

Einzeln nicht im Buchhandel

Überreicht vom Verfasser

# Verhandlungen

Methoden und Resultate

Prof. Dr. Arne Mörting, Lund

Über die akute und chronische Otitis bei der Katze

durch Magen- und Darmveränderungen

Abdruck aus

## Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie

[Beitr. pathol. Anat.]

Begründet von E. Ziegler / Fortgeführt von L. Aschoff

Herausgegeben von F. Büchner, Freiburg i. Br.

Band 119, Heft 2

Gustav Fischer Verlag · Stuttgart

1958

Printed in Germany

GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART

# Vererbungslehre

Methoden und Resultate

von

Prof. Dr. ARNE MÜNTZING, Lund

Übersetzt von

Dozent DITER VON WETTSTEIN, Stockholm

Mit 194 Abbildungen und zahlreichen Tabellen im Text. XI, 303 S. gr. 8° 1958  
In Leinen gebunden DM 42.-

## Inhalt

- |  |   |
|--|---|
| Zum Geleit   | XVI. Strukturelle Veränderungen der Chromosomen   |
| I. Einleitung  | XVII. Spontane Mutationen   |
| II. Erbsubstanz, Befruchtung und Mechanismus der Kernteilung                           | XVIII. Experimentell erzeugte Mutationen  |
| III. Reduktionsteilung und Keimbildung. Haplophase und Diplophase                      | XIX. Die Anwendung der experimentell erzeugten Mutationen in der Cytogenetik                    |
| IV. Die Lage der Erbanlagen in den Chromosomen. Allelie. Homozygotie und Heterozygotie | XX. Inzuchtsdegeneration und Kreuzungseffekt  |
| V. Gregor Mendels Entdeckung der festen Erbanlagen                                     | XXI. Artbastarde  |
| VI. Die Entwicklung des Mendelismus. Das Zusammenwirken der Erbanlagen. Pleiotropie    | XXII. Polyploidie und andere Chromosomenzahländerungen  |
| VII. Vererbung und Umwelt. Phänotypus und Genotypus                                    | XXIII. Vererbung, die von Zellbestandteilen außerhalb des Kernes bestimmt oder beeinflusst wird |
| VIII. Populationen und reine Linien  | XXIV. Artbildung und Evolution  |
| IX. Chromosomenmechanismus und Mendelspaltung. Koppelung und Austausch                 | XXV. Pflanzenzüchtung   |
| X. Reduktionsteilung und Austausch   | XXVI. Vererbungsforschung und Haustierzüchtung  |
| XI. Die Vererbung quantitativer Eigenschaften  | XXVII. Der Mensch gegenüber den Vererbungsgesetzen  |
| XII. Erbliche Anpassung. Ökotypen  | XXVIII. Verzeichnis der verwendeten Fachausdrücke und ihre Bedeutung                            |
| XIII. Geschlechtsbestimmung  | XXIX. Ausgewähltes Schrifttum der Vererbungsforschung   |
| XIV. Geschlechtsgebundene Vererbung  | XXX. Register   |
| XV. Multiple Allele. Selbststerilität. Blutgruppen                                     |   |

Die vorliegende Darstellung der Genetik aus der Feder des hervorragenden schwedischen Vererbungsforschers Professor Dr. ARNE MÜNTZING wendet sich an Studenten, Praktiker und an die interessierte Allgemeinheit. Besondere Beachtung wurde der gleichmäßigen Behandlung aller Teilgebiete dieser stetig im Wachsen begriffenen Wissenschaft geschenkt. Die einzelnen Methoden und Erkenntnisse der Vererbungslehre sind mit sorgfältig gewählten Beispielen aus der Pflanzen- und Tierwelt wie auch vom Menschen erläutert. Mit sachlicher Klarheit sind neue und alte Forschungsergebnisse zur Einheit verarbeitet, während der Autor in noch strittigen Fragen einige Zurückhaltung übt. Nichtsdestoweniger ist das Buch geeignet, die gegenwärtige Front der Vererbungslehre erkennen zu lassen. Das Buch hat sich in Schweden nicht zuletzt auf Grund seines allgemeinverständlichen Stiles eine führende Rolle als Lehrbuch und zahlreiche persönliche Freunde erworben.

GUSTAV FISCHER VERLAG · STUTTGART

Nachdruck verboten.  
Übersetzungsrecht vorbehalten.

## XI.

# Subakute und chronische Gastritis bei der Katze durch Magensaft nach rezidivierender Histamininjektion\*

Von

Juan-Domingo Toledo\*\*

aus Bilbao

Aus dem Ludwig-Aschoff-Haus,  
dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Direktor: Prof. Dr. F. BÜCHNER

Mit 17 Abbildungen, darunter 1 farbigen, im Text

(Eingegangen am 10. Februar 1958)

Das Ziel der hier mitgeteilten Experimente war es, durch wiederholte Histamingaben das Bild einer peptischen Gastroduodenitis zu erzeugen, das mit den Befunden der menschlichen Pathologie vergleichbar ist. Die Frage über die Beziehungen zwischen Magensaft, Entzündung und Ulzeration am Magen und Duodenum in ihren verschiedenen Stadien steht also im Mittelpunkt unserer Arbeit.

Schon im Jahre 1897 hat NAUWERCK das Bild der Gastritis ulcerosa chronica beschrieben, das er als peptische Gastritis deutete. STOERK und sein Schüler MOSCOWICZ (1922) haben zum erstenmal den ganzen Ulcusmagen zum Gegenstand ihrer Untersuchungen gemacht. Sie konnten beim Geschwürsleiden des Menschen die Neigung zu kleinen Erosionen, vorwiegend in der Pylorusdrüsen Schleimhaut, nicht

\* Meinem früh verstorbenen Lehrer und Freund, Prof. Dr. I. L. ARTETA, zum Andenken in Dankbarkeit.

\*\* Dem Deutschen Akademischen Austauschdienst danke ich bestens für die Förderung dieser Arbeit.

nur als Begleiterscheinung, sondern auch als Vorstufe der Ulzeration nachweisen. Die Erosionen waren dabei durch feinste Epitheldefekte, fibrinöse Exsudate sowie durch Leukocytenansammlungen und -durchwanderungen gekennzeichnet. Daneben waren Regeneratherde mit indifferentem Epithel nachweisbar.

Besonderes Interesse haben diese Phänomene seit der ersten Arbeit von KONJETZNY (1923) gewonnen, in denen er diese Gastritis am Geschwürsmagen bestätigen konnte. KONJETZNY deutete sie als der Geschwürsbildung vorausgehende und diese verursachende Entzündung. Dem Magensaft maß er 1923 eine sekundäre Bedeutung bei der Geschwürsentwicklung zu, indem er gelegentliche Nekrosen in den tieferen Erosionen als sekundäre Wirkungen des Magensaftes deutete. In seinem Handbuchbeitrag von 1928 betonte er noch stärker den unspezifischen Charakter der Entzündung und die nur akzidentelle Bedeutung des Magensaftes. Die bei der Gastritis nicht selten nachweisbare Hypersekretion deutete er als sekundäre Folge der Antrumgastritis. 1947 faßt er seine Erfahrung auf Grund der eigenen Arbeiten und der seiner Schüler KALIMA und PUHL erneut in der These zusammen, „daß das typische Magen-Zwölffingerdarmgeschwür im allgemeinen einem von der Schleimhautoberfläche in die Tiefe sich allmählich ausbreitenden entzündlichen, meist in Phasen oder Schüben erfolgenden Zerstörungsvorgang entspricht, ohne wesentliche Mitwirkung des Magensaftes“.

In anderen Arbeitsgruppen wird der Magensaftwirkung die primäre Rolle in der Entstehung der Gastritis und des Geschwürs zugeschrieben. Diese Hypothese, zuerst von GÜNZBURG und MATTHES vertreten, wurde später besonders von BÜCHNER und seinen Mitarbeitern durchgearbeitet. Für die Veränderungen stützen sie sich vor allem auf die Tatsache, daß bei den akuten Stadien der peptischen Gastritis und Duodenitis an der Oberfläche der Erosionen regelmäßig fibrinoide Nekrosen nachweisbar sind, die sie als Folgen der Einwirkung des Magensaftes, besonders der Magensalzsäure, ansehen (BÜCHNER und KNÖTZKE 1928; HAMMER 1929; RADECKE 1930; BÜCHNER 1930; REMÉ 1952).

Diese Befunde sind 1932 von HAMPERL bestätigt worden. Darüber hinaus beschrieb er 1934 die „peptische Oesophagitis“, die auch schon RADECKE (1930) beobachtet hatte. Nach kurzer Zeit erschien in Amerika die klinische Beschreibung dieses Bildes von WINKELSTEIN (1935) und seitdem eine ganze Reihe von klinischen und pathologisch-morphologischen Studien (BARTELS; BARRET; COUINAUD; HARMAN; BEACONSFIELD; PALMER; WINKELSTEIN und Mitarbeiter; ELLIS und Mitarbeiter), in denen die Bedeutung der Regurgitation des sauren Magensaftes aus dem Magen in den unteren Oesophagus bei Fällen von Stenose des Pförtners durch ein Geschwür, bei Hiatushernie oder bei Erbrechen als pathogenetischer Faktor hervorgehoben und der Erfolg der antiaaciden Therapie nachgewiesen wurde.

In seiner Monographie über die Pathogenese der peptischen Veränderungen hat BÜCHNER (1931) die damals vorliegenden Beobachtungen zu der Hypothese vereinigt, daß die Veränderungen in erster Linie durch eine Störung der Korrelation Magensaft-Magendarmwand zustande kommen, wobei er Überwertigkeiten des Magensaftes durch Hypersekretion, Hyperacidität und Leersekretion sowie durch Insuffizienz der Pylorus- und Brunnerdrüsensekretion und durch mangelnden Einstrom von Galle und

Pankreassaft in das Duodenum unterscheidet. Solche Korrelationsstörungen wurden in jüngster Zeit auch von seiten der Biochemiker betont (PARIS 1952; BLACK 1957). Dabei ist PARIS der Auffassung, daß eine Vermehrung von Mucinase im Speichel und im Magensaft durch beschleunigte Auflösung des Schleimes zu dieser Korrelationsstörung führen kann.

Wir wissen heute, daß der Magensaft aus 2 Anteilen besteht: dem HCl-peptischen Saft, mit einer konstanten HCl-Konzentration von etwa 164–177 m.e.q. und der verdünnenden Sekretion aus dem Saumepithel, den Nebenzellen sowie aus den Pylorus- und Cardiadrüsen, deren Ionenkonzentration verschieden sein kann. Das entspricht bei Fällen von reinem HCl-peptischen Saft einer Acidität von maximal etwa 0,6% (ENRIQUEZ DE SALAMANCA 1956; BLACK 1957).

Das Problem der peptischen Veränderungen wurde auch experimentell von zahlreichen Untersuchern angegangen. GOTSCHLICH (1930) hat in Modellversuchen die Histologie der experimentellen Ätzgastritis nach verdünnter Salzsäure bei Konzentrationen von 0,8–1,5%, also bei überphysiologischer Konzentration, untersucht. PUHL (1931), PENKERT (1941) sowie REMÉ (1952) haben die Wirkung der Eingießung natürlichen Magensaftes bei leerem Magen oder Darm geprüft. Alle diese Untersucher fanden Bilder, die denen der menschlichen akuten peptischen Gastroduodenitis entsprechen.

Amerikanische Autoren (SCHIFFRIN und WARREN; LE VEEN; GROSSMAN) haben sich bemüht, den Anteil der Salzsäure und des Pepsins an der Ulcusentstehung zu klären: Obwohl die Salzsäure schon allein schädigend wirken kann, ist das HCl-Pepsin-Gemisch bei demselben pH wirksamer.

Noch wichtiger sind die Experimente, die mit Histamin durchgeführt wurden. Seit POPIELSKI (1920) kennen wir die auch gegen Ermüdung sehr widerstandsfähige Wirkung dieser Substanz auf die Magensekretion, und zwar auf die HCl-Absonderung durch Belegzellen. An den Hauptzellen greift Histamin nicht an, so daß es die Pepsinsekretion nicht fördert. Nur wenn der Vagus direkt oder reflektorisch gereizt wird, findet eine salzsäure-, pepsin- und schleimreiche Magensaftabsonderung statt (BOWIE und VINEBERG; BABKIN). Der Saft unter der Wirkung des Histamins ist reichlicher an Menge und Salzsäuregehalt als unter jeder anderen Substanz (KATSCH und RATH). Er hat eine Acidität bis über 0,5% und ist nicht so reich an Schleim und Pepsin, was wir leicht verstehen, wenn wir seine Entstehungsart berücksichtigen.

Die Möglichkeit, durch Histamin peptische Geschwüre hervorzurufen, wurde zum erstenmal von BÜCHNER, SIEBERT und MOLLOY nachgewiesen (1927, 1928). Nach kurzer Zeit erschien eine entsprechende Arbeit von McILROY (1928). Die Ergebnisse von BÜCHNER wurden von BÜRKLE DE LA CAMP (1929) bestätigt und erweitert. Weitere Experimente wurden von MATSUEDA (1931) durchgeführt. In diesen Experimenten wurde das Histamin subkutan injiziert, wobei eine Sekretion von 1–2 Stunden erreicht wurde.

Dieses Verfahren wurde aber von CODE und VANCO (1940) wesentlich verbessert, indem sie das Histamin in einem Bienenwachs-Mineralöldepot suspendierten, so daß eine langdauernde Sekretion eines HCl-reichen Magensaftes von vielen Stunden erzielt wurde. Da die Histamingabe aus dem Depot so langsam erfolgt, sind nach dieser Methode keine sekundären Kreislaufwirkungen durch das Histamin zu befürchten, die die Deutung der Befunde in Frage stellen könnten. Schon 1940 sind die ersten positiven Ergebnisse an Katzen mit dieser Methode von WANGENSTEEN und Mitarbeitern mitgeteilt und 2 Jahre später für eine ganze Reihe von Säugern und Vögeln bestätigt. Entsprechend fand REMÉ (1951, 1952) nach Histamin in Bienenwachs bei der Katze alle Übergänge von den oberflächlichen akuten peptischen Erosionen mit fibrinoiden Nekrosen bis zum tiefreichenden akuten und subakuten peptischen Geschwür ohne die Spuren von Durchblutungsstörungen.

EPPINGER und LEUCHTENBERGER (1932) sowie MERKEL (1942) verursachten Magenulcera durch intravenöse Histamininjektion, die als Folge von Kollapszuständen, also als vaskulär bedingt, betrachtet werden müssen (vgl. auch ROULET 1945). Durch antihistaminische Stoffe lassen sich diese Erscheinungen jedoch ausschließen (VALÉRY-RADOT, HALPERN und MARTIN 1947), und es gelingt ohne jeden Kollaps, echte peptische Geschwüre durch Histamin zu erzeugen (HALPERN 1947; ROULET 1949).

Eine ähnliche Wirkung auf die Magensekretion wie das Histamin besitzt das Koffein (IHRE; ROTH und IVY; GROSSMAN, ROTH und IVY). Auch peptische Geschwüre wurden nach Koffein (HANKE 1934) sowie nach Einverleibung von Koffein in Bienenwachs (ROTH und IVY; WANGENSTEEN und Mitarbeiter) beobachtet und als peptisch gedeutet.

In jüngster Zeit hat SCHADE auf der Pariser Tagung der Internationalen Gesellschaft für Geographische Pathologie (1957) die entzündliche Hypothese der erosiv-geschwürigen Veränderungen des Magens und Duodenums unter Berufung auf KONJETZNY erneuert. Auf Anregung von Professor BÜCHNER habe ich daher in der folgenden Studie die Frage untersucht, ob Bilder der subakuten erosiven Gastroduodenitis sowie des zugeordneten Schleimhautumbaues an der Katze durch Histamin in Bienenwachs erzeugt und aus akuten peptischen Erosionen hergeleitet werden können. Dabei mußte die Dosierung des Histamins und die Häufigkeit seiner Injektion so gewählt werden, daß nicht in erster Linie progrediente peptische Geschwüre entstanden, sondern Erosionen, die wechselnd zur Abheilung und zum Wiederaufbruch kamen. Wir mußten also die Dosis und die Folge der Injektionen gegenüber den Versuchen von REMÉ einschränken.

## METHODIK

Als Versuchstiere wurden Katzen genommen, deren Magenschleimhaut eine große Ähnlichkeit mit der des Menschen hat (BILLENKAMP 1929; PLENK 1932; BOWIE 1940). Auch kam uns bei der Katze zugute, daß MANN (1916) in keinem Fall spontane Geschwüre des Magens beobachten konnte. Die Tiere blieben mehrere Tage vor dem Versuchsbeginn im Stall, damit sie sich an ihr Futter und an ihre Umgebung, vor allem auch an den Tierpfleger und an mich selbst gewöhnen konnten. Erst nach dieser Beobachtungsfrist haben wir die Versuche begonnen. Es wurden männliche und weibliche Tiere benützt.

Das Histamin-Bienenwachs-Gemisch wurde nach den Vorschriften von CODE und VANCO vorbereitet. Histamin-Dihydrochlorid ROCHE wurde mit geschmolzenem Bienenwachs und Paraffin so aufbereitet, daß 1 ccm dieses Gemisches 100 mg Histamin-Dihydrochlorid enthielt. Das Gemisch wurde in Tuberkulinspritzen aufgesaugt und kühl aufbewahrt. Den Herren Professoren Dr. DUSPIVA und DRUCKREY sowie Herrn Dozenten Dr. GRUPP bin ich für Rat und Hilfe bei Herstellung des Präparates zu großem Dank verpflichtet.

Die Tiere wurden jeden 2. Tag gespritzt, und zwar am Morgen, nachdem sie nur eine kleine Menge Milch bekommen hatten. Dann wurden sie den ganzen Tag bis abends nüchtern gelassen, damit eine ausgiebige Leersekretion zustande kam, bei der die Acidität des Histaminsaftes nicht durch andere Faktoren herabgesetzt wurde. Am Abend und am nächsten Tag haben die Tiere nochmals, möglichst nicht sekretionserregende Kost (warme Milch mit Brotstückchen, gekochtes Pferdefleisch, mitunter Salzheringe) bekommen, um einen zu schnell fortschreitenden Prozeß zu vermeiden. In den Fällen, in denen wir jeden Tag Histamin gespritzt haben, erhielten die Tiere die Kost morgens und mittags, und die Injektionen erfolgten am Abend, so daß sie nachts über wirkten. Es wurde in die Schenkelmuskeln injiziert. Die Einzeldosis, auf Histamin-Dihydrochlorid berechnet, war meist 10 mg.

Während des Versuches wurden die Tiere täglich beobachtet. Sie vertrugen die Injektionen gut: In 4 Fällen (K 6, K 9, K 4, K 12) kam es zum Erbrechen, ausgeprägter in den 2 letzten Fällen, in denen die Tiere unruhig wurden und zitterten. Sie wurden am nächsten Tag getötet. WANGENSTEEN und Mitarbeiter haben auch dieses Phänomen an einem Hund beobachtet; sie beziehen es auf fehlerhafte Zubereitung des Gemisches. Wir konnten aber bei Benutzung des gleichen Gemisches bei anderen Tieren nichts beobachten.

Am Ende des Versuches wurde dem Tier in Äthernarkose die Bauch- und Brusthöhle geöffnet, und es wurde der Magen zusammen mit der Speiseröhre und dem Zwölffingerdarm sowie dem oberen Jejunum herausgenommen, mit 5%igem (später 10%igem) Formalin durchgespült, gefüllt und an beiden Enden abgebunden. (Die Tiere waren beim Tode nüchtern.) Erst nach 4–5 Stunden wurde der Magen geöffnet und aufgespannt, so daß Veränderungen der Schleimhautoberfläche vermieden wurden. Stücke vom Herzen, den Nieren, der Leber, der Lunge und dem Darm und dem Schenkelmuskel wurden zur späteren Untersuchung entnommen. Diese Organe waren alle normal. Im Darmlumen waren in den meisten Fällen reichliche Ascariden vorhanden. Die histologische Untersuchung der Darmschleimhaut erwies sich aber als normal. In dem Schenkelmuskel, an der Stelle der Injektion, waren weißliche Zonen, zum Teil mit kleinen Eitertropfen, mit bloßem Auge zu sehen, die mikroskopisch sich

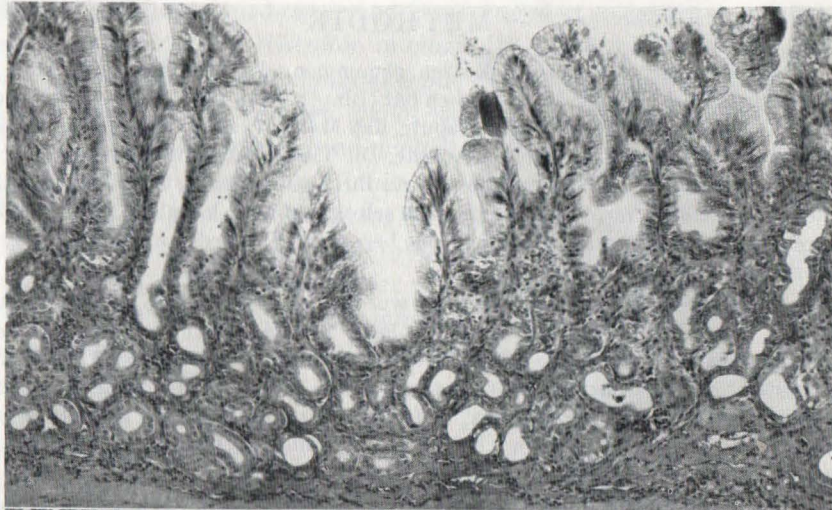


Abb. 1

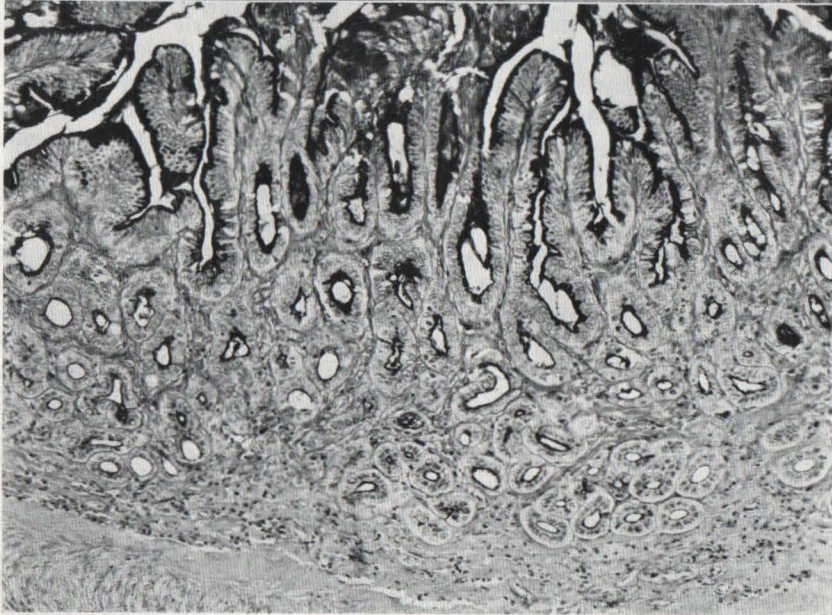


Abb. 2

Abb. 1. K3. Umwandlung der Pylorusdrüsen in mäßig erweiterte Drüsen mit „indifferentem Epithel“ nach  $4 \times 10$  mg Histamin in 7 Tagen.

Abb. 2. K3. Deutliche Schleimsekretion am Oberflächenepithel, fast erloschene Schleimsekretion am Drüsenepithel der Pylorusdrüsen (HOTCHKISS-Färbung) nach  $4 \times 10$  mg Histamin in 7 Tagen.

als Fremdkörpergranulome um die Injektionsreste erwiesen. Zur Fixierung haben wir 5- bzw. 10%iges Formalin angewandt (HAMPERL 1926, 1932).

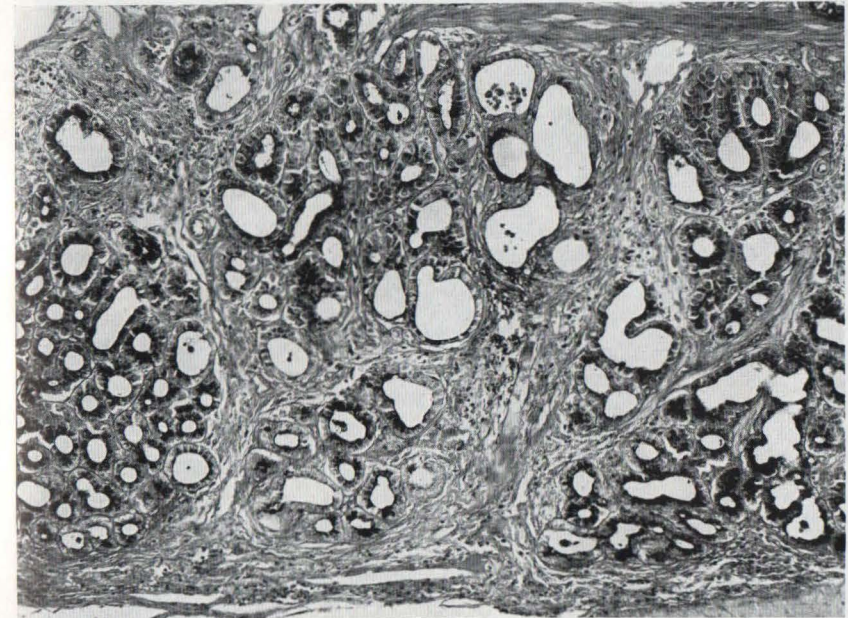


Abb. 3

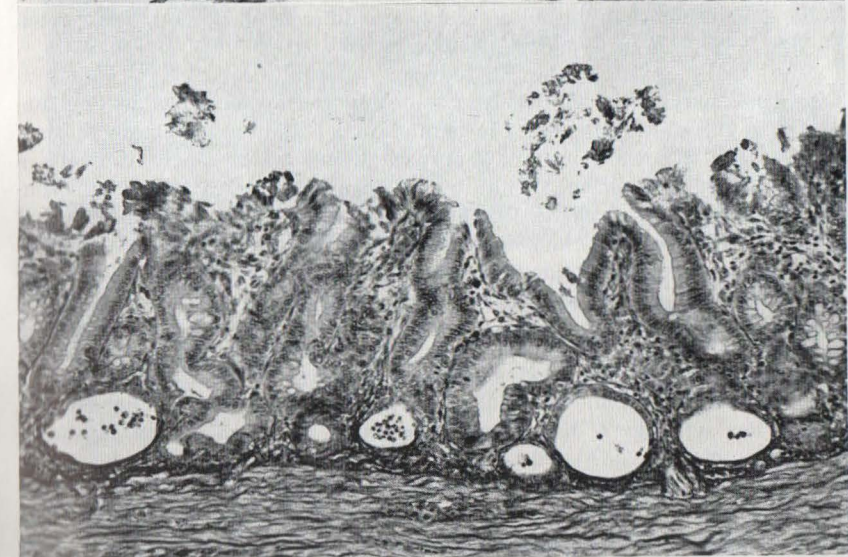


Abb. 4

Abb. 3. K3. Beträchtliche Erweiterung der BRUNNER-Drüsen mit verringerter Schleimsekretion und Leukocyten in der Lichtung nach  $4 \times 10$  mg Histamin in 7 Tagen. HOTCHKISS-Färbung.

Abb. 4. K3. Cystisch erweiterte Drüsen der Duodenalschleimhaut mit Leukocyten in der Lichtung nach  $4 \times 10$  mg Histamin in 7 Tagen.



Abb. 5. K3. Duodenaldrüsen mit mitosenreichem indifferentem Epithel. Leukocyten in cystisch erweiterter Drüse nach  $4 \times 10$  mg Histamin in 7 Tagen.

Nach der Fixierung wurden Streifen von den verschiedenen Teilen der Schleimhaut der Speiseröhre, des Magens, Duodenums und Jejunums herausgeschnitten, sorgfältig von der Muscularis propria abpräpariert, in Paraffin eingebettet und in Serien bzw. Stufen geschnitten. Als Färbemethoden benutzten wir Hämatoxylin-Eosin, VAN GIESON, Methylviolett, Azan und HOTCHKISS. Die letztere Färbung hat sich als sehr wertvoll für die Schleimfärbung erwiesen, da die reichlichen Glykolbindungen der neutralen Mukoproteide und Mukopolysaccharide des Magenschleims eine stark positive PAS-Reaktion von einer purpurroten Farbe geben. Diese Methode erlaubt auch einen leichten Nachweis der ZIMMERMANNschen Nebenzellen, die bei normalen Kontrolltieren nicht selten bis zur Tiefe der Fundusdrüsen zu finden waren.

## BEFUNDE

K 2. 1. Tag 30 mg Histamin, 2. Tag 10 mg. Wurde unruhig, keine Nahrungsaufnahme, starb am 4. Tag. Vor dem Versuch schon Mastdarmprolaps, an diesem Tage nekrotisch. Multiple, zum Teil perforierte Geschwüre im Duodenum und im Anfang des Jejunums.

Histologisch: Akute peptische Geschwüre mit fibrinoider Nekrose ohne Blutungen. Am prolabierten Mastdarm massive Nekrose, die ganze Wand umfassend, mit Stase in den Venen und Lymphgefäßen.

K 3. Sehr ruhige Katze. Am 1., 3., 5. und 7. Tag je 10 mg Histamin. Getötet am 8. Tag. Makroskopisch 3 ovale flache Zonen im Duodenum.

Histologisch: Im Antrum das Bild des „État mamelonné“. Diffuse Umwandlung der Pylorusdrüsen in undifferenziertes Epithel (Abb. 1), dessen Kerne nicht mehr basal, sondern zentral gelagert sind und das bei HOTCHKISS-Färbung nur geringe Schleimsekretion erkennen läßt (Abb. 2). Erweiterung der Grübchen und der Lichtung der Pylorusdrüsen. In der Duodenalschleimhaut eine tiefe Erosion, bis zur Muscularis reichend, in ihrer Mitte typische Quellungsnekrose in Abstoßung, homogen rot mit Eosin, gelb nach VAN GIESON, leuchtendrot bei Azanfärbung mit einem schmalen blauen Saum in der Zone des Kontaktes mit dem Magensaft. Unter dieser Nekrose leukocytäres Infiltrat. Ausführungsgänge der BRUNNERSchen Drüsen zum Teil beträchtlich erweitert und mit Leukocyten gefüllt (Abb. 3). Im HOTCHKISS-Präparat verringerte Schleimsekretion (Abb. 3). Am Rande der Erosionen cystisch erweiterte Drüsen mit indifferentem Epithel ohne Cuticularsaum und ohne Becherzellen (Abb. 4) und ziemlich reichlichen Mitosen (Abb. 5); im Lumen reichlich Leukocyten. An 2 anderen Erosionen ein ähnliches Bild.

K 4. Ruhige und zahme Katze. 1., 3., 5., 7., 10., 12. und 14. Tag je 10 mg Histamin. Am 15. Tag getötet. Im allgemeinen keine besondere Reaktion nach den Injektionen. Nach der letzten Erbrechen. Makroskopisch keine Veränderungen.

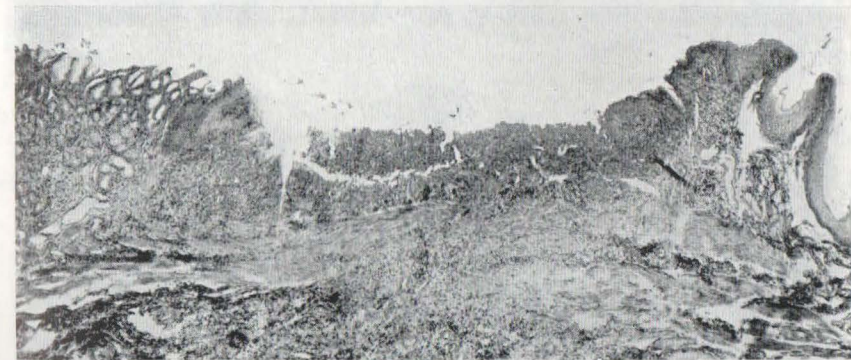


Abb. 6. K4. Akute peptische Erosion der Oesophagusschleimhaut mit Quellungsnekrose nach  $7 \times 10$  mg Histamin in 14 Tagen.

Histologisch: In der Speiseröhre, nahe der Cardia, aber noch im Bereich des Plattenepithels, Erosion, mit Fehlen des Epithels, fibrinoider Nekrose des freiliegenden Bindegewebes, in der Tiefe Granulationsgewebe mit Wucherung von Fibroblasten, Histiocyten und mit gelapptkernigen Leukocyten (Abb. 6). Am cardialen Rande regeneratoische Wucherung des Plattenepithels mit Bildung feiner Zungen, darin nicht selten Mitosen.

In der Antrumschleimhaut oberflächliche Desquamation des Epithels. Schleimsekretion der Pylorusdrüsen noch normal.

Im Duodenum ausgeprägte Veränderungen an den Zottenspitzen mit typischer Quellungsnekrose und rauchschwadenartigem Exsudat: homogene, glasige Masse, ohne jegliche Struktur im HE-Präparat rot, mit Azan schmutzig-violett, nach VAN GIESON gelb. Darunter leukocytäres Infiltrat (Abb. 7). Zum Teil feinste Zottenspitzenerosionen ohne Nekrose (Abb. 7b rechts). In der zentralen Zone anschließend an die veränderten

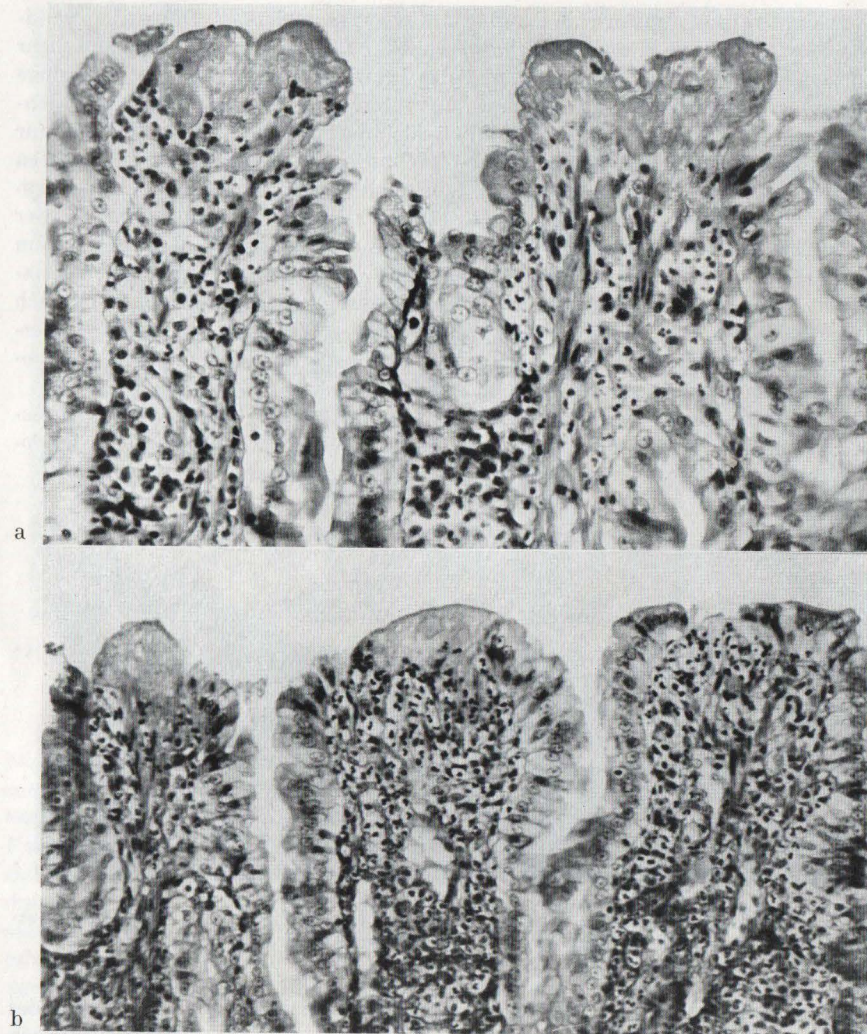


Abb. 7. K 4. Quellungsnekrosen an den Zottenspitzen mit leukocytärer Infiltration der Umgebung, b) rechts: Erosion ohne Nekrose, in der Duodenalschleimhaut nach  $7 \times 10$  mg Histamin in 14 Tagen.

Zotten kubisches indifferentes Epithel ohne Cuticularsaum und ohne Becherzellen, HOTCHKISS-Färbung besonders auffallend.

K 5. 1.-8., 10., 12. und 14. Tag je 10 mg Histamin, am 15. Tag getötet. Makroskopisch kleine Defekte in der Nähe der Cardia und im Duodenum.

Histologisch: Kleine völlig abgeheilte Erosion in der Magenstraße im Bereich der Fundusschleimhaut, etwa 1 cm unterhalb der Cardia. An den Drüsen keine Haupt- und Belegzellen, immer schleimsezernierende Zellen nach Art der Pylorusdrüsen, besonders deutlich bei HOTCHKISS-Färbung (Abb. 8 u. 9).

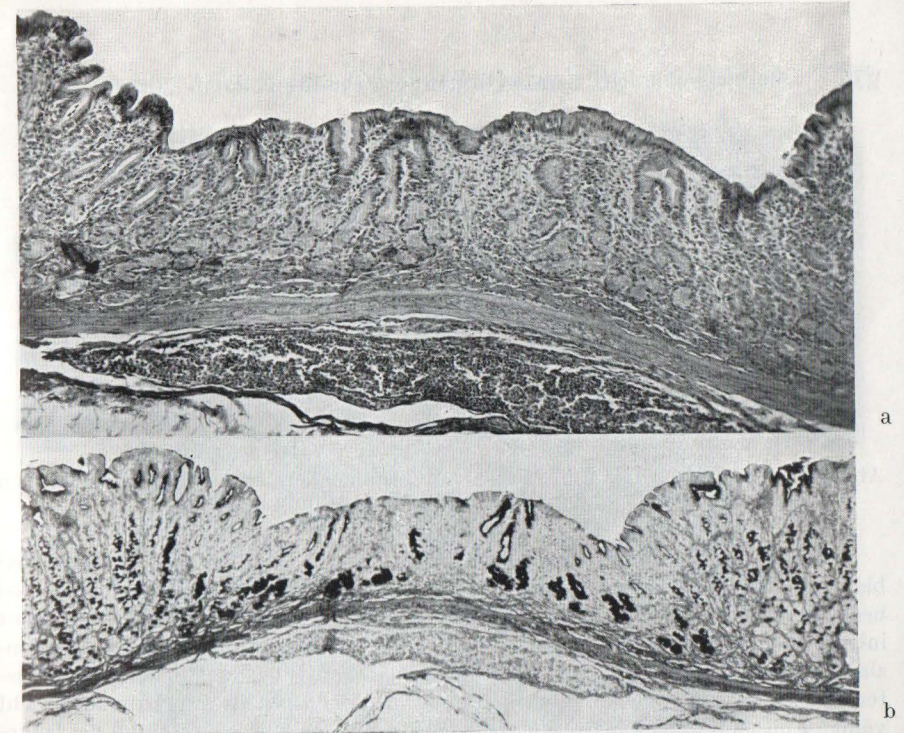


Abb. 8. K 5. Herdförmiger Umbau der Corpusdrüsen-schleimhaut in Pylorusdrüsen a) im HE-Präparat, b) im HOTCHKISS-Präparat (Schleim der Pylorusdrüsen und der Nebenzellen in der Corpusschleimhaut beiderseits schwarz!) nach  $11 \times 10$  mg, Nebenzellen in der Corpusschleimhaut beiderseits schwarz!) nach  $11 \times 10$  mg Histamin in 14 Tagen.

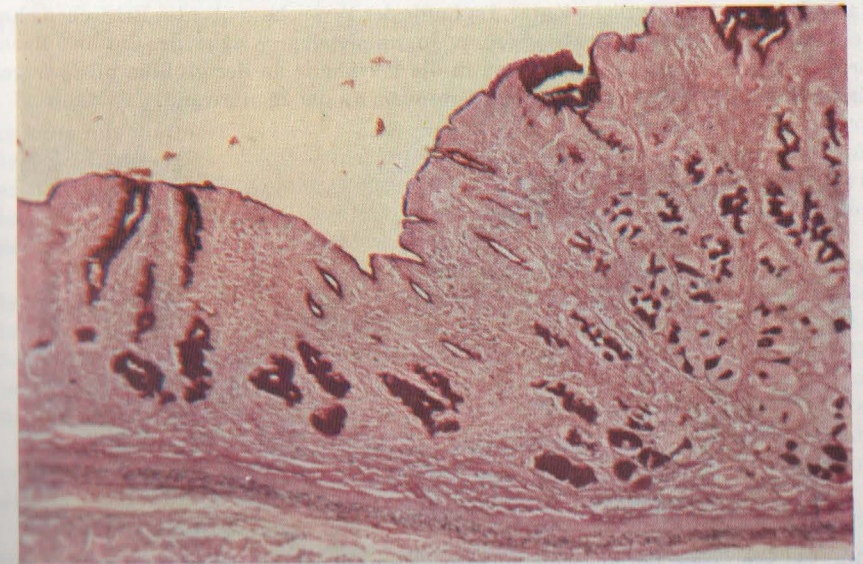


Abb. 9. K 5. Rechte Hälfte des gleichen Herdes wie in Abbildung 8b im Buntphoto (HOTCHKISS-Färbung).



Abb. 10. K 5. Tiefe gereinigte Erosion mit beginnender Drüsenbildung im flachen Regenerat rechts nach  $11 \times 10$  mg Histamin in 14 Tagen.

An der Hinterwand des Magens im Bereich der Cardiadrüsen tiefe Erosion, fast bis in die Muscularis mucosae reichend, zum größten Teil von neugebildetem Epithel bedeckt: dieses Epithel zum Teil kubisch, zum Teil knospenartig, mitunter kleine intraepitheliale Lücken bildend, als ob es sich um den Beginn einer drüsigen Differenzierung handelte (Abb. 10), beginnende Schleimabsonderung, auch in den neugebildeten Drüsen. Dagegen keine Belegzellen in den Regeneraten. In der Mitte noch nicht völlige Epithelisierung der Erosion, noch Reste der Quellungsnekrose und des leukocytären Infiltrates.

Im Duodenum abgeheilte Erosion mit beginnender Drüsenwucherung im Grunde, kubisches, völlig indifferentes Epithel über einem völlig hyalinisierten Bindegewebe. Im Grund der benachbarten Drüsen reichliche Mitosen.

K 6. 1.–8., 10., 12., 14., 16., 18., 20., 22. und 24. Tag je 10 mg Histamin, am 25. Tag getötet. Zahme zärtliche Katze. Im Laufe des Versuchs mitunter Erbrechen ohne besondere Störungen. In der Speiseröhre in unmittelbarer Nähe der Cardia 3 flache Erosionen mit feinen Ausstrahlungen in die Peripherie an der größten pilzförmigen Erhebung in der Mitte. Im Antrum 2 Erosionen an der Hinterwand.

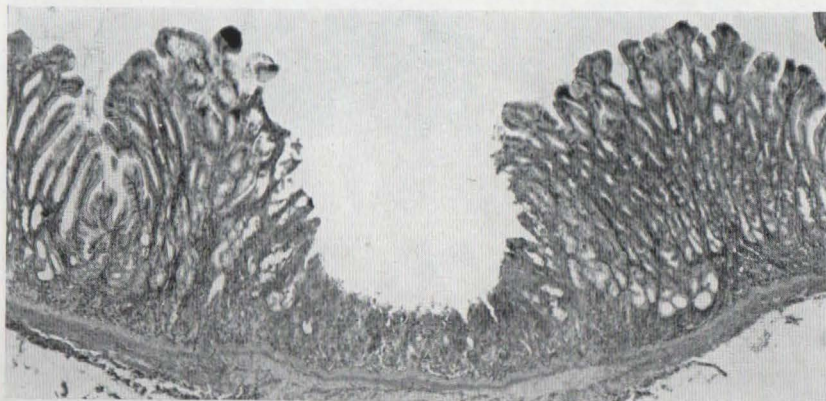


Abb. 11. K 6. Tiefe floride Schleimhautnekrose mit Quellungsnekrose an der Oberfläche nach  $16 \times 10$  mg Histamin in 24 Tagen.

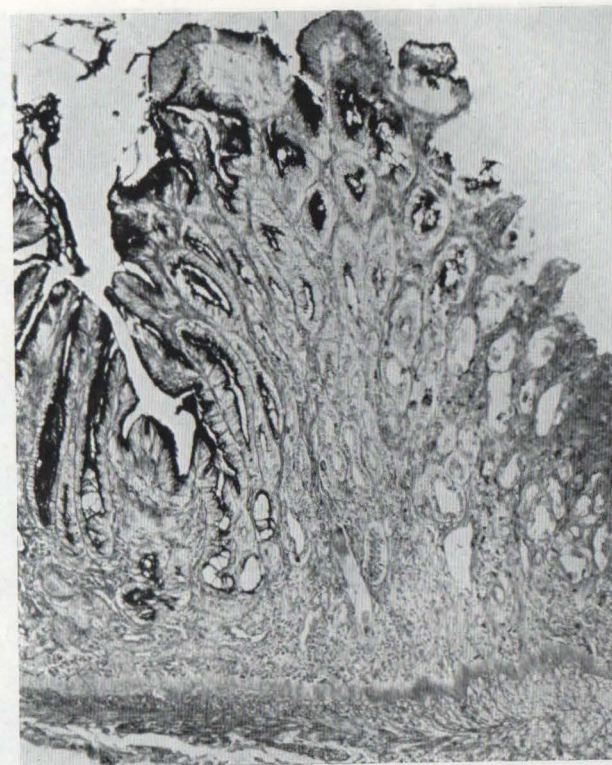


Abb. 12. K 6. Erlöschen der Schleimsekretion am Rande einer akuten Erosion (rechts) nach  $16 \times 10$  mg Histamin in 24 Tagen (Hotchkiss-Färbung).

Histologisch: In der Speiseröhre an den kleineren Erosionen schon Überhäutung mit Plattenepithel von 2 Zellschichten ohne Papillen, darunter Reihen von Granulationsgewebe und entzündlicher Infiltration. An den Rändern deutliche Papillen. In der größeren Erosion die gleichen Veränderungen in der Peripherie, dagegen in der Mitte eine verschorfte Gewebsmasse mit dem Bilde der Quellungsnekrose, von einem Granulationsgewebe sich ablösend.

An der oberen Erosion im Übergang zum Antrum tiefere floride fibrinoide Nekrose, darin und darunter gelapptkernige Leukocyten (Abb. 11). Epithel der unmittelbar darunterliegenden Drüsenstümpfe mit körnigem Cytoplasma in Abstoßung. Weiter in der Peripherie indifferentes Epithel mit spärlicher Schleimbildung (Abb. 12) und Mitosen; lateral anschließende Drüsen cystisch erweitert, erst in weiterer Entfernung normale Drüsen. An der Erosion im Antrum die gleichen Veränderungen etwas ausgeprägter.

K 7. Am 1., 3., 5., 7., 9., 11., 13., 15., 17., 19., 21. und 23. Tag je 10 mg Histamin, am 24. Tag getötet. Makroskopisch schwarzbräunliche Auflagerungen auf der Antrumschleimhaut.

Histologisch: In der Antrumgegend Erosion, die trichterförmig als eine Bucht unter der Schleimhaut in die Tiefe fortschreitet. An ihren Rändern hyalinisiertes Bindegewebe, in den benachbarten Drüsen kubisches indifferentes Epithel mit sehr



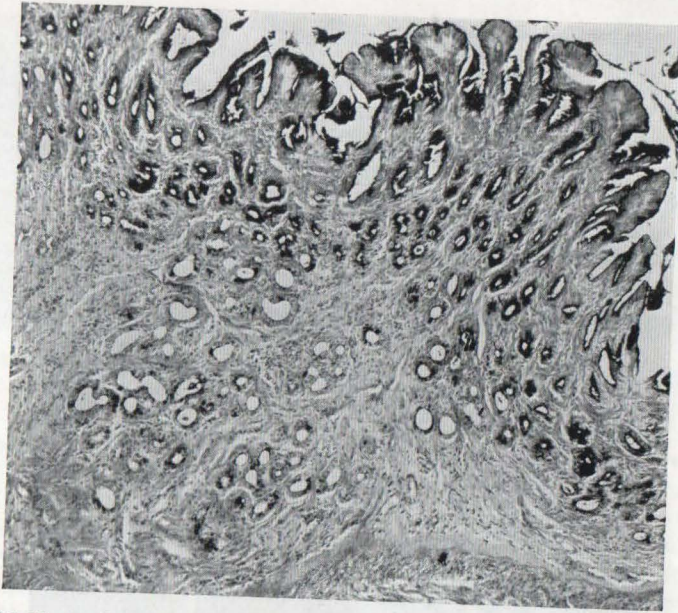


Abb. 13. K 7. Fast erloschene Schleimsekretion in den Pylorusdrüsen nach  $16 \times 10$  mg Histamin in 24 Tagen (HOTCHKISS-Färbung).

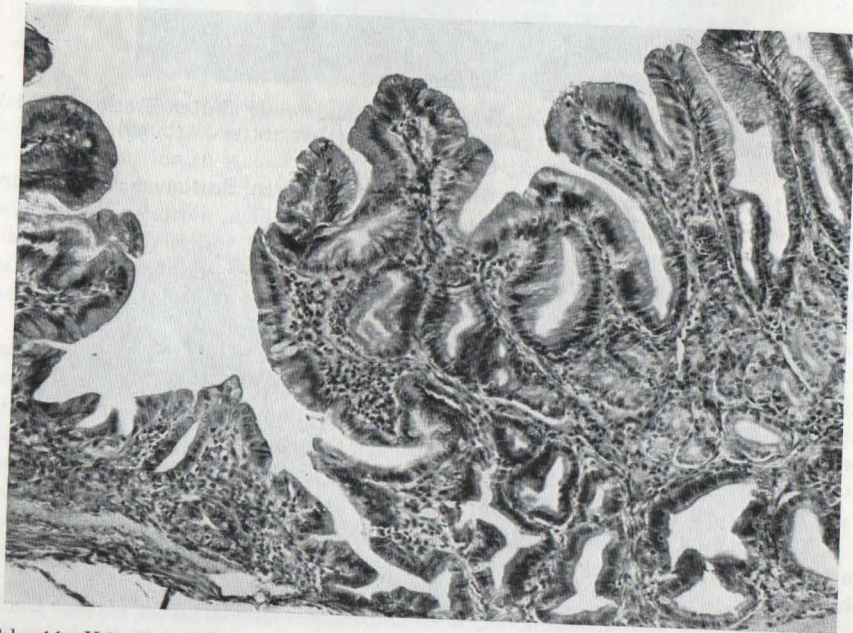


Abb. 14. K 8. Ganz atypisches Regenerat mit dunkelkernigem Epithel (rechts) am Rande einer abgeheilten Erosion (links) nach  $16 \times 10$  mg Histamin in 24 Tagen.

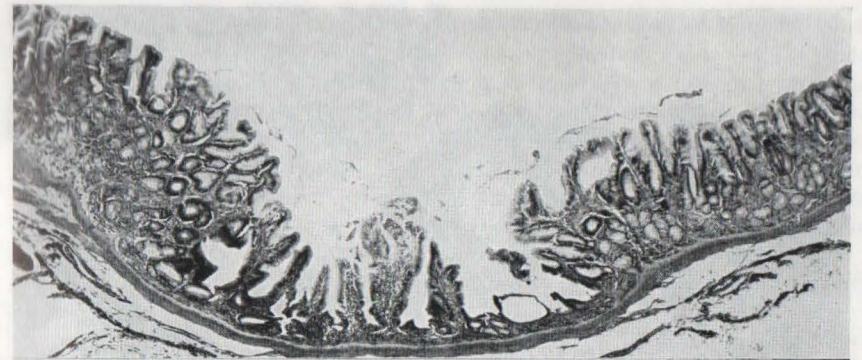


Abb. 15

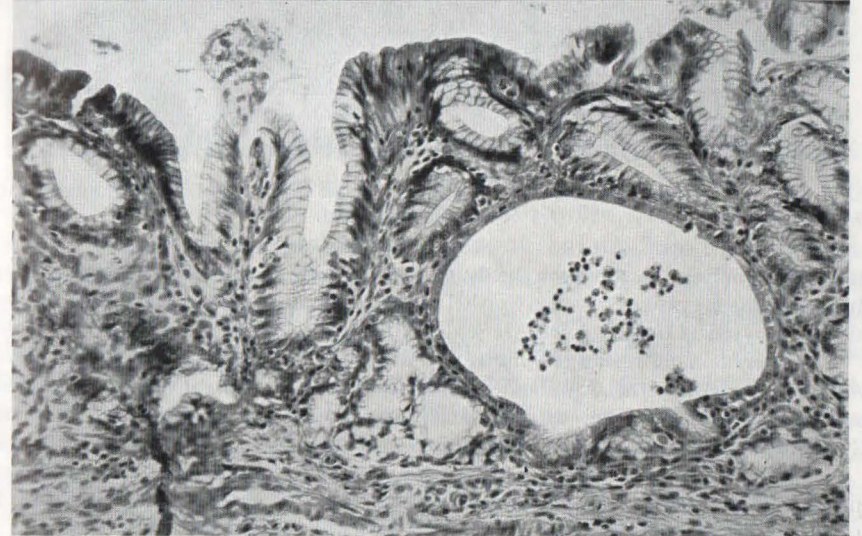


Abb. 16

Abb. 15. K 8. Abgeheilte Erosion mit cystisch erweiterten Drüsen in atypischem Regenerat nach  $16 \times 10$  mg Histamin in 24 Tagen.

Abb. 16. K 8. Cystisch erweiterte Drüse mit Leukocyten in der Lichtung in abgeheilter Erosion nach  $16 \times 10$  mg Histamin in 24 Tagen.

geringer Schleimabsonderung (Abb. 13). Drüsen mitunter cystisch erweitert, nicht selten mit Leukocyten gefüllt. An manchen Stellen in der Nähe der Erosion Drüenschläuche von einem dunkelkernigen Epithel ausgekleidet. In der übrigen Antrumschleimhaut das Bild des *État mamelonné*. Die schwarzbräunliche Ablagerung hämatinisiertes Blut (Eisen negativ, LEPEHNE positiv).

K 8. Am 1., 3., 5., 6., 8., 10., 12., 14. und 16. Tag 10 mg Histamin, am 17. Tage getötet. Makroskopisch im Antrum 2 Defekte der Schleimhaut: der erste tiefer von einer Vorwölbung der Mucosa umgeben, der 2. flacher, sonst ähnlich.

Histologisch: Am ersten Defekt kleines Geschwür im Reparationsstadium: Granulationsgewebe von einem Regenerationsepithel überkleidet, das aber in der Mitte noch eine Zone von fibrinöider Nekrose frei läßt. Geschwür von einer Schleimhautfalte

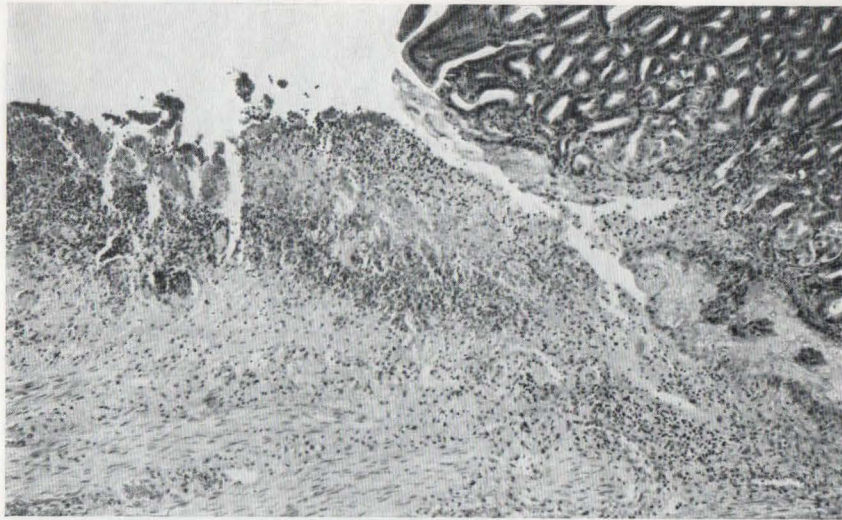


Abb. 17. K 12. Akute Erosion mit Quellsnekrose im untersten Oesophagus nach  $1 \times 10$  mg Histamin.

überdeckt. Im Regenerationsgewebe des Geschwürsrandes mitunter Drüsen, von einem dunkelkernigen, etwas atypischen Epithel ausgekleidet; diese zum Teil cystisch erweitert mit Leukocyten im Lumen. Auch ihre Schleimbildung im Vergleich zur Norm verringert.

An der kleinen Erosion gereinigter Grund mit Granulationsgewebe und Sprossung von Regenerationsepithel. Am Rande an einer Stelle bis zur Glashaut Wucherung von unregelmäßig gestalteten Drüsen, von einem dunkelkernigen, atypischen, mitosenreichen Epithel ausgekleidet; nur geringe Schleimbildung bei der HOTCHKISS-Färbung (Abb. 14).

In der Nähe dieser Erosion atrophischer Herd der Mucosa mit neugebildetem indifferentem, dunkelkernigem Epithel; Drüsen zum Teil cystisch erweitert (Abb. 15 u. 16). In der übrigen Schleimhaut das Bild des *État mamelonné*.

K 9. Zärtliche Katze. Am 1., 3., 5., 6., 8., 10., 12., 14., 16., 18., 20., 22., 24., 26., 27. und 29. Tag 10 mg Histamin, am 30. Tag getötet. Nach der letzten Spritze Erbrechen. Makroskopisch im Bereich der Magenstraße kleine ringförmige Eindellung der Schleimhaut.

Histologisch: An diesem in der Intermediärzone gelegenen Herd Umwandlung der Drüsen, zum Teil cystisch erweitert und von Leukocyten ausgefüllt; Epithel aus mukösen Zellen mit normaler Schleimbildung, nirgends Belegzellen. Oberflächenepithel zum Teil noch kubisch, zum Teil zylindrisch und knospenartig, ebenfalls stark schleimbildend.

K 11. Am 1. und 3. Tag 30 mg, am 5. Tag getötet. Makroskopisch zahlreiche Lymphfollikel in der Magenschleimhaut.

Histologisch: Epithelverluste über den Follikeln, nicht überzeugend als peptisch zu deuten. Beträchtliche leukocytäre Infiltration und Auswanderung in der Schleimhaut des Magens und Duodenums.

K 12. Besonders zärtliche kleine Katze. Am 1. Tag 10 mg Histamin, am nächsten Tag getötet. Während der Spritze unruhig, wenige Minuten später Erbrechen und Durchfall. Am nächsten Tag noch sehr unruhig, Zittern und Brechbewegungen. Makroskopisch Magen außer einem geringen Schleimbelag o. B.

Histologisch: In der Speiseröhre oberflächliche Schorfnekrose des mehrschichtigen Plattenepithels, membranartig vom Chorion her aufgelöst, nur in den Tälern der Falten erhalten (Abb. 17). Im subepithelialen Bindegewebe deutliche leukocytäre Infiltration schmutziggelb bis violett mit Azan. Im oberen Teil des Oesophagus, in der Nähe des Lungenhilus Epithel erhalten als dünne Membran von 1–2 Zellschichten.

Im Duodenum regelmäßige Hyalinisierung der Zottenspitzen mit Exsudat aus Blutplasma oder Leukocyten, durch feine Epithellücken in das Lumen rauchschwadenartig ausströmend. Diese Lücken selbstverständlich nicht in allen Zotten eines einzigen Schnittes.

K 13. Am 1., 3. und 5. Tag 20 mg Histamin, am 8. Tag getötet. Makroskopisch nichts Besonderes.

Histologisch: Abgeflachtes Epithel in den Furchen über dem Lymphfollikel, sonst o. B.

## ERÖRTERUNG DER BEFUNDE

1. Wenn wir die oben dargestellten Befunde bei den 11 Versuchstieren noch einmal zusammenfassen, so können wir bei einem Teil der Tiere ganz akute Schleimhauterosionen (K 12) und Geschwüre (K 2) feststellen, bei anderen daneben oder ausschließlich subakute nekrosefreie Erosionen und Geschwüre mit beginnender Epithelisierung (K 5–8) und schließlich epithelisierte Schleimhautdefekte mit morphologischen und funktionellen Änderungen an den Drüsen des Defektgrundes (K 9, zum Teil K 5). Dabei ergibt sich, daß die Tiere, die kurze Zeit im Versuch waren, entweder ganz akute Veränderungen (K 2 3 Tage, K 12 1 Tag) oder keine krankhaften Veränderungen (K 11 5 Tage, K 13 7 Tage) zeigten. In der Gruppe von mittlerer Versuchsdauer fanden wir zum Teil noch floride, zum Teil abheilende Prozesse (K 3–8). Bei langer Versuchsdauer lagen nur Läsionen mit Abheilungsbildern vor (K 9 nach 29 Tagen).

Für dieses Verhalten der Tiere denken wir an 2 Möglichkeiten: erstens an eine Überbelastung der Schenkelmuskeln mit der Injektionsmasse, so daß mit der Zeit die Resorption des Histamins stark behindert wurde, zweitens an eine bei längerer Versuchsdauer sich entwickelnde Histaminresistenz nach kleinen Dosen (s. FELDBERG und SCHIFF).

WANGENSTEEN und Mitarbeiter gaben ihren Katzen täglich eine Dosis, die sie auf Histaminbase (Molekulargewicht 114) mit 5–15 mg berechneten. REMÉ injizierte an Katzen täglich 15 mg Histamin, als Dihydrochlorid (Mol.-Gewicht 185) berechnet. Wir dagegen injizierten in der Regel nur jeden 2. Tag 10 mg Histamin, als Dihydrochlorid berechnet. Die Dosen waren also bei WANGENSTEEN und bei REMÉ höher und folgten häufiger einander. Damit möchten wir erklären, daß diese Autoren überwiegend progrediente peptische Geschwüre beobachteten. Dagegen haben

wir die Dosis und die Aufeinanderfolge der Injektionen mit Absicht eingeschränkt, da es uns nicht auf progrediente Veränderungen, sondern auf Abheilungs- und Umbauherde in der Schleimhaut ankam. Diese haben wir tatsächlich erzielt.

2. Damit kommen wir zu der qualitativen Bewertung der erzeugten Bilder. Wir konnten neben akuten Geschwüren an der Schleimhaut Veränderungen feststellen, die in der ersten Phase der Versuche mit den Befunden anderer Untersucher (BÜCHNER und KNÖTZKE; RADTKE; HAMPERL; PUHL; PENKERT; REMÉ) übereinstimmen und vor allem durch eine Quellungsnekrose an der Oberfläche von Erosionen gekennzeichnet sind. Bei den länger dauernden Versuchen fanden wir dagegen Veränderungen, die eine auffallende Ähnlichkeit mit den Bildern der für die menschliche Pathologie beschriebenen subakuten und chronischen Gastritis hatten, insbesondere auch mit den von KONJETZNY und seinen Mitarbeitern beschriebenen.

Auffallend häufig sahen wir auch schon in Frühfällen im Bereich des Antrums charakteristische Veränderungen der Pylorusdrüsen: die Kerne lagen nicht an der Basis der Epithelien abgeplattet, sondern in der zentralen Zone der Zellen abgerundet. Dabei war nach der HOTCHKISS-Färbung die Schleimabsonderung an ihnen viel geringer als normal. Diese Phänomene waren nicht nur auf Erosionen und ihre Umgebung beschränkt, sondern zum Teil diffus entwickelt. Schon diese Befunde sind den Veränderungen bei chronischer Gastritis sehr ähnlich. Sie kommen offenbar dadurch zustande, daß bei der Leersekretion von HCL-Magensaft die Schleimsekretion der Pylorusdrüsen stark beansprucht wird und sich vorübergehend erschöpft.

Als weitere Komponente des Bildes der subakuten und chronischen Gastritis des Menschen fanden wir cystische Erweiterungen der Drüsen, die nicht selten mit Leukocyten gefüllt waren, also ein Bild, das genau den glandulären Erosionen von KONJETZNY und KALIMA entspricht: Diese Herde lagen im Bereich der Antrum- oder der Duodenalschleimhaut sowie in den Ausführungsgängen der BRUNNERSchen Drüsen (Abb. 3), am häufigsten in der Regenerationszone von subakuten Erosionen in abgeheilten Herden. In der Umgebung noch florider Erosionen des Duodenum fanden wir Drüsen mit kubischem bis zylindrischem Epithel, dem der normale Cuticularsaum fehlte und deren Kerne längsoval die Zelle ausfüllten. In diesen Drüsen fehlten die Becherzellen. An vielen Stellen sah man Mitosen. Hier handelt es sich um noch nicht ausdifferenzierte Regenerate.

In der Corpusschleimhaut und in der Übergangszone zur Cardia- oder

Pylorusschleimhaut zeigten überhäutete Erosionen einen Umbau von Corpusdrüsen in sezernierende Pylorusdrüsen. Solche Metaplasien sind aber gerade bei der menschlichen Gastritis ein geläufiger Befund, so daß man deren chronische Verlaufsformen auch als Umbaugastritis bezeichnet hat.

Über diese geordnete Metaplasie hinaus fanden wir bei K 8 einen Regenerationsherd mit einem dunkelkernigen atypischen mitosereichen Epithel und an anderer Stelle am Rande einer abheilenden Erosion Drüsen von bizarrem Aussehen, die ebenfalls durch ein solches Epithel ausgekleidet sind. Diese Drüsen sind unschwer als Fehlregenerate bei diesem sich in Schüben entwickelnden erosiven Prozeß zu deuten.

Für die Deutung des *État mamelonné*, den KONJETZNY in seinem Beitrag zum Handbuch der Speziellen Pathologie als Ausdruck einer hypertrophischen Gastritis ansieht, schließen wir uns der Meinung von HAMPERL (1939) und seinem Mitarbeiter (GAGNON 1956) an, daß hier keine gastritische Veränderung der Schleimhaut besteht, sondern nur eine Zusammenziehung der Muscularis mucosae, durch die die Gestalt der Drüsen und des Epithels umgeformt wird.

3. Als eine bisher experimentell noch nicht beobachtete Komponente des Bildes der peptischen Veränderungen nach Histamin fanden wir bei 3 unserer 11 Tiere das Bild einer peptischen Oesophagitis in der cardianahen Speiseröhre. Beim Menschen wurde dieses Bild zuerst von RADECKE (1930) gesehen, dann systematisch von HAMPERL (1934) beschrieben und später in einer Reihe von klinisch-morphologischen Arbeiten als Refluxoesophagitis untersucht (s. Einleitung).

Es ist bemerkenswert, daß diese Veränderungen sich bei Katzen fanden, die Erbrechen und Brechbewegungen zeigten. In 2 Fällen bestand noch das Bild einer floriden peptischen Erosion im unteren Oesophagus mit breiten Quellungsnekrosen an der Oberfläche. Im 3. Fall waren 2 Erosionen des untersten Oesophagus schon völlig, eine dritte unvollkommen überhäutet.

4. Nach allen Untersuchungen besteht kein Zweifel, daß die Erosionen und Geschwüre, die wir wie andere Autoren vor uns durch Histamin erzeugen konnten, durch die Salzsäure des Magensaftes hervorgerufen wurden. Durch Besonderheiten unserer Versuchsanordnung konnten wir aber darüber hinaus in abheilenden Erosionen und an ihren Rändern Bilder des Schleimhautumbaus nach Art der subakuten und chronischen Gastritis des Menschen beobachten. Als Ausdruck einer Überbelastung der Schleimsekretion fanden wir ferner eine Umwandlung der Pylorusdrüsen in indifferente Drüsen mit den morphologischen Zeichen einer Insuffizienz der Schleimbildung. Alle diese Befunde stimmen mit den

Bildern überein, die KONJETZNY als banale, dem Geschwürsleiden vor-  
ausgehende Gastroduodenitis beschrieben hat und für die er dem Magen-  
saft keine Bedeutung zumißt. SCHADE hat 1957 diese Auffassung von  
KONJETZNY erneuert. Von BÜCHNER wurden die gleichen Befunde als  
Folgen und Ausheilungsbilder einer peptischen Gastroduodenitis gedeutet.  
Wir sehen in unseren Befunden eine Bestätigung dieser Auffassung.

Dementsprechend müssen wir in der Pathologie des Magens 2 Pro-  
zesse als Folgen rezidivierender Magensaftsekretion mit Störung der  
Korrelation von Magensaft und Magenduenalwand auffassen: das fort-  
schreitende oder rezidivierende peptische Geschwür und die chronische  
Umbaugastritis.

In weiteren Versuchen sind die fortgeschrittenen Stadien der Umbau-  
gastritis nach Histamin zu untersuchen. Auch ist zu prüfen, ob auf diesem  
Wege das Carcinom des Magens experimentell reproduziert werden kann.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei Katzen wurden in der Regel in Versuchszeiten von 5–30 Tagen,  
meist an jedem 2. Tag, 10 mg Histamin in Bienenwachs injiziert.

2. Die Tiere zeigten in der Regel keine fortschreitenden peptischen  
Geschwüre. Vereinzelt fanden sich akute peptische Erosionen des Magens,  
des Duodenum und des untersten Oesophagus.

3. In den meisten Fällen kam es nur zu mikroskopisch nachweisbaren  
Erosionen der Magen- und Duodenalschleimhaut. Diese ließen häufig  
keine Quellungsnekrosen mehr erkennen. Dagegen fanden sich im Bereich  
der Pylorusdrüenschleimhaut vielfach Drüsen mit fehlender oder hoch-  
gradig eingeschränkter Schleimsekretion als Zeichen ihrer sekretorischen  
Insuffizienz. Die Drüsen waren bis zur cystischen Erweiterung dilatiert.  
Meist enthielten sie Leukocyten. Im Bereich der Drüsen fanden sich reich-  
lich Mitosen.

4. In der Corpusdrüenschleimhaut wurden z.T. Umbauherde mit  
Pylorusdrüenschleimhaut nachgewiesen, in der Pylorusdrüsen- und Duo-  
denalschleimhaut Umbauherde mit indifferenten Drüsen.

5. In den Experimenten ist es durch geringere Dosierung und inter-  
mittierende Anwendung von Histamin in Bienenwachs gelungen, pro-  
gressive peptische Geschwüre weitgehend zu vermeiden und das Bild  
einer histologisch vorwiegend unspezifischen Gastritis zu erzeugen, das  
dem Bilde der chronischen Umbaugastritis des Menschen verwandt ist.

#### LITERATUR

- ASKANAZY, M., *Virch. Arch.* **234**, 141 (1921); **250**, 370 (1924).  
 BABKIN, B. P., *Secretory mechanism of the digestive glands*. New York 1950.  
 BARRET, N. R., *Brit. J. Surg.* **38**, 175 (1950).  
 BARTELS, E. C., *Arch. Path.* **20**, 369 (1935).  
 BEACONSFIELD, P., *Gastroenterologie* **24**, 369 (1953).  
 BILLENKAMP, H., *Beitr. path. Anat.* **82**, 415 (1929).  
 BLACK, D. A. K., *Diseases of the gastro-intestinal tract in Biochemical Disorders in Human Disease*. London 1957.  
 BOWIE, D. H., *Anat. Rec.* **78**, 9 (1940).  
 — und VINEBERG, A. M., *Quart. J. Exper. Physiol.* **25**, 247 (1935).  
 BÜCHNER, F., *Die Histologie der peptischen Veränderungen*. Fischer, Jena 1927.  
 —, *Die Pathogenese der peptischen Veränderungen*. Fischer, Jena 1931.  
 —, *Beitr. path. Anat.* **85**, 683 (1931).  
 — und KNÖTZKE, F., *Verh. Dtsch. Path. Ges.* 1928.  
 —, *Beitr. path. Anat.* **80**, 113 (1928).  
 — und MOLLOY, P. J., *Klin. Wschr.* **1927**, 2193.  
 — und RUF, C., *Frankf. Zschr. Path.* **33**, (1926).  
 —, SIEBERT, P. und MOLLOY, P. J., *Beitr. path. Anat.* **81**, 391 (1928).  
 BÜRKLE DE LA CAMP, H., *Dtsch. Zschr. Chir.* **220**, 31 (1929).  
 CODE, C. F. und SAREO, R. L., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N. Y.* **44**, 475 (1940).  
 COUINAUD, M. C., *J. Chir.* **66**, Dic 1950.  
 ELLIS jr., F. H., ANDERSEN, H. A. und CLAGETT, O. T., *Coll. pap. of the Mayo Clinic*, **48**, 10 (1956).  
 ENRIQUEZ DE SALAMANCA, *Tratado de Patologia Médica*. Ed. Científico-Médica. Barcelona-Madrid-Lisboa 1956.  
 EPPINGER, H. und LEUCHTENBERGER, P., *Zschr. exper. Med.* **85**, 598 (1932).  
 FELDBERG und SCHIFF, *Histamin. Seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralpathologie*. Berlin 1930.  
 GAGNON, J., *Virch. Arch.* **328**, 605 (1956).  
 GEDICK, P., *Klin. Wschr.* **1952**, 1057.  
 GILMAN, A. und COWGILL, G. R., *Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y.* **28**, 194 (1930).  
 —, *Amer. J. Physiol.* **97**, 124 (1931).  
 GOTSCHLICH, E., *Beitr. path. Anat.* **84**, 632 (1930).  
 GROEBBELS, *Münch. med. Wschr.* **1922**, 1622.  
 GROSSMAN, M. I., *Gastroenterology* **8**, 678 (1947).  
 —, ROTH, G. A. und IVY, A. C., *Gastroenterology* **4**, 251 (1945).  
 GÜNZBURG, *Arch. Physiol. Heilkunde* **11**, 516 (1852).  
 HALPERN, *Arch. internat. pharmacodyn.* **74**, 314 (1947).  
 HAMMER, E., *Beitr. path. Anat.* **82** (1929).  
 HAMPERL, H., *Virch. Arch.* **259**, 1 (1926); **305**, 432 (1939).  
 —, *Beitr. path. Anat.* **90**, 85 (1932).  
 —, *Verh. Dtsch. Path. Ges.* **1934**, 208.  
 HANKE, H., *Arch. klin. Chir.* **178**, 607 (1939).  
 —, *Klin. Wschr.* **1934**, 978.  
 HARMAN, J. B., *Brit. Med. J.*, I, 941 (1952).  
 HAY, L. J., VARCO, R. L., CODE, C. F. und WANGENSTEEN, D. H., *Surg. Gyn. Obstetr.* **75**, 170 (1942).  
 HOTCHKISS, R. D., *Personal Communication to DAVID GLICK. Techniques of Histo- and Cyto-Chemistry*. Interscience. London, New York 1949.  
 IHRE, B., *Acta. med. Scand. Suppl.* **95**, 1 (1938).  
 KALIMA, T., *Virch. Arch.* **128** (1924).  
 KATSCH, G. und KALK, H., *Klin. Wschr.* **1926**, 419.  
 KONJETZNY, G. E., *Beitr.* **71**, 595 (1923).  
 —, *Die Entzündungen des Magens*. Hdb. spez. Path. IV, 2 Berlin 1928.  
 —, *Die entzündliche Grundlage der typischen Geschwürbildung im Magen und Duodenum*. Berlin 1930.  
 —, *Die Geschwürbildung im Magen, Duodenum und Jejunum*. Stuttgart 1947.

- LINDERSTROM-LANG, Zschr. physiol. Chem. **227**, 1 (1934).  
 LINN, R. K. S., Amer. J. Physiol. **69**, 318 (1924).  
 MANN, F. C., J. Exper. Med. **23**, 203 (1916).  
 MATSUEDA, A., Klin. Wschr. **1931**, 265.  
 MATTHES, M., Beitr. path. Anat. **13**, 309 (1893).  
 McILROY, P. T., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. **25**, 268 (1928).  
 MERENDINO, K. A., JUD, E. S., BARANOFFSKY, I., LITOW, S. S., LAMIN, B. G. und WAUFENSTEEN, O. H., Surgery **17**, 650 (1945).  
 MERKEL, H., Beitr. path. Anat. **106**, 223 (1942).  
 MOSZKOWICZ, L., Arch. klin. Chir. **122**, 444 (1922).  
 NAUWERCK, C., Münch. med. Wschr. **1897**, 955.  
 OSHIKAWA, Virch. Arch. **248**, 217 (1924).  
 PALMER, E. D., Arch. Int. Med. **94**, 364 (1954).  
 PARIS, J., La Chimie pathologique digestive. In: Pathologie Chimique (M. POLONOWSKI), Paris 1952.  
 PENKERT, H., Beitr. path. Anat. **105**, 453 (1941).  
 PLENK, H., Der Magen. Hdb. mikrosk. Anat. Verdauungs-Apparat. **1932**, 135.  
 POPIELSKI, L., Pflügers Arch. **178**, 214 (1920).  
 PUHL, H., Virch. Arch. **260**, 1 (1926).  
 —, Arch. klin. Chir. **158**, 1 (1930).  
 RADTKE, H., Beitr. path. Anat. **84**, 617 (1930).  
 REMÉ, H., Beitr. path. Anat. **112**, 74 (1952).  
 ROTH, J. A. und IVY, A. C., Amer. J. Physiol. **141**, 454 (1944); **142**, 407 (1944).  
 —, Gastroenterology **2**, 274 (1944).  
 ROULET, F., Schweiz. med. Wschr. **75**, 44, 912 (1945); **79**, 33, 749 (1949).  
 SCHADE, R. O. K., Schweiz. Zschr. Path. **21**, 372 (1958).  
 SCHIFFRIN, M. J., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. **45**, 592 (1940).  
 — und WARREN, Amer. J. Digest. Dis. **9**, 205 (1942).  
 STOERK, O., Wien. klin. Wschr. **1922**, 44.  
 THELEN, A., Virch. Arch. **302**, 515 (1938).  
 TOBY, C. G., Amer. J. Digest. Dis. **3**, 902 (1937).  
 VALERY-RADOT, HALPERN und MARTIN, Presse Méd. **1947**, 17, 85.  
 LE VEEN, H. H., Gastroenterology **8**, 648 (1947).  
 WALPOLE, S. H., VARCO, R. L., CODE, C. F. und WANGENSTEEN, O. H., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. **44**, 619 (1940).  
 WINKELSTEIN, A., J. Amer. Med. Assoc. **104**, 11, 906 (1935).  
 —, WOLFF, B. S., SOM, M. L. und MARSHAK, R. S., J. Amer. Med. Assoc. **154**, 11, 885 (1954).  
 ZIMMERMANN, K. W., Erg. Physiol. **24**, 281 (1925).

# Mikrobiologische und serologische Diagnostik

mit Berücksichtigung der Pathogenese und Epidemiologie

Von

Dr. med. STEFAN WINKLE

Professor für Hygiene und Bakteriologie an der Universität Hamburg  
Leiter der Medizinaluntersuchungsanstalt am Hygienischen Institut Hamburg

*Vollständig neu bearbeitete 2. Auflage*

unter Mitarbeit von Dr. med. LIS MOSER, Dr. med. ULRICH-ARWED SALCHOW und  
Dr. med. ARMIN KAFFKA

Mit 276 zum größten Teil farbigen Abbildungen, X, 320 Seiten Text,  
Querformat 34 × 25 cm, 1955,  
in säurefestem und wasserabstoßendem Plastik-Einband, DM 78.—

*Aus den Besprechungen:*

Das umfassende Werk ist aus der Praxis für die Praxis geschrieben. Es wendet sich an den Mikrobiologen, aber auch an den in der Praxis tätigen Arzt und soll das mühsame und zeitraubende Nachschlagen in Handbüchern und Zeitschriften ersparen. Diese Aufgabe erfüllt das Buch in hervorragender Weise . . .

A. HERRLICH in Münchner med. Wochenschrift, Nr. 32, 1955.

Es ist dem Verfasser gelungen, das große Gebiet der Laboratoriumstechnik umfassend nach dem neuesten Stand der Wissenschaft darzustellen. Die Anschaffung dieses in seiner Art einmaligen Werkes kann allen Mikrobiologen, Parasitologen und allen technischen Assistentinnen, aber auch den praktischen Ärzten und Tierärzten empfohlen werden. Es ist für alle eine Fundgrube. Die Ausstattung des Buches durch den Gustav Fischer Verlag ist gut. Der Preis angemessen.

A. MAYR in Röntgen- und Laboratoriumspraxis, August 1955.

Das vorliegende Werk hat eine wesentliche Lücke im Schrifttum über die mikrobiologische und serologische Diagnostik ausgefüllt. Dies bewies schon die große Nachfrage für die 1. Auflage. Die Neuauflage enthält zahlreiche Ergänzungen, insbesondere sind viele neue Methoden und Abbildungen aufgenommen worden. Die epidemiologischen Gesichtspunkte sind stärker hervorgehoben. Durch die vollständige Berücksichtigung der verschiedenen Möglichkeiten zur ätiologischen Diagnose von Bakterien-, Protozoen-, Virus- und Pilzkrankheiten sowie durch die instruktive bildliche Darstellung der einzelnen Untersuchungsgänge stellt das Buch einen ausgezeichneten Ratgeber für alle Fragen der klinischen Mikrobiologie dar und kann sowohl für die Laboratoriumsarbeit als auch zur Information für die ärztliche und amtsärztliche Praxis wärmstens empfohlen werden.

H. BRANDIS in Medizinische Monatsschrift, August 1955.