müssten vielmehr in der ganzen Breite der Exsudationszone, mit den diese Zone aufbauenden Formelementen vermischt anwesend sein.

In der Entstehung der Exsudationsschicht an der Oberfläche des Geschwürs wollen wir dem Zusammenwirken zweier Faktoren eine Rolle zuschreiben; ähnlicher Weise wie es bei der sekundären Wundheilung geschieht, es mag wohl einerseits das ausserordentlich gefässreiche Granulationsgewebe an ihrer Pathogenese teilhaben. Demnach würde sie durch die Lücken der fibrinoiden Zone hindurch herausgeschwitzt. Mit dieser Erklärung steht auch der Umstand in Einklang, dass bes. die in der Exsudationsschicht auffindbaren neutrophilen Leukozyten durch die Lücken der fibrinoidnekrotischen Zone hindurch, mit den ähnlichen zelligen Bestandteilen der Granulationsschicht, etwa mit einem Boden im Zusammenhang zu stehen scheinen. Aus dem Umstand aber, dass die Exsudationsschicht in 3 Fällen ununterbrochen jenseits des Geschwürsgrundes weit auf die ihres Epithels beraubte Schleimhaut sich hinüber verbreitet, folgerten wir, dass die das Geschwür umgebende Schleimhaut in zweiter Reihe, — wenn auch nur in ge-

ringem Masse, aber doch eine Rolle in der Entwicklung der Exsudationssicht spielt.

Wir halten die Exsudationsschicht für eine auf dem Grund des chronischen Geschwürs anwesende konstante Schicht, aber nicht in dem Sinne, als würde sie etwa eine zu allererst entstandene und immer dieselbe Exsudationsschicht immerfolgt bestehen, sondern sie muss sich, wenn sie auch infolge mechanischer und chemischer Einflüsse zugrunde geht, immer von Neuem bilden.

Die fibrinoide nekrotische Zone haben wir in allen unseren 6 Fällen in der ganzen Ausdehnung des Geschwürsgrundes vorgefunden.

In den mit Haematoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbten Schnitten findet man grellrosa gefärbte, leuchtende bzw. gelbe, völlig strukturlose, homogene, miteinander netzartig zusammenhängende Bälkchen. Diese Bälkchen zeigen stufenweise einen Übergang gegen die dritte Schicht des Geschwürgrundes bzw. in die Bindegewebefasern derselben. Gegen die Exsudationsschicht ist die schollige Zerstückelung, der klumpige Zerfall dieser Bälkchen zu beobachten; diese Schollen verlieren sich dann unter den Formelementen der Exsudationszone. Die fibrinoiden Balken verlaufen oberhalb der Granulationszone eher senkrecht, weichen aber gegen die Mitte derselben von dieser Richtung ab, indem sie sich drehen, sich verwirren, um dann in Schollen zu zerfallen. Mit Rücksicht darauf, dass die Balken sowohl eine Gewebsstruktur, als Kerne entbehren, stehen wir zweifelsohne dem Ausgang einer Nekrose gegenüber. Die Untersuchungen von Askanazy scheinen zu beweisen, das hinsichtlich der Natur der Nekrose die von Neumann eingehend studierte und geschilderte sog. „fibrinoide Degeneration“ vorliegt, u. zw. in dem Sinne, dass das Granulationsgewebe abstirbt und „unter dem günstigen Einfluss der Gewebsnekrose das in den Gelzustand übergehende Fibrinogen von den nekrotischen Faserbündeln absorbiert wird, vielleicht in kolloider Bindung“.

Zwecks Nachuntersuchung des fibrinoiden Charakters der Zone, unterwarfen wir die Schnitte den oben erwähnten verschiedenen speziellen Fibrinfärbemethoden. Diese histologischen

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die nekrotischen Bällchen bzw. Schollen, wenn auch etwas schwächer als das Fibrin, aber doch in derselben Weise färbten. Dass diese Substanz kein Hyalin ist, wie man es vielleicht auf Grund der einfachen Färbemethoden annehmen könnte, müssen wir nach den Ergebnissen der in sämtlichen Fällen vorgenommenen und jedesmal negativ ausgefallenen Russelschen Färbung als erwiesen betrachten.

Was die zelligen Elemente der fibrinoiden Zone betrifft, so stimmen dieselben mit denen der ersten Schicht überein und befinden sich zwischen den Lücken der fibrinoiden Balken. Erwähnenswert ist besonders das Verhalten der Leukozyten, welche durch die Spalten der fibrinoidnekrotischen Zone hindurchziehend — wie wir darauf schon bei der Schilderung der ersten Schicht hingewiesen haben, — eine Verbindung zwischen den Leukozyten der Exsudationsschicht und der Granulationszone aufrecht erhalten. Grössere Leukozytenhaufen, welche zwischen der zweiten und dritten Schicht eine gleichsam „wallartige“ Grenze ziehen würden, konnten wir in allen 6 Fällen beobachten, solche jedoch, die sich längs des ganzen Geschwürgrundes dahinziehen würden, — wie sie Orator angegeben hat, — nur im Falle 6.

Was die formale Pathogenese der Fibrinoidnekrotischen Zone anbelangt, bildet sie sich nach Askaniazy aus dem Granulationsgewebe. Diese Behauptung kann auch durch unsere eigenen Beobachtungen unterstützt werden, nach welchen die Bindegewebefasern der Granulationsschicht sich ohne Unterbrechung in die fibrinoiden Bällchen fortsetzen. Es kann weiterhin vorkommen, dass die fibrinoid-nekrotisierten Herdchen auch in der oberen Partie des Granulationsgewebes, sogar in der Vernarbungszone eingesprengt sind. Für den histiogenen Ursprung der fibrinoid-nekrotischen Schicht spricht noch der Umstand, dass in ihr bisweilen nekrotische Gefässe und Nerven und Reste von elastischen Fasern zu beobachten sind. Eigentlich behauptet auch Hauser dasselbe, wenn er sagt, dass an sämtlichen Stellen des Geschwürs, wo eine Stauung des Magensaftes zustande kommt, eine erheblichere Schädigung der oberen Schichten des Geschwürgrundes eintreten muss. An sol-

chen Stellen tritt aber gleichzeitig eine, diese Läsion mehr oder weniger ausgleichende, ja sogar den durch die Nekrose bedingten Gewebsverlust manchmal übertreffende reaktive entzündliche Bindegewebsneubildung auf. Es geht jedoch weder aus der Arbeit von Askanazy, noch aus den Mitteilungen von Hauser und anderen Autoren deutlich hervor, welche Ursachen für die Nekrose verantwortlich zu machen wären. Es ist freilich zuzugeben, dass die Beantwortung dieser Frage unseres Erachtens der Klarstellung jener Faktoren gleichkäme, die an der Aufrechterhaltung der Chronizität des Ulkus mitwirken. „Es ist bewunderungswürdig, mit welcher Ausdauer für den Ersatz des Gewebsverlustes, mit neuem Bindegewebe gesorgt wird“ — sagt Askanazy — aber trotzdem herrscht die Nekrose vor. Der Genfer Pathologe hat vollkommen Recht, wenn er diesen Vorgang als eine „Sisyphusarbeit“ bezeichnet und ausserdem noch betont, „dass man auf die fibrinoide Nekrose ein besonders Gewicht legen muss, weil sie das Schicksal des Geschwürs darstellt“.

Zur Frage der Entstehungsweise der Nekrose des Granulationsgewebes möchten wir unsere folgenden Daten beitragen. Wir konnten in der Granulationszone in den mit Sudan III. gefärbten Gefrierschnitten im Zelleibe der Fibroblasten fein verteilte Fetttröpfchen nachweisen, ein Umstand, der unseres Wissens bisher keine Erwähnung fand. Die Fetttropfen lagerten sich besonders um die beiden Polen der Zellkerne und übertrafen weitaus die physiologischen Grenzen. Die Menge des in den Zellen liegenden Fettes nimmt unsomehr ab, je mehr man sich von der nekrotischen Zone entfernt und der Vernabungsschicht näher kommt. In den fibrinoiden Bälkchen selbst ist es nicht gelungen solche Fetttröpfchen nachzuweisen. Wir erblicken in dem Erscheinen dieser Fetttröpfchen eine regressive Veränderung, d. h. die Herabsetzung der Vitalität der Zellen der Granulationsschicht und gleichsam eine Vorbereitung derselben zu der herannahenden Nekrose. An der Entstehung dieses retrograden Prozesses sowie an der der Nekrose konnte unter vielen unbekanntem Umständen auch der Magensaft als saures Medium eine grosse Rolle spielen. Als eine indirekte Stütze könnte man vielleicht dafür anführen, dass Lewis in seinen Gewebekulturen ebenfalls ähnliche Fetttröpfchen in Fibroblasten

nachweisen konnte, wenn er das lebende Gewebe durch Zusatz schwacher Säurelösung zum Absterben brachte. Als Beweis der schädigenden Wirkung der Magensäure könnten wir die auch von uns beobachtete Tatsache anführen, dass wir die grösste Zunahme der fibrinoid-nekrotischen Schicht an den Rändern des Geschwürs in der sogenannten Nische gefunden haben, wo der Magensaft am ehesten zur Stauung kommt. In diesem Sinne würde auch die Erfahrung sprechen, dass bei chronischem Ulkus auf chirurgischem Wege auch ohne Resektion eine Heilung zu erreichen war, nachdem infolge der Operation die Stauung des Magensaftes und andere mechanische Momente ausgeschaltet wurden und das Geschwür zu Ruhe kam.

Die Granulationszone bestand in unseren sämtlichen 6 Fällen aus einer äusserst reichlich kapillarisierten, von jungen Fibroblasten gebildeten Schicht. Nach unten zu geht dieselbe ohne scharfe Grenze in das zellarme schwielige Bindegewebe, d. h. in die vierte Schicht (die „Vernarbungszone“) über. Neben den Fibroblasten sehen wir verhältnismässig reichlich neutrophile weisse Blutkörperchen mit histiogenen Eosinophilen, oder auch mit Plasma- und Mastzellen vermischt. Die zellige Infiltration nimmt gegen die Vernarbungsschicht an Intensität stetig ab, doch kann man an der Grenze dieser Schicht hier und da die Bildung von aus kleinen Rundzellen bestehenden Häufchen beobachten. (Die in den Fibroblasten nachgewiesenen Fetttropfen, sowie die Mengenverhältnisse derselben in den verschiedenen Höhen der Granulationsschicht haben wir bereits bei der Erörterung der Entstehungsweise der fibrinoid-nekrotischen Zone ausführlich besprochen.)

Nach der Auffassung von Askanazy ist die Granulationszone im Gegensatz zur alterativ-exsudativ entzündlichen ersten und zweiten Schicht das Werk der im weiteren Sinne gefassten proliferativen Entzündung. Sie stellt entschieden das Resultat eines reparativen Prozesses dar, dessen Endzweck der Ersatz des entstandenen Substanzdefektes, d. h. die vollständige Heilung des Geschwüres wäre, wenn die schädigenden Einflüsse auf sie nicht einwirken würden.

Die vierte Schicht, die Vernarbungszone haben wir in unseren Fällen, wenn auch in wechselnder Masse, immer auf-

gefunden. Diese Zone ist zellarm, besteht vorwiegend aus groben Bindegewebsfasern. Auffallend ist ihre grosse Armut an Gefässen. Die zellige Infiltration ist kaum ausgeprägt, setzt sich übrigens aus denselben Formelementen zusammen, wie in der Granulationsschicht. Der Übergang der Vernarbungszone in die Granulationsschicht geschieht stufenweise, eine scharfe Grenze zwischen den beiden ist nicht vorhanden. Nach den Geschwürsrändern zu ist sie jedenfalls nicht scharf abgegrenzt, sondern ihre groben Bindegewebsfaserbündeln dringen noch eine Strecke lang — in ziemlich breiten Zügen — in die nach der Oberfläche der Schleimhaut zu strebende, gleichsam aufgerollte Magenmuskulatur, wodurch diese sogar zu kleineren Inseln aufgegliedert wird. In 3 von unseren Fällen konnten wir in den tieferen Schichten des Narbengewebes Fettgewebsinseln beobachten, welche bei schwacher (etwa 80-facher) Vergrößerung zuweilen die Grösse eines Gesichtsfeldes erreichten. In der Mehrzahl der in der Vernarbungszone vorhandenen grösseren Gefässe haben wir die histologischen Zeichen der beginnenden oder auch vollentwickelten Endarteriitis obliterans gefunden, in 3 Fällen konnten wir sogar solche grösseren Gefässe sehen, welche die Zeichen der erwähnten Veränderung an sich tragend bis an die fibrinoid-nekrotische Zone hinaufreichten. Das Lumen der grösseren Gefässe war eher durch junges Granulationsgewebe verengt, bzw. verstopft, an den kleineren Arterien war eher die hyaline Verdickung der Intima auffallend. Die von Askanazy beschriebenen und mit den Amputationsneuromen verglichenen, neuerdings vom Amerikaner Harald Okkels eingehend studierten Nervengeflechtswucherungen haben wir nur in einem von unseren 6 Fällen gefunden in dem wir ein etwa aus 50—60 Nervenfasern bestehendes Bündel beobachten konnten. Neben diesem neuromartigen Nervenbündel waren aber in unseren sämtlichen Fällen in grosser Anzahl Querschnitte bzw. wellige Längsschnitte von Nervengeflechten zu sehen, die wohl mehrfache Unterbrechungen in ihrem Verlauf, aber nirgends die Zeichen einer Wucherungstendenz zeigten. Die Granulationsschicht bildet sich nach der Meinung von Askanazy aus der entzündlichen Hyperplasie des subserösen Bindegewebes und nach ihm muss diese Binde-

gewebswucherung als reaktiver Verteidigungsprozess aufgefasst werden. Es besteht aber kein Zweifel darüber, dass bei oberflächlichen Geschwüren nicht nur die Subserosa, sondern auch die Bindegewebelemente der Muskularis, ja auch die Submukosa an der Ausgestaltung dieses jungen Granulationsgewebes mitwirken, wie das von Hauser betont wird. Das Schicksal dieses Granulationsgewebes ist dann wie immer die Umwandlung zum Narbengewebe. Nach unseren Beobachtungen müssen wir in der Erklärung der Entstehungsweise des Narbengewebes Hauser's obiger Auffassung zustimmen. Bei unseren tiefergreifenden Geschwüren hat aber bei der Ausgestaltung des Narbengewebes auch das perigastrische Bindegewebe mitgewirkt.

Schon an Hand der einzelnen Fälle sind wir nicht nur auf das Geschwür selbst, sondern auch auf die nächste Umgebung desselben und auch auf die mikroskopische Untersuchung der entfernter gelegenen Magenpartien ausführlich eingegangen. Die neueren Untersuchungen von H. Puhl (Virchows Archiv Band 260, 1926) weisen darauf hin, dass in Ulkusfällen an der Magenschleimhaut entzündliche Erscheinungen vorhanden sind. In der Tat haben wir selbst auch in unseren sämtlichen Fällen in den makroskopisch geschwürfreien Magenpartien die histologischen Zeichen der chronischen Entzündung aufgefunden und sahen sogar in 2 Fällen auch auf dem Boden der chronischen Entzündung entwickelte mit Erosionen einhergehende akute Prozesse.

Wir wollen jetzt die Rolle dieser entzündlichen Erscheinungen im Zusammenhang mit der kausalen Pathogenese des Ulkus nicht besprechen, wie es Puhl tut, sondern nur die lymphozytären Infiltrationen näher betrachten. Es ist uns nämlich aufgefallen, dass die lymphozytäre Infiltration stellenweise ein solches Ausmass erreicht, dass sie nicht nur das Gewebe der Schleimhaut gleichsam auseinanderzwingt, sondern dass es an vielen Stellen — wie es schon Hauser angegeben hat, — zur Ausgestaltung von Anhäufungen kommt, welche an Follikeln erinnern. Die Häufigkeit derselben beim Magengeschwür ist auch Dr. Woods, dem Assist. Direktor des pathologischen Instituts im „London Hospital“ aufgefallen (mündliche Mitteilung an Herrn Prof. E. v. Balogh.)

Wir konnten aber neben solchen auch solitäre mit wirklichen Keimzentren versehene Follikeln beobachten, welche mit wenigen Ausnahmen alle auf der Muskularis mucosae sassen. Wir halten diese letzteren keinesfalls für die Folgen der Entzündung und für keine etwa in engerem Sinne gemeinte Lymphozyten-, „Infiltrationen“, sondern für praeformierte Gebilde. Es ist nämlich nicht denkbar, dass in Lymphozytenansammlungen, welche infolge der Entzündung auftreten, auf sekundärer Weise Keimzentren entstehen würden. Nachdem es auch sonst noch einer Diskussion untersteht, ob im normalen Magen die echten Lymphozytenfollikeln vorkommen (Szymonowicz, Faber), schien es zweckmässig wenigstens 100, zum Teil bei der Obduktion gewonnene Magen von diesem Gesichtspunkt aus zu untersuchen. Zur leichteren Übersicht haben wir die erhaltenen Resultate in nachstehender Tabelle (s. S. 130.) zusammengefasst.

Aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, dass in den bei den Sektionen von ohne jede Auswahl gesammelten Magen in 21% der Fälle mit Keimzentrum versehene Lymphozytenfollikeln vorhanden waren und in 79% fehlten. Innerhalb der 21% haben wir in 57% die histologischen Zeichen der chronischen, in 33% die der subakuten Gastritis vorgefunden, in 9,6% lag keine Veränderung vor. Andererseits war innerhalb der übrigen 79 Fälle insgesamt nur in 5% chronische, in 39,3% subakute Gastritis, in den restlichen 55,74% aber keine Veränderung zu finden: In Ulkusfällen haben wir die Lymphozytenfollikeln in 100% erhalten.

Mit Rücksicht auf die grosse Anzahl der untersuchten Magen kann es keinesfalls einem Zufall zugeschrieben werden, dass die Lymphozytenfollikeln in solchen Magen am häufigsten vorkamen, in welchen die pathologischen Veränderungen am schwersten waren und dass ihre Zahl in dem weniger schwere oder keine Veränderungen aufweisenden Fällen abnimmt, bezw. auf Null reduziert wird. Wir sind der Meinung, dass das Vorhandensein der praeformierten keimzentrenhaltigen Lymphozytenfollikeln ein pathologisches Stigma ist und vielleicht die Teilerscheinung irgendeiner Konstitution vorstellt. Wir haben ja in solchen Fällen,

Pathohistologische Diagnose:	Zahl d. Lymphfollikel auf 1 cm <sup>2</sup> gerechnet		
	mit	ohne	zusammen
	Keimzentren		
Ulcus ventr. Gastritis chron. erosiva.	6	5	11
" " " " subacuta."	7	—	7
" " " " chronica.	5	5	10
" " " " chron. erosiva.	9	—	9
" " " " chron.	5	8	5
" " " " subacuta eros.	4	1	5
" " " " "	1	—	1
Gastritis chronica.	3	5	8
" " "	6	3	9
" " " erosiva.	2	6	8
" " " "	6	3	9
" " " "	4	—	4
" " " "	5	—	5
" " " " atrophica.	7	1	8
" " " "	2	2	4
" " " " partim acuta.	5	—	5
" " " "	3	5	8
" " " "	—	6	6
" " " "	—	3	3
" " " " atrophicans.	—	4	4
" " " " partim acuta.	—	2	2
" " " "	2	3	5
" " " "	2	—	2
Gastritis subacuta erosiva.	3	1	4
" " "	—	1	1
" " "	3	—	3
" " "	2	1	3
" " "	—	—	—
" " "	—	—	—
" " "	1	—	1
" " "	1	—	1
" " "	—	3	3
" " "	—	—	—
" " " atrophicans.	1	1	2
" " " hypertrophicans.	1	2	3
" " "	—	1	1
" " "	—	2	2
" " "	—	4	4
" " "	—	1	1
" " "	—	2	2
" " "	—	3	3
" " "	—	2	2
" " "	—	3	3
" " "	—	1	1
" " " atrophicans.	—	—	—
" " "	—	1	1
" " "	—	1	1
" " "	—	3	3
" " "	—	—	—
" " "	—	1	1



— um nur die beiden Extreme zu nehmen, — wo die mikroskopische Untersuchung keine Veränderung ergab, nur in 9,6% die Follikeln gefunden, während diese Zahl in den Ulkusfällen sich auf 100% erhöhte. Nach unserer Anschauung würde das einen Beweis auch auf zellularpathologischer Grundlage dafür liefern, dass in der kausalen Pathogenese des Ulkus der Konstitution eine eminente Rolle zuerkannt werden muss. Dafür sprechen auch die neueren grundlegenden Untersuchungen von Prof. Bálint.

### *Zusammenfassung.*

I. An Hand unserer 6 Fälle haben wir auf dem Geschwürsgrunde die von Askanazy als für das chronische Magengeschwür charakteristisch beschriebenen 4 Schichten regelmäßig aufgefunden.

II. Die Exsudationszone halten wir selber gleichfalls für ein entzündliches Produkt, an dessen Bildung die Granulationschicht, aber auch die in unmittelbarer Nähe des Geschwürs liegende Schleimhautpartie teilnimmt.

III. Die zweite nekrotische Schicht trägt tatsächlich einen fibrinoiden Charakter und kommt durch das Absterben der Granulationszone zustande. Für den Eintritt der Nekrose machen wir in erster Reihe den Magensaft verantwortlich.

IV. Das Granulationsgewebe ist das Werk eines reparativen Prozesses. Die in den Fibroblasten der Granulationszone nachgewiesenen Fetttröpfchen halten wir für Merkmale regressiver Veränderungen.

V. In der Ausgestaltung des Narbengewebes erblicken wir ebenfalls die Verteidigungsbereitschaft des Körpers und in seiner Entstehung muss der Subserosa, dem perigastritischen Bindegewebe bzw. den Bindegewebeelementen der angrenzten Muskularis und Submukosa eine Rolle zugeschrieben werden.

VI. Die im Narbengewebe anwesenden Nervenbündel halten wir für das Resultat eines regenerativen Vorganges.

VII. Die in den ulkuserkrankten Magen anwesenden zahlreichen mit Keimzentren versehenen Lymphozytenfollikeln fassen wir als morphologisches Zeichen einer krankhaften Konstitution auf.

Der Direktion der chirurgischen Universitätsklinik zu Szeged, ferner den Herren Géza Jung und Ernst Kiss Ober- bzw. Unterärzten des Gemeindespitals zu Gyula, sowie den Herren Oberärzten des Gemeindespitals von Szeged und Makó, die alle mit dem grössten Zuverlässigen das Material von je einem operierten Fall uns zur Verfügung stellten, sprechen wir hiemit unseren innigsten Dank aus.

### Literatur.

*Askanazy:* Über Bau und Entstehung des chronischen Magengeschwürs, sowie Soorpilzbefunde in ihm. Kapitelweise unter Mitwirkung der Dokt. A. Sedan, W. Gloor, und A. Kotzaeff. Virchows Archiv für path. Anatomie und Physiologie. Bd. 234. 1921. Ebendort. Bd. 250. 1924.

*Hauser G.:* Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprozess und dessen Beziehungen zur Entwicklung des Magenkarzinoms. Leipzig. 1883., Die peptische Schädigungen des Magens, des Duodenums und der Speiseröhre und das pept. postoperative Jejunalgeschwür. Henke—Lubarsch: Handbuch d. spez. path. Anat. und Histologie. 1926.

*Aschoff:* Lehrbuch der path. Anatomie. 6. Ausgabe. Über die mechanische Momente in der Pathogenese des runden Magengeschwürs und über seine Beziehungen zum Krebs. Deutsche med. Wochenschrift. 1913.

*Gluzinski:* Über oberflächliche Erosionen und Exulzerationen der Magenschleimhaut und ihre Beziehungen zum runden Magengeschwür. Krakkau. 1900. Zblatt f. allg. Path. u. path. Anatomie. Bd. 12.

*Gruber und Kratzeisen:* Beitr. z. Pathologie des pept. Magen- und Zwölffingerdarmgeschw. Beiträge z. path. Anat. Bd. 72. 1923.

*Konietzny:* Chronische Gastritis und Duodenitis als Ursache des Magen-Duodenalgeschwürs. Beitr. z. path. Anatomie. Bd. 71.

*Puhl H.:* Über die Bedeutung entz. Prozesse für die Entstehung des Ulkus ventriculi et duodeni. Virchows Archiv. Bd. 260. 1926.

*Harald Okkel:* Path. changes in the Nerves of the Stomach-wall in cases of chr. gastric Ulcer. The Amerikan Journal of Pathology. 1927.

*Stromeyer:* Die Pathogenese des Ulc. ventr. zugl ein Beitr. zur Frage nach den Bezieh. zwischen Ulc. und Karz. Beitr. z. path. Anat. Bd. 54. 1912.

*Orator:* Beitrag z. Magenpath. (Hist. Untersuchungen an klin. Resektionsmat.) I. Das Magen-Duodenal- und postop. Jejunalgeschw. Virchows Archiv. Bd. 255. 1925., II. Virchows Archiv. Bd. 256. 1925.

*Neumann E.:* Zieglers Beitr. 62.

*Szymonowicz L.:* Lehrbuch der hist. und mikr. Anatomie. 1921.

*Hohlweg:* Die Gastritis als selbständ. klin. Krankheitsbild und ihre Beziehungen z. Ulk. Münchener med. Wochenschr. 1926. 10. Dez.

*Hümér Hüttl:* Über die chirurgische Behandlung des runden Magengeschwürs. Orvosi Hetilap. Nr. 1. und 2. 1927. (Ungarisch.)

*Bálint R.:* Über einzelne Fragen des Magengeschwürs. Orvosi Hetilap. Nr. 1. und 2. 1927. (Ungarisch.)

*Bálint R.:* Ulkusproblem. S. Karger, Berlin. 1927.

