

## XIX.

**Zur Regeneration der Uterusschleimhaut, insbesondere der Uterusdrüsen nach der Geburt.**

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von P. Rathcke.

(Hierzu Taf. XI.)

Die Grundlagen unserer Kenntnisse von den in der Mucosa des puerperalen menschlichen Uterus stattfindenden Regenerationsvorgängen verdanken wir Friedländer<sup>1)</sup>, welcher die alte, von Cruveilhier zuerst ausgesprochene, später von Heschl und Anderen vertretene Ansicht, dass die Innenfläche des Uterus post partum grösstentheils von Schleimhaut entblösst sei und gewissermaassen eine grosse Amputationsfläche darstelle, widerlegte, indem er nachwies, dass allenthalben, auch an der Stelle des ausgedehntesten Defects, nemlich dem Sitz der Placenta, die Fundi der Uterusdrüsen persistiren, von denen dann die Regeneration ausgeht. So wichtig und förderlich diese Entdeckung für alle späteren Untersuchungen geworden ist, zu der Erkenntniss des Wesens des Vorganges und seiner Stellung zu den sonst im Körper vorkommenden physiologischen Regenerationen trug sie ebenso wenig bei, wie die Friedländer's Angaben im Wesentlichen bestätigenden und ergänzenden Arbeiten von Leopold<sup>2)</sup>, Wyder<sup>3)</sup>, Kundrat und Engelmann<sup>4)</sup> u. A. Das beweist die Neigung der genannten Autoren, der

<sup>1)</sup> Physiologisch-anatomische Untersuchungen über den Uterus. 1870. — Ueber die Innenfläche des Uterus post partum. Arch. f. Gynäkologie. Bd. IX.

<sup>2)</sup> Studien über die Uterusschleimhaut während Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett. Arch. f. Gynäkologie. Bd. XI und XII.

<sup>3)</sup> Wyder, Beiträge zur normalen und patholog. Histologie der menschl. Uterusschleimhaut. Arch. f. Gynäk. Bd. XIII.

<sup>4)</sup> Untersuchungen über die Uterusschleimhaut. Jahrbücher der Gesellschaft der Wiener Aerzte. 1873.



Fig. 1.



Fig. 7.



Fig. 2.



Fig. 4.

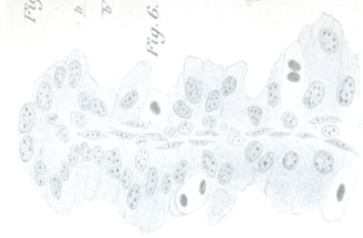


Fig. 6.



Fig. 12.



Fig. 13.

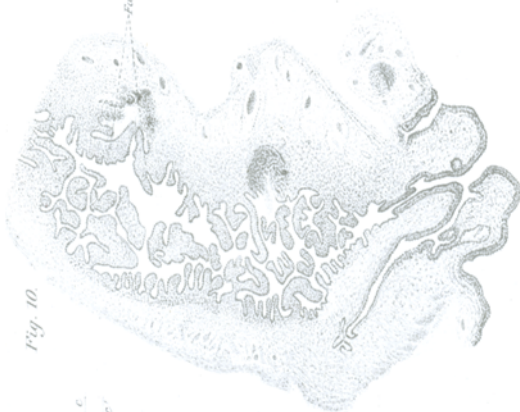


Fig. 10.

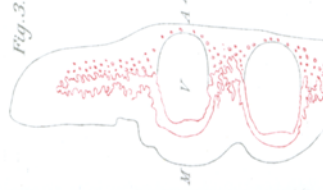


Fig. 3.

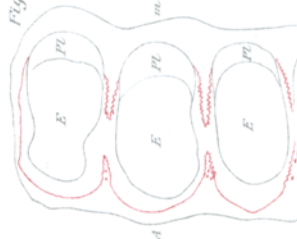


Fig. 5.



Fig. 8.



Fig. 11.

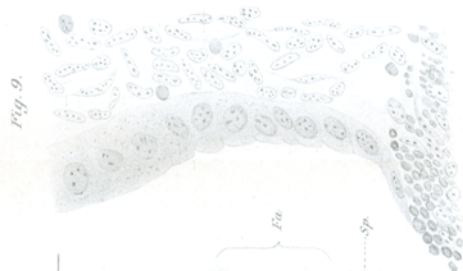


Fig. 9.

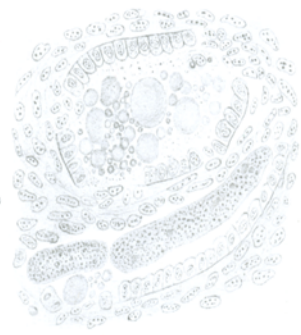


Fig. 14.

Regeneration der Uterusschleimhaut eine Ausnahmestellung gegenüber den übrigen physiologischen Regenerationen anzuweisen; Friedländer vindicirt ihr sogar einen pathologischen Charakter, indem er sie mit einer leichten Hautabschilferung vergleicht, bei welcher ausser der Epidermis und dem grössten Theile des Rete Malpighi auch das Corpus papillare der Cutis abgetrennt worden ist.

Diese Irrthümer bei der Deutung des im Princip durchaus richtig beobachteten anatomischen Vorganges finden ihre Erklärung in dem Umstande, dass das Wesen und die Bedeutung der Uterusdrüsen völlig unbekannt waren. Zwar bot die Art und Weise ihrer Entstehung — bekanntlich fehlen sie im Uterus der Neugeborenen und entstehen erst später durch Ausstülpung des Uterusepithels — die Möglichkeit eines Verständnisses ihrer Function, indess wurde das Dunkel, das sie umhüllte, doch erst erhellt durch die Studien über das Vorkommen von Mitosen in den Drüsen. Die Beobachtung, dass im erwachsenen Menschen in den ächten Drüsen Mitosen fehlen, und dass sie selbst dort, wo sie vorkommen, nicht im Zusammenhang mit der Secretion stehen, veranlassten Bizzozero und Vassale<sup>1)</sup>, die Lieberkühn'schen Krypten des Darms und die Uterusdrüsen, in denen fast immer Mitosen beobachtet werden, von den übrigen Drüsen des Körpers zu trennen. Eine genauere Untersuchung ergab, dass die Krypten gewissermaassen die Keimschicht des Darmepithels darstellen, dass ihre Function darin besteht, die auf der Darm-schleimhaut fortwährend entstehenden Epitheldefecte durch Proliferation von Zellen, welche allmählich gegen die Oberfläche vorgeschoben werden, zu decken. Der Analogieschluss auf die Uterusdrüsen war damit gegeben und er führte endlich zu einer richtigen Auffassung der Regenerationsvorgänge. Damit war das Problem im Princip gelöst, aber noch harrete eine Reihe eng mit ihm verknüpfter Fragen der Erledigung, zu deren Beantwortung das schwer zu beschaffende menschliche Material nicht ausreichte.

Durch zahlreiche vergleichend-anatomische Untersuchungen, welche die Zeit von der ersten Anlagerung des Eies an die

<sup>1)</sup> Ueber die Erzeugung und physiologische Regeneration der Drüsenzellen. Dieses Archiv. Bd. 110. — Arch. f. mikr. Anat. 1889. Bd. 33. — Anatomischer Anzeiger. 1888.

Uterusschleimhaut bis zur Vollendung der Regeneration umfassen, wurden auch für ihre Lösung neue Gesichtspunkte gewonnen. Ich erwähne nur die Discussion über die Frage, ob den Uterusdrüsen, ausser der erwähnten fundamentalen Bedeutung für die Regeneration des Uterusepithels, auch für die Zeit der Gravidität eine wesentliche Aufgabe zufällt. Nach einer ziemlich verbreiteten, von Reichert<sup>1)</sup> zuerst ausgesprochenen Ansicht, sollten die wachsenden Chorionzotten in die Drüsen eindringen und auf diese Weise die Verbindung zwischen Ei und Uterus sich zu einer festeren gestalten. Demgegenüber hatte allerdings Virchow<sup>2)</sup> schon betont, dass er sich von dem Einwachsen der Chorionzotten in die offenen Drüsenlöcher nicht habe überzeugen können und dass die Verästelungen der Chorionzotten von dem Verhalten der Drüsen unabhängig seien. In demselben Sinne sprach sich Ercolani<sup>3)</sup> aus, indess die Entscheidung dieser schwierigen Frage wurde erst durch die Untersuchungen an Raubthieren gefördert, welche in diesem Punkte dem Menschen analoge Verhältnisse darbieten. Als gewichtigste Stimme gilt hier die Fleischmann's<sup>4)</sup>, welcher früher mit Energie die Reichert'sche Ansicht für die Klasse der Raubthiere gegenüber Strahl<sup>5)</sup> verfochten hat, neuerdings aber zugiebt, dass die Zotten nicht von vornherein in die Drüsen hineinwachsen.

Uebereinstimmend mit diesen Befunden bei Thieren haben dann die neueren Untersuchungen von Keibel<sup>6)</sup>, Kupffer<sup>7)</sup>,

1) Reichert, Ueber die Bildung der hinfälligen Häute der Gebärmutter und deren Verhältniss zur Placenta. Müller's Archiv. 1848. — Beschreibung einer frühzeitigen menschl. Frucht. Abhandlungen der Berl. Akademie. 1873.

2) Virchow, Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftl. Medicin. 1856.

3) Ercolani, Mémoire sur les glandes utriculaires de l'utérus. Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1868.

4) Fleischmann, Embryolog. Untersuch. Wiesbaden 1889, 1891, 1893. — Sitzungsberichte der Berl. Akad. 1891, 1892.

5) Strahl, Untersuch. über den Bau der Placenta. Arch. f. Anat. und Physiol. 1889, 1890. — Anatom. Anzeiger. 1889. — Sitzungsber. der Marburger Gesellschaft zur Beförderung der gesammten Naturwissenschaften. 1888, 1889, 1890. — Merkel und Bonnet, Anatom. Hefte. Bd. I—III. — Lüsebrink, Anatom. Hefte. 1892.

6) Anatom. Anzeiger. 1889. — Arch. f. Anatom. und Physiol. 1890.

7) Münch. med. Wochenschr. 1888.

Reinstein Mogilowa<sup>1)</sup> u. A. beim Menschen die Richtigkeit der Virchow'schen Ansicht bestätigt. Das wichtigste Ergebniss aber jener vergleichend-anatomischen Arbeiten ist die Feststellung der Thatsache, dass die Natur bei allen bisher untersuchten Species Einrichtungen trifft, um den nach der Geburt des Fötus in der Schleimhaut entstehenden Defect auf ein möglichst geringes Maass zu reduciren; auf die Frage, wie weit man die gewonnenen Resultate, ohne in den Fehler voreiliger Verallgemeinerungen zu verfallen, für die Betrachtung der Verhältnisse beim Menschen verwerthen kann, komme ich später zurück. Die besten Kenntnisse in dieser Beziehung besitzen wir durch die schönen Untersuchungen Fleischmann's<sup>2)</sup> und Duval's<sup>3)</sup> für die Ordnung der Nager, deren Ergebniss, die Ausschaltung des Eies aus dem Uteruslumen unmittelbar nach seiner Befestigung an die Schleimhaut und die Bildung der Ersatzlumina, die Erklärung geben für die Thatsache, dass bei den Nagern nach der Geburt ein Schleimhautdefect nur an der Placentarstelle besteht, der entsprechend der Form der Placenta — die Nagerplacenta gehört, wie die des Menschen, dem discoidealen Typus an — eine kreisrunde Beschaffenheit hat.

Ueber die Art und Weise, wie dieser Defect während des Puerperiums gedeckt wird, existiren nur wenige Untersuchungen, deren Resultate obendrein die erfreuliche Uebereinstimmung, welche bezüglich der erwähnten Vorgänge während der Gravidität unter den Autoren herrscht, durchaus vermissen lassen.

Einer der ersten, die der Frage näher traten, war Duval<sup>4)</sup>. Im Anschluss an seine oben erwähnten Arbeiten über die Placentarentwicklung bei den Nagern studirte er auch die Regenerationerscheinungen post partum, und kam dabei zu einem eigenthümlichen Ergebniss. Er constatirte einen Gegensatz zwischen Kaninchen und Maus, bezw. Ratte. „Chez la lapine, la surface mise à nu était immédiatement recouverte par la muqueuse des parties circonvoisines, qui glissait sur la région mise à vif par

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. Bd. 124.

<sup>2)</sup> a. a. O.

<sup>3)</sup> Le placente des Rougeurs. Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1889, 1890, 1891, 1892. — Société de biologie. 1890. No. 37.

<sup>4)</sup> Journal de l'anatomie et de la physiologie. T. 27. 1891.

le depart du placenta et la recouvrait complètement. Chez le rat et chez la souris ce glissement n'a pas lieu.

Der entscheidende Punkt und der Grund für alle seine späteren Ausführungen ist der Umstand, dass er das „glissement“ vermisst; „pour réparer la surface mise à nu il faudrait un glissement de la muqueuse u. s. w. Es ist nunmehr nöthig, dass die Defectstelle, „se revête d'une couche épithéliale de nouvelle formation“. Letztere besteht in „l'arrivée de cellules émergeant du chorion muqueux à cette surface mise à nu et se transformant, une fois arrivées à la surface, en cellules épithéliales cylindriques“. Um diese Beobachtung dem Leser plausibel zu machen, greift er zu einer entwickelungsgeschichtlichen Speculation, mit welcher man ja vielem Unwahrscheinlichen den Schein der Wahrheit verleihen kann: „l'utérus provient des canaux de Muller, et l'épithélium des canaux de Muller dérive de l'épithélium péritonéal, c'est-à-dire du mésoderme. Donc l'épithélium étant d'origine embryonnaire mésodermique, il est tout naturel qu'il puisse se séparer par transformation de cellules mésodermiques.“

Diese Angabe Duval's steht erstens im Widerspruch zu dem für die Regeneration von Epitheldefecten gültigen Gesetz, wonach vor Eintritt der Regenerationserscheinungen (Mitosen) eine provisorische Bedeckung des Defects durch seitliches Verschieben der Epithelien der Nachbarschaft geschieht, zweitens steht sie so sehr im Gegensatz zu den von Friedländer für den Menschen erwiesenen Thatsachen, dass sie, falls sie der Wahrheit entspräche, geeignet wäre, den Werth vergleichend-anatomischer Untersuchung für die Erforschung des Regenerationsproblems beim menschlichen Uterus in Frage zu stellen.

Kein Wunder, dass sich die übrigen Forscher gegen die Annahme der Beobachtung Duval's von vornherein sträubten. Indess eine ausführliche Widerlegung hat dieselbe bisher nicht erfahren. Barfurth<sup>1)</sup> war der erste, der sie als „auffallend“ bezeichnete und Kiersnowski<sup>2)</sup> zu einer Untersuchung der Frage anregte. Das Material zu derselben bestand indess aus Uteris von Meer-

<sup>1)</sup> Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. 1891. S. 136.

<sup>2)</sup> Zur Regeneration des Uterusepithels nach der Geburt. Anatom. Hefte. Bd. IV. Heft 13.

schweinchen, Kaninchen und Raubthieren, war also für eine Widerlegung Duval's nicht absolut beweiskräftig. Strahl<sup>1)</sup> allein unterzog, wie Duval, Uteri von Mäusen der Untersuchung, doch förderte seine Arbeit nur einen Wahrscheinlichkeitsschluss. Er constatirt, dass Uebergangsformen zwischen Bindegewebszellen und Epithelien fehlen; andererseits beobachtet er, dass eine lebhaftere Vermehrung der Epithelzellen der Nachbarschaft stattfindet. Er zieht aus diesen Erscheinungen den Schluss, dass der Epitheldefect an der Placentarstelle durch seitliches Vorschieben des Epithels über den epithelfreien Abschnitt bewirkt wird.

Nach alledem lag es nahe, als die medicinische Facultät der Universität Berlin in einer Preisaufgabe Untersuchungen an menschlichem und thierischem Material über die Regeneration der Uterusschleimhaut post partum, insbesondere das Verhalten der Uterusdrüsen forderte, nochmals die Vorgänge im puerperalen Uterus der Maus zum Gegenstand einer eingehenderen Betrachtung zu machen, zumal da mir seltneres Material nicht zur Verfügung stand.

Die vorliegende Untersuchung, welcher der Preis zuerkannt wurde, wurde während des Winters 1894/95 im pathologischen Institut der Charité angefertigt. Herrn Geh. Medicinalrath Prof. Dr. Virchow bin ich für die Erlaubniss, in seinem Institut arbeiten zu dürfen, und für die Ueberlassung des menschlichen Materials zu ehrerbietigstem Dank verpflichtet. Die Herren Assistenten des Instituts, insbesondere Herr Dr. Hansemann (jetzt Prosector des Krankenhauses am Friedrichshain), haben mich in liebenswürdigster Weise mit Rath und That unterstützt. Schliesslich gebührt mein ergebenster Dank dem Curatorium der Gräfin Louise Bose-Stiftung für die Ueberweisung einer namhaften Unterstützung zur Beschaffung meines thierischen Materials. Die Sammlung des letzteren wurde in der Weise vorgenommen, dass weisse Mäuse zu verschiedenen Zeiten nach der Niederkunft während der ersten drei Tage in Zwischenräumen von 4, bzw. 6 Stunden, dann bis zum achten Tage in Zwischenräumen von 12 Stunden getödtet wurden. Nachdem ich auf diese Weise eine continuirliche Reihe puerperaler Uteri erlangt hatte, suchte

<sup>1)</sup> Anatomische Hefte. Bd. III. Heft 3. 1894.

ich mir, da in den Arbeiten von Frommel<sup>1)</sup>, Selenka<sup>2)</sup>, Fleischmann<sup>3)</sup>, Nusbaum<sup>4)</sup> und Duval<sup>5)</sup> die Angaben über das Verhalten der Uterusdrüsen während der Gravidität ziemlich mangelhaft sind, auch schwangere Mäuseuteri zu verschaffen, indem ich die Thiere paarweise zwei bis drei Tage lang zusammen sperrte und dann zu verschiedenen Zeiten tödtete. Zwar gelang es mir auf diese Weise nicht, eine lückenlose Reihe von Stadien der Gravidität zu bekommen, — die Strenge des vorjährigen Winters trägt die Schuld, dass zahlreiche Mäuse unnütz auf dem Altar der Wissenschaft geopfert wurden, — indess verfüge ich doch über eine Reihe von Präparaten, welche die wichtigsten Stadien der Gravidität veranschaulichen.

Die Technik der Untersuchung war folgende: Fixirung der noch lebenswarmen Uteri in angewärmter concentrirter Sublimat-Kochsalzlösung, Flemming'scher, Hermann'scher und Kleinenberg'scher Mischung, nachfolgende Härtung in Alkohol von steigender Concentration. Nach Einbettung in Paraffin wurde ein Horn des Uterus quer, das andere parallel zur Längsaxe, entsprechend der Ebene des Mesometriums, in Serienschnitte zerlegt. Dann Färbung in Hämatoxylin-Eosin, Saffranin und Boraxcarmin. Für die Präparate aus der Gravidität bewährte sich am besten die Kleinenberg'sche Mischung mit nachfolgender Stückfärbung in Boraxcarmin, für die puerperalen Uteri Fixirung in Sublimat und Färbung in Hämatoxylin-Eosin.

### Gravidität.

Der Uterus der weissen Maus ist ein Uterus bicornis, er besitzt im ausgewachsenen Thier ungefähr die Grösse, in der ihn Fig. 1 darstellt. Seine beiden Hörner liegen zu beiden Seiten der Wirbelsäule und reichen vom kleinen Becken hinauf bis zu den Nieren, woselbst sie mit den an ihrer Spitze gelegenen

1) Zur Entwicklung der Decidua und Placenta bei Mäusen. Aertztliches Intelligenzblatt, Münchener med. Wochenschr. 1883.

2) Studien über Entwicklungsgeschichte der Thiere. Wiesbaden 1883.

3) a. a. O. 1893.

4) Zur Entwicklungsgeschichte der weissen Maus. Anatom. Anzeiger. 1890.

5) l. c. 1891.



Ovarien in dem die Niere umgebenden Fett enden. Medial sind sie in ganzer Ausdehnung durch das Mesometrium fixirt. Das Uteruslumen stellt einen schmalen Spalt dar, der excentrisch und zwar nach dem Mesometrium zu gelegen, zahlreiche Ausbuchtungen sowohl nach dem Mesometrium zu, als antimesometralwärts aufweist; ausserdem münden in das Lumen tubulöse Drüsen. Die letzteren liegen fast ausschliesslich auf der antimesometralen Seite (Fig. 2), wie es Frommel<sup>1)</sup> auch für den Uterus von *Myotis murinus* angiebt.

Die Schleimhaut besteht aus sternförmig verästelten Bindegewebszellen, deren Maschen dicht angefüllt sind mit Lymphzellen. Die Decke bildet ein einfaches Cylinderepithel, welches in gleicher Weise das Uteruslumen mit allen seinen Buchten und Drüsen auskleidet; in letzteren ist es meist etwas niedriger, als auf der freien Fläche. Lott<sup>2)</sup> giebt an, dass sowohl das Epithel des Lumens, wie das der Drüsen Flimmern trage, während Duval ausdrücklich erwähnt, dass er niemals Flimmern habe constatiren können.

Im ruhenden Uterus konnte ich ebenfalls nicht mit Sicherheit Flimmern sehen, wohl aber während der Brunst, d. h. bei einem Weibchen, in dessen Tuben sich Eier fanden. Hier konnte ich nicht nur am frischen, in Kochsalz zerzupften Epithel schöne Flimmerzellen in Action sehen, — eine Verwechselung mit Tuben- oder Vaginalepithel konnte ich ausschliessen, — sondern es zeigten auch die gehärteten Präparate auf der Schleimhaut einen schmalen, schwach gefärbten Saum mit knöspchenartigen Erhebungen.

Sollten die Beobachtungen am ruhenden Uterus auf Wahrheit beruhen, so müsste man einen Uebergang des einfachen Cylinderepithels in ein flimmerndes während der Brunst annehmen. Es wäre dies ja keine absonderliche Erscheinung, seitdem Duval und Wielt gezeigt haben, dass beim Frosch während der Brunst das Peritonäalepithel in der Gegend der Tuben Flimmern zeigt, die ausserhalb der Brunst fehlten, und seitdem Morau<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Ueber die Entwicklung der Placenta bei *Myotis murinus*. Wiesb. 1888.

<sup>2)</sup> Ueber das Flimmerepithel der Uterindrüsen. Untersuchungen aus dem Institute für Physiologie und Histologie in Graz. Leipzig 1870.

<sup>3)</sup> Des transformations épithéliales de la muqueuse du vagin de quelques rouges. Journal de l'anatomie et de la physiologie. 1889.

die interessanten Umwandlungen des Vaginalepithels zur Zeit der Brunst bei der Maus beschrieben hat.

Gelangen befruchtete Eier aus der Tube in das Cavum uteri, so gerathen sie in eine der antimesometralen Ausbuchtungen des Uteruslumens, in der sie dann wie in einer Tasche liegen. Wie meine Präparate beweisen, geht das Epithel dieser Tasche, so weit es mit der Oberfläche des Eies in Berührung kommt, zu Grunde, so dass das letztere schliesslich in einer Höhle liegt, deren Wände von den Bindegewebszellen der Mucosa gebildet werden. Nach dem Zugrundegehen des Epithels verwachsen die Wände des Ganges, welcher die Eihöhle mit dem Uteruslumen verband, und der Embryo steht nunmehr mit dem Uteruscavum in keiner Beziehung mehr. In der Umgebung des Embryo findet nunmehr in der antimesometralen Wand des Uterus ein äusserst lebhaftes Wachsthum der Mucosa statt, welches sowohl in einer Hypertrophie, wie in einer Hyperplasie der Mucosaelemente besteht, und welches bewirkt, dass die antimesometrale Uteruswand, entsprechend der Lage eines Embryo, buckelförmig in das Uteruslumen vorspringt.

Diese Verdickungen kann man schon von aussen erkennen. Sie stellen sich als Anschwellungen des Uterus dar, und wenn mehrere Eier zu gleicher Zeit vorhanden sind, — in meinem Falle barg das eine Horn 6, das andere 4 Eier, — verleihen sie dem Uterus schon jetzt ein perlschnurartiges Aussehen.

Für die Intensität der Proliferationsvorgänge spricht die Zahl der Mitosen: ich zählte mitunter bei starker Vergrösserung in einem Gesichtsfeld 10—20. Die Mucosazellen besitzen eine ovale oder polygonale Gestalt und einen runden oder ovalen Kern. Manche von ihnen sind sehr gross und haben bis zu 5 Kernen. Ebenso zeigen einzelne Mitosen eine ausserordentliche Grösse, wie man sie sonst nur bei Amphibien findet; man kann sie leicht schon mit schwacher Vergrösserung erkennen.

Durch diese Vermehrung der Bindegewebszellen werden die Drüsen mehr und mehr von der Höhle, in der das Ei liegt, abgedrängt.

Duval verweist auf eine Figur, welche den Prozess der Verdickung der antimesometralen Wand auf seiner Höhe darstellt, und bemerkt, dass jetzt keine Spur von Drüsen mehr zu finden

sei. Sie liegen indess zum Theil an der äussersten Grenze der Mucosa, dicht über der Muscularis, zum grössten Theil aber, dicht zusammengedrängt, in den zwischen den Anschwellungen befindlichen, nicht verdickten Partien der antimesometralen Wand (Fig. 3). Die Wucherung der letzteren schreitet vor, bis die Kuppe der Verdickung die mesometrale Wand des Uteruscavum berührt. An der Berührungsstelle degenerirt dann auf beiden Seiten das Epithel unter Erscheinungen des Kernzerfalls und Vacuolenbildung im Protoplasma. Auf diese Degenerationserscheinungen beziehe ich eine Bemerkung Frommel's in seiner Arbeit über die Deciduaentwicklung bei der Maus, die wie folgt lautet: „Die Basen der Zellen blähen sich auf, werden klar; in diesem hellen Protoplasma, das sich deutlich von dem mehrkörnigen unterscheidet, treten kleine nucleolenartige Körperchen auf, die sich durch Boraxcarmin sehr intensiv färben. Die Mutterkerne derselben Zelle, die in dem granulirten Protoplasma gelegen sind, das die dem Lumen zugewandte Hälfte der Epithelzelle einnimmt, haben an der Bildung dieser neuen Körper keinen Antheil, denn man sieht keine Karyokinesen an den Epithelkernen.“ Frommel deutete damals seine Beobachtung als freie Zellbildung und Uebergang von Epithelzellen in Deciduazellen. Genauere Mittheilungen, auf die er in seiner Arbeit verweist, lagen mir nicht vor; ich weiss also nicht, ob er noch an seiner Deutung festhält. Das letztere erscheint indessen wahrscheinlich, weil er auch in seiner Arbeit über *Myotus murinus* ähnliche Angaben macht. Nach meiner Ansicht kann über den degenerativen Charakter des Vorganges kein Zweifel bestehen; dafür sprechen die unregelmässigen Contouren der vermeintlichen Nucleolen und das thatsächliche Verschwinden des Epithels. — Unmittelbar nach der Degeneration der trennenden Epithelagen verschmilzt die antimesometrale mit der mesometralen Uteruswand, so dass die Continuität des Uteruslumens nur an den Seiten durch breite, flache, mit Epithel ausgekleidete Schläuche unterhalten wird (Fig. 4). — Dieser Zustand erhält sich nur kurze Zeit, denn alsbald schnürt sich die ursprüngliche Basis der Verdickung von der antimesometralen Wand ab, so dass nunmehr der Embryo mit der mesometralen Wand fest verbunden ist, während antimesometralwärts das Uterus-

lumen wieder continuirlich vom Ostium tubae bis zur Vagina verläuft.

Die Abschnürung erfolgt an der äussersten Grenze der Decidua, so dass die gesammte, in der oben beschriebenen Weise durch Wucherung der Mucosaelemente entstandene Zellmasse im Zusammenhang mit dem Embryo verbleibt und ihn als Reflexa umgiebt, während auf der antimesometralen Wand eine dünne Schicht unveränderter Mucosa mit den an die Muscularis herangedrängten Drüsen zurückbleibt. Während sich nun auf der mesometralen Seite die Placenta entwickelt, schwindet die Reflexa fast vollständig, so dass sich schliesslich folgender Befund darbietet.

Das ganze Uteruslumen ist bis auf den Sitz der Placenta mit intactem Epithel ausgekleidet. Entsprechend der Zahl der Embryonen ist das Cavum durch ringförmig gegen das Lumen vorspringende Schleimhautfalten in Einkammern getheilt. In die letzteren hinein hängen die mesometral durch die Placenta befestigten Eisäcke. Drüsen finden sich in den Schleimhautsepten und in der antimesometralen Wand (Fig. 5); je mehr der wachsende Embryo indess den Uterus ausdehnt, um so grössere Schwierigkeit bereitet ihr Auffinden.

Ueber ihren Verbleib kann kein Zweifel bestehen, sie werden zur Vergrösserung der Epitheloberfläche verwendet. Die letztere zeigt nemlich zahlreiche Buchten und Falten von wechselnder Höhe und Tiefe, wie wenn ein gefaltetes Tuch geglättet wird.

Am Ende der Gravidität finden sich nirgends Drüsen, die Epitheloberfläche ist allenthalben glatt.

### Puerperium.

Mein I. Präparat ist ein Uterus inter partum. Er entstammt einer unnatürlichen Mutter, welche die Jungen, sobald sie geboren waren, auffrass. Der alsbald ausgeführte Kaiserschnitt förderte neben zwei lebenden Jungen den kreissenden Uterus.

Der letztere war auf der antimesometralen Seite durch einen Längsschnitt eröffnet worden, worauf sich die Wandungen alsbald auf ein Drittel ihrer früheren Ausdehnung retrahirt

hatten. Sie liegen jetzt zu beiden Seiten der Placenta und bilden zahlreiche, in das Lumen vorspringende Schleimhautfalten, welche von einem hohen Cylinderepithel bekleidet sind; am Rande der Placenta endet dieses Epithel mit scharfer Grenze. Schon jetzt kann man an demselben Erscheinungen constatiren, die später in viel stärkeren Graden zur Beobachtung kommen und die als Amitose aufzufassen sind. Zwischen den gewöhnlichen schmalen Cylinderzellen liegen andere von grösserem Volumen, leicht unterscheidbar von ihren Nachbarn durch die hellere Färbung des Protoplasmas und die viel dunklere ihres Kerns (Fig. 6). Manche haben semmelförmige, andere zwei Kerne, ferner findet man zwei an einander liegende Zellen mit intensiv gefärbten, kleinen Kernen u. s. w., aber nie sieht man die für die indirecte Kerntheilung charakteristischen Stadien des Monaster, der Metakinese u. s. w. Ueber die Frage nach der Bedeutung der Amitose sind ja die Acten noch nicht geschlossen (man vergleiche Flemming's Referat in den Ergebnissen der Anatomie und Entwicklungsgeschichte 1893). Die Mehrzahl der Forscher neigt zu der Ansicht, dass bei Wirbelthieren allein die mitotischen Theilungen zur Neubildung normaler und lebensfähiger Zellen führen, die Amitosen dagegen theils nur vermehrte Kerne, theils, wenn Zelltheilungen folgen, kein lebensfähiges Material, liefern. In meinem Falle erblicke ich in ihr nicht das erste Zeichen der Regeneration, sondern halte sie für einen degenerativen Vorgang.

Die Placenta besass an diesem Präparat einen Durchmesser von 3—4 mm und zeigt in den der Muscularis nahen Partien zahlreiche grosse Blutextravasate, ihre Lösung stand also unmittelbar bevor. Nimmt man an, dass auch die Placentarstelle, nach Lösung der Placenta durch Contraction des Uterus, sich um zwei Drittel ihrer Ausdehnung verkleinert, so bleibe als Epitheldefect nach der Geburt nur eine kreisrunde Stelle von 1, höchstens 2 mm Durchmesser.

Man hat auch den experimentellen Beweis für den geringen Umfang des Epitheldefects bei Nagern post partum erbringen wollen, indem man pathogene Bakterien in die frisch entbundenen Uteri einführte und nachwies, dass nie eine Infection eintrat. Für den, der die Thiere einmal bei ihren Selbstentbindungen

beobachtet hat, bedurfte es dieser Experimente nicht, denn sie stellen sie selbst am eigenen Leibe an. Bei Ratten und Mäusen besteht die erste Thätigkeit nach der Geburt eines Fötus mit der Placenta darin, dass sie mit der Schnauze tief in die Vagina eingehen um das hervorsickernde Blut aufzulecken. Da sie dies wenig aseptische Verfahren bei einer Geburt unter Umständen 8—10mal, bei völlig erweitertem Muttermund, ausüben, so wäre eine Autoinfection unvermeidlich, wenn die Epitheldefecte nicht eine äusserst geringe Ausdehnung besässen.

## II. Präparat. 2 Stunden post partum. (6 Junge.)

Der stark durchfeuchtete und geröthete Uterus ist ungefähr dreimal so gross wie im ruhenden Zustand. Entsprechend der Zahl der Eikammern zeigt das eine Horn 4, das andere 2 Anschwellungen (Fig. 7). Die stark gewulstete Schleimhaut sendet zahlreiche Falten in das Lumen hinein, welche nur an der Placentarstelle fehlen. Diese Wulstung und Faltung ist die Folge der Raumbeschränkung, welche die, in der oben beschriebenen Weise während der Gravidität vergrösserte Schleimhautoberfläche durch die Contraction der Muscularis erfahren hat. Mikroskopisch zeigen die Falten auf ihrer Höhe zahlreiche Buchten von wechselnder Tiefe.

Die Schleimhaut ist allenthalben blutig infiltrirt und zeigt erweiterte Gefässe, am stärksten an der Placentarstelle. Die letztere ist nicht von Epithel bedeckt, doch liegt nicht die ganze ursprüngliche Insertionsfläche der Placenta frei. Die Randzone des Defects, sowie der an sie grenzende Theil der intacten Epitheloberfläche haben sich in Form einer Falte bei der Contraction auf die peripherischen Partien der Placentarstelle hinaufgeschlagen (Fig. 8), so dass Wundfläche an Wundfläche zu liegen kommt. Durch diesen Vorgang wird der Defect um ein Beträchtliches verkleinert. Nach dem Lumen zu ist die Falte natürlich mit Epithel überzogen. Das letzere wird, je näher es dem Defect liegt, um so niedriger. Man gewinnt den Eindruck, als ob sich die Epithelzellen gegen den Defect vorschieben. Meine Figur 9, welche diesen Vorgang darstellt, stimmt mit Kiersnowski's Fig. 2, welche denselben Prozess bei *Cavia cobaya* veranschaulicht, fast genau überein. Im Uebrigen zeigt

das Epithel des Lumens nur an wenigen Stellen normale Verhältnisse. Einzelne Zellen ragen über die anderen vor, so dass der Rand nach dem Lumen zu nicht gleichmässig, sondern wellenförmig verläuft. Mitunter sind Zellen ausgefallen und liegen im Lumen verstreut neben Protoplasmaschollen, rothen und farblosen Blutkörperchen. — Beiläufig erwähnt seien hier der Uterus einer Katze und eines Kaninchens unmittelbar post partum, in beiden fand sich ein Epitheldefect nur an der Placentarstelle.

### III. Präparat. 4 Stunden post partum. (8 Junge.)

Zeigt im Grossen und Ganzen dieselben Verhältnisse wie das vorige. Die grossen blasigen Mucosazellen, welche man noch im vorigen Präparat in der Placentarstelle constatiren konnte, gehen in Menge zu Grunde, das Stroma der Mucosa weist zahlreiche Lücken auf. Ausser an dieser Stelle findet man jetzt auch zwischen den Epithelzellen zahllose Leukocyten, wie es Eberth<sup>1)</sup> bei seinen Studien über Entzündung und Regeneration beobachtete.

### IV. Präparat. 6 Stunden post partum. (4 Junge.)

Die Contraction des Uterus ist weiter vorgeschritten, dementsprechend hat die Faltenbildung zugenommen. Die Falten hängen über die Placentarstelle weg und schliessen dieselbe vom Lumen ab (Fig. 10). Neu sind zahlreiche Vacuolen in den Epithelzellen und ganz vereinzelt Mitosen. Den letzteren möchte ich eine allgemeinere Bedeutung nicht beimessen, da sie im folgenden Präparat fehlten.

### V. Präparat. 12 Stunden post partum. (7 Junge.)

Dieses Präparat bietet den die ganze Regenerationsfrage bei der Maus im Princip entscheidenden Befund. Die Mucosafalte, welche sich in der oben beschriebenen Weise auf die Placentarstelle hinaufgelegt hatte, ist auch jetzt noch von derselben durch einen feinen, mit Blut und Detritus zum Theil erfüllten Spalt getrennt. Aber während in Präparat II das Epithel der Falte, nach dem Defect zu allmählich platter werdend, mit dem

<sup>1)</sup> Kern- und Zelltheilung während Entzündung und Regeneration. Festschrift für Virchow. Bd. II.

Rand derselben scharf aufhört, hat es sich jetzt auf den noch freiliegenden Theil des Defects hinübergeschoben (Fig. 11). Auf der Mehrzahl der durch eine Einkammer gelegten Serienschnitte findet man die ganze Placentarstelle von einer mit dem Epithel der Nachbarschaft in continuirlichem Zusammenhang stehenden Zellenlage gegen das Lumen abgeschlossen. In wenigen Schnitten zeigt die Zellenlage über der Mitte des Defects eine schmale Lücke, durch welche die von der Placentarstelle abgestossenen nekrotischen Gewebspartien und Blut in das Uteruslumen hinein gelangen. Diese Verschiedenheit der Befunde findet ihre Erklärung in der Richtung der Schnitte (Fig. 12). Damit ist die Gültigkeit des von Klebs<sup>1)</sup>, Peters<sup>2)</sup> u. A. gemachten Beobachtung, dass bei Epitheldefecten vor Eintritt der eigentlichen Regenerationserscheinungen (Mitosen) eine provisorische Bedeckung des Defects durch seitliches Vorschieben der Epithelien der Nachbarschaft geschieht, auch für den puerperalen Mäuseuterus bewiesen und der Duval'schen Hypothese der Boden entzogen.

Dass die Erhaltung jener zarten Epithellage im gehärteten Präparat eine gute Fixation voraussetzt, bedarf keiner Auseinandersetzung und so erklärt es sich wohl, dass sie Duval entging, denn er hat seine Uteri nicht selbst fixirt, sondern bezog sie in gehärtetem Zustande von anderer Seite.

Im Uebrigen zeigt das Präparat einen weiteren Fortgang der Degenerationserscheinungen. Auch hier findet man zahllose Lymphzellen zwischen den Epithelzellen. Durch ihren Verlust wird die Mucosa äusserst zellarm, sie besteht fast nur aus fixen Bindegewebszellen und in Folge dessen entsteht ein Missverhältniss zwischen der Oberfläche, deren das Epithel als Unterlage bedarf, und dem Raum, den ihm die Mucosa bietet. Die ursprünglich dicken, in das Lumen vorspringenden Falten werden schmaler und besitzen nur ein dünnes Bindegewebsgerüst. Die Folgen dieses Missverhältnisses bestehen einerseits darin, dass zahlreiche Epithelzellen von ihrer Unterlage abgedrängt werden, sie ragen über die anderen hervor oder liegen abgestossen im

<sup>1)</sup> Die Regeneration des Plattenepithels. Archiv für experiment. Pathol. III.

<sup>2)</sup> Ueber Regeneration des Epithels der Cornea. Dissert. Bonn 1885.



Lumen, andererseits in vielfach modificirten Einstülpungen des Epithels. Die letzteren stellen auf Querschnitten weite, mit Epithel ausgekleidete Hohlräume dar, daneben finden sich aber solche viel kleineren Calibers (Fig. 13). Während die grossen vergängliche Bildungen sind, welche nach Aufhebung des Missverhältnisses zwischen dem Epithel und seiner Unterlage wieder verschwinden, sind die kleinen als neu sich bildende Drüsen anzusehen. Als solche hat sie auch Strahl in seiner Arbeit erkannt, man findet sie von jetzt ab in allen Präparaten in verschiedenen Stadien der Entwicklung.

#### VI. Präparat. 18 Stunden post partum.

In diesem Präparat haben die Degenerationsprozesse bereits den Höhepunkt überschritten und sind im Rückgang begriffen. Durch den Ausfall zahlreicher Epithelzellen ist für die restirenden Elemente Platz geschaffen. Die Falten sind im Schwinden begriffen, zahlreiche Drüsen sind neu entstanden.

Auf der Placentarstelle ist die Epithellage jetzt fest mit ihrer Unterlage verklebt. Die Mucosa zeigt nur noch an der Placentarstelle erweiterte Gefässe und Extravasate. Im Uebrigen ist die blutige Infiltration in der Resorption begriffen, man sieht, worauf auch Strahl aufmerksam macht, Lymphzellen mit Trümmern rother Blutkörperchen beladen, überhaupt ist die Schleimhaut wieder reicher an Lymphzellen.

Mitosen finden sich vereinzelt in den neuentstandenen Drüsen.

#### VII. Präparat. 24 Stunden post partum.

Nur wenige kurze dicke Falten springen in das Uteruslumen vor. Mitosen in den Drüsen und auf der Oberfläche spärlich.

#### VIII. und IX. Präparat. 30 und 36 Stunden post partum.

Die Falten sind zum grossen Theil verschwunden. Das Uteruslumen stellt eine weite Höhle dar; das sie auskleidende Epithel ist nicht mehr cylindrisch, sondern cubisch, denn die umfangreichen Epitheldegenerationen auf der einen und die fortschreitende Drüsenbildung auf der anderen Seite bewirken eine derartige Vergrösserung der zu deckenden Unterlage, dass

sich das Epithel abplatten muss, um den an dasselbe gestellten Anforderungen zu genügen.

Mitosen in den Drüsen und auf der Oberfläche zahlreicher als im vorigen Präparat.

X. Präparat. 48 Stunden post partum.

Das eine Horn des schon stark contrahirten Uterus wurde in concentrirter Sublimatlösung, das andere in Hermann'scher Flüssigkeit fixirt. Das erstere bietet folgenden Befund. In Folge der Contraction des Uterus und der zunehmenden Infiltration der Mucosa mit Lymphzellen stellt das Lumen nicht mehr eine weite Höhle, sondern einen schmalen Spalt mit mehreren Ausbuchtungen vor. Derselbe ist allenthalben mit hohen Cylinderzellen ausgekleidet, welche folgende Eigenthümlichkeit zeigen. Die Kerne derselben, welche für gewöhnlich in der Mitte der Zelle liegen, sind in die Zellkuppen verlagert, so dass zwischen dem Basalsaum und der Kernreihe ein breiter Protoplasmasaum sichtbar ist. Diese Kernverlagerung ist von H. Virchow<sup>1)</sup> bei der Rückbildung des Dottersacks als Degenerationserscheinung des Epithels beschrieben worden und Kiersnowski, welcher sie im Uterusepithel post partum beobachtete, deutet sie in demselben Sinne.

Ich sah sie in meinen Präparaten während der Zeit, wo die Degeneration des Epithels eine bedeutende war, also während des ersten Tages selten. Vom zweiten Tage an aber vermisse ich sie bis zur Vollendung der Regeneration in keinem Präparat. Ich schliesse mich der Auffassung Hansemann's<sup>2)</sup> und Reinke's<sup>3)</sup> an, welche die gleiche Erscheinung in den Basalzellen der menschlichen Epidermis, den Darmepithelien der Maus u. s. w. beobachteten und in ihr eine Vorbereitung der Zelle zur Karyokinese erblicken. Hansemann hält diese Kernwanderung für eine constante Eigenschaft aller deutlich bipolaren Zellen.

Die Berechtigung meiner Deutung erhellt aus der ungemein grossen Zahl von Mitosen, welche sich sowohl auf der Oberfläche,

<sup>1)</sup> Der Dottersack des Huhns. Festschrift für R. Virchow. Bd. I.

<sup>2)</sup> Ueber Zelltheilung in der menschl. Epidermis. Festgabe für Virchow von seinen Assistenten. 1891.

<sup>3)</sup> Untersuchungen über das Verhältniss der von Arnold beschriebenen Kernformen zur Mitose und Amitose. Dissert. Kiel 1891.

wie in den Drüsen findet. Die Drüsen schlängeln sich. — In dem nach Hermann behandelten Präparat hat sich das Epithel in ganzer Ausdehnung von seiner Unterlage abgehoben, eine Erscheinung, die in mangelhafter Fixation ihren Grund hat. Auf dieselbe Ursache führe ich den Befund zurück, welchen Strahl's Abbildung eines Mäuseuterus am 3. Tage post partum darbietet. Um diese Zeit ist ein Defect auf der Placentarstelle nicht mehr zu constatiren. Ausserdem vermisste ich in jener Abbildung die für die Placentarstelle so charakteristischen Extravasate.

An letzteren allein kann man in der Folgezeit den Sitz des ehemaligen Defects erkennen, bis auch sie, unter der bekannten Erscheinung der Umwandlung des Blutfarbstoffs in Pigment, resorbirt werden. Im Uebrigen bieten die folgenden Präparate nichts Besonderes. Neben massenhaften Mitosen findet man im Epithel noch Vacuolen u. s. w., aber die Degenerationserscheinungen verlaufen in milderer Form.

Alles in Allem findet man am 6.—7. Tage die Regeneration vollendet. Das Lumen des Uterus hat seine frühere Form wiedererlangt, das alte Epithel ist zum grössten Theil durch neues ersetzt, die ehemaligen Placentarstellen sind nur noch durch winzige Pigmentflecke gekennzeichnet.

### Resultate.

1. Die Uterusdrüsen der Maus sind einfache Epitheltaschen. Dementsprechend werden sie während der Gravidität zur Vergrösserung der Schleimhautoberfläche verwandt und bilden sich nach der Geburt neu.

2. Unmittelbar post partum besteht ein Epitheldefect nur an der Placentarstelle.

3. Die Regeneration wird damit eingeleitet, dass die Peripherie des Defects und die an ihn grenzende Partie des Epithels sich in Form einer Falte auf die Placentarfläche legt und einen Theil derselben deckt. Alsdann schiebt sich das Epithel dieser Falte von allen Seiten über die Placentarstelle hinüber.

4. Der grösste Theil des Uterusepithels degenerirt unter Erscheinungen der Amitose, Vacuolenbildung, Kernverlagerung u. s. w. Die Lymphzellen der Mucosa wandern zum grössten Theil durch das Epithel und gehen im Lumen zu Grunde.

5. Der persistirende Rest der Epithelien vermehrt sich durch mitotische Theilung und kleidet als neues Epithel das Lumen aus. Die Mucosa erlangt durch Einwandern neuer Lymphzellen ihre frühere Beschaffenheit wieder.

Ich komme nun zu den Ergebnissen meiner Untersuchungen am Menschen. Dieselben bieten aus dem Grunde nicht viel Neues, weil die Schwierigkeit, frisches, nicht pathologisches Material zu erhalten, welche bisher die endgültige Lösung der Regenerationsfrage unmöglich gemacht hat, auch mir im Wege stand. Zu wie groben Irrthümern und Missverständnissen Untersuchungen an nicht einwandfreiem Material führen können, zeigen die Arbeiten Williams<sup>1)</sup>, der auf Grund eines pathologischen Materials wieder die alte, von Friedländer widerlegte Cruveilhier'sche Auffassung der Regeneration zu beleben suchte. —

Mir standen, abgesehen von zahlreichen normalen, menstruellen und pseudomenstruellen Uteris zur Verfügung 4 gravide (3., 6., 7. Monat), 19 puerperale (2 Stunden bis zum 51. Tag post partum), ausserdem 2 Uteri bei interstitieller, bezw. Tuben-gravidität.

Absolut einwandfrei waren davon: 1) die nicht puerperalen Uteri, 2) von den 19 puerperalen 5 und zwar 2 Stunden post partum (Eklampsie), 2 Tage post partum (Eklampsie), 8 Tage post partum (Phthise), 16 Tage post partum (Sarcoma colli), 51 Tage post partum (Phthise).

Die übrig bleibenden 14 pathologischen puerperalen Uteri unterscheiden sich noch insofern unter einander, als 5 von ihnen Fällen von Pyämie entstammten (12, 14, 24, 29, 49 Tage post partum). Die letzteren konnten deshalb zur Untersuchung herangezogen werden, weil von verschiedenen Seiten gemachte Beobachtungen lehren, dass bei ihnen nur der zeitliche Verlauf, nicht der Modus der Regeneration verändert ist. Dementsprechend fand ich das Endometrium bei einer Person, die 29 Tage post partum an Pyämie zu Grunde ging und bei der beide Parametrien eitrige Infiltration und Thrombosen zeigten, wieder zum grössten

<sup>1)</sup> John Williams, Uterus. Obstet. Journ. Gt. Brit. and Ireland. 1875. II and III. — Vergl. auch die Kritik von Minot in seinem Lehrbuch der Entwicklungsgesch. Leipzig 1894. S. 5.

Theil mit Cylinderepithel ausgekleidet. Auf die noch verbleibenden 11 Uteri, deren Endometrium mehr oder minder eitrig infiltrirt war, musste verzichtet werden, denn die Studien über das Vorkommen von Mitosen lehren, dass in Geweben, welche sich im Zustande der Phlegmone befinden oder mit Leukocyten überschwemmt sind, Mitosen gänzlich verschwinden<sup>1)</sup>, bei ihnen konnte also von einer eigentlichen Regeneration keine Rede sein. — Was nun die einzelnen Präparate betrifft, so wären zunächst die graviden Uteri zu betrachten, deren Untersuchung vorgenommen wurde, behufs Studium des Verhaltens der Uterusdrüsen während der Gravidität.

Der erste derselben bietet einen interessanten Befund. Er entstammte einer Person die wegen profuser Blutung aus der Vagina in der Nacht vom 16. zum 17. December 1894 in die Charité gebracht wurde, aber schon während der Aufnahme starb. Die Section, welche am anderen Morgen, etwa 10 Stunden post mortem, ausgeführt wurde, ergab einen breiten, offenbar mit einem stumpfen Instrument verursachten Riss in der linken Scheidenwand, dicht unter der Portio, der durch das linke Parametrium bis in die Bauchhöhle führte. Tod durch Verblutung.

Die Portio war eng, verschlossen; der Uterus vollkommen intact, entsprach in seiner Grösse etwa dem 3.—4. Monat der Gravidität. Bei Eröffnung derselben fand sich ein Fötus von 18 cm Länge, die Placentarstelle von etwa Thalergrösse sass an der hinteren Wand, Eihüllen und Reflexa wohl erhalten. Die Uterusschleimhaut etwa 1 cm dick, war von graurother Farbe und so weicher, zerfliessender Consistenz, dass sie ohne vorherige Härtung nicht geschnitten werden konnte, es wurde daher der Uterus in toto in Alkohol, dem etwas Formalin zugesetzt wurde, gehärtet. Nachdem die Härtung gelungen war, wurden Stücke der Schleimhaut ausserhalb und innerhalb der Placentarstelle in Photoxylin eingebettet und geschnitten.

Am gehärteten Präparat lassen sich bei schwacher Vergrösserung an der Mucosa zwei scharf von einander sich absetzende Schichten unterscheiden, eine obere compacte, nur

<sup>1)</sup> Hansemann, Karyokinese und Cellularpathologie. Berl. klin. Wochenschrift. 1891. No. 42.

durchsetzt von wenigen, schmalen Drüsenausführungsgängen, und eine untere spongiöse, welche zahlreiche weite Räume von unregelmässiger Form aufweist. An der Placentarstelle ist von der compacten Schicht nichts mehr zu sehen, die Zotten reichen bis an die spongiöse heran. Die Oberfläche der Mucosa ist bedeckt von einem würfelförmigen Epithel, welches nur an der Placentarstelle fehlt. Dasselbe setzt sich in die Drüsenausführungsgänge fort und kleidet die Räume der spongiösen Schicht aus. Diese Räume sind als erweiterte Drüsen aufzufassen. In ihren Hohlräumen liegt, was auch Minot<sup>1)</sup> angiebt, neben Blut und Deciduazellen eine fein granulirte Substanz, welche Kernfarben nur wenig annimmt. Sie findet sich besonders in den Räumen, deren Epithelbekleidung sich zum Theil von der Wand abgelöst hat, ausserdem in den Drüsenausführungsgängen, die zuweilen vollständig mit ihr erfüllt sind. Aus ihnen gelangt sie auf die Oberfläche der Mucosa, und man findet sie dann zwischen Reflexa und Uterusepithel oder an der Placentarstelle zwischen Mucosa und Zotten. Diese fein granulirte Substanz ist von hohem Interesse, weil sie möglicherweise in Beziehung gebracht werden muss zu dem eigenthümlichen Befund, den ich im Folgenden beschreiben werde.

Schon bei schwacher Vergrösserung erkennt man, dass die Drüsen sowohl in ihrem erweiterten Theil, wie in den Ausführungsgängen in verschiedenem Grade angefüllt sind mit glänzenden, theils runden, theils in unregelmässige Klumpen zusammengeballten oder wurstförmigen Körpern, deren Grösse schwankt von eben mit Immersion sichtbaren Kügelchen bis zu, den Hohlraum einer Drüsen fast vollständig erfüllenden Klumpen (Fig. 14). Sie zeichnen sich durch ihr eigenartiges Verhalten gegenüber verschiedenen Farbstoffen aus. In ungefärbtem Zustande glasisch durchscheinend, nehmen sie bei Hämatoxylin-Eosinfärbung eine zarte Eosinfarbe an. Behandlung mit Jodjodkalium übt keine spezifische Wirkung auf sie aus, um so intensiver reagiren sie bei Färbung der Präparate mit dem Gieson'schen Säurefuchsin-Pikrinsäuregemisch auf Säurefuchsin. Letzteres verleiht ihnen eine intensiv rothe Farbe. Bei Färbung nach Gram — Vorfärbung

<sup>1)</sup> Lehrb. der Entwicklungsgeschichte. S. 18.

mit Boraxcarmin, dann Anilinwassergentianaviolett, Jodjodkalium, Anilinöl, Xylol — färben sie sich violett, so dass man sie überall leicht auch als feinste Kügelchen erkennen kann.

Was ihre Lage betrifft, so entspricht sie genau der Vertheilung jener fein granulirten, oben beschriebenen Substanz. Dass sie in grossen Mengen in den Drüsen liegen, habe ich bereits erwähnt, ebenso aber finden sie sich auch zwischen Reflexa und Uterusepithel und auf der Placentarstelle zwischen Mucosa und dem nächstliegenden Theil der Zotten.

Ueber die Art und Weise ihrer Entstehung vermag ich Sicheres nicht auszusagen, insbesondere vermag ich die Frage, ob sie einen intracellulären Ursprung haben oder vielleicht ein Umwandlungsprodukt jener fein granulirten Substanz darstellen, nicht zu entscheiden. Meine Bilder sprechen mehr für das letztere, denn in ihrer feinsten Form, als eben sichtbare Kügelchen, lagen sie regellos in jener Substanz verstreut. Was den Ursprung der letzteren betrifft, so kämen entweder die Drüsenepithelien oder die Deciduazellen in Frage. Eine Beziehung zwischen den Drüsenepithelien halte ich für möglich, aber nicht wahrscheinlich, denn obgleich diese Substanz in allen Schnitten in grossen Massen vorhanden war, fanden sich doch die Drüsenepithelien grösstentheils vollkommen intact. Ein Ursprung aus ihnen allein ist also auszuschliessen. Eher könnte man einen Zusammenhang mit den Deciduazellen annehmen. Wie erwähnt, fanden sich letztere in verschiedenen Stadien der Degeneration in den Drüsenräumen verstreut. Der ganze Vorgang wäre dann als analog zu denken dem, welchen v. Recklinghausen<sup>1)</sup> als charakteristisch für die hyalinen Substanzen in folgender Weise schildert:

„Die Umwandlung des Zellprotoplasmas zum Hyalin erfolgt der Art, dass die zellige Textur, die Sonderung in einzelne Zellen, aufgehoben wird, dass, mit anderen Worten, ein Zusammenschweissen der Bestandtheile benachbarter Zellen stattfindet. Die übrigen Baustoffe der Zelle, die verschiedenartigen Körnchen des Zellprotoplasmas, namentlich aber die Zellkerne gehen ver-

<sup>1)</sup> Handb. der allg. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Stuttgart 1883.

loren, sind jedenfalls in der hyalinen Substanz für gewöhnlich nicht vorhanden, höchstens als nebensächliche Einschlüsse (Fig. 14) aufzufinden.“

Diese Analogie führt zu der Frage, welche Stellung die von mir beschriebenen Körper zur grossen Gruppe der hyalinen Substanzen einnehmen, insbesondere ob sich auffallende Aehnlichkeit zwischen ihnen und einer bestimmten Form der hyalinen Degenerationserscheinungen auffinden lassen. Am meisten erinnern sie nach ihrem Verhalten zu den oben genannten Farbstoffen und nach ihrer äusseren Form an die zuerst von Flemming in den Keimcentren normaler Lymphdrüsen beobachteten und mit dem nichts präjudicirenden Namen „tingible Körper“ belegten Körper. Dieselben sind dann von Russel<sup>1)</sup>, Cazin<sup>2)</sup>, Firket<sup>3)</sup>, Deau<sup>4)</sup>, Touton<sup>5)</sup>, Klien<sup>6)</sup>, Seiffert<sup>7)</sup> bei den verschiedensten pathologischen Prozessen, als Tumoren, syphilitischen Affectionen, chronischen Entzündungen u. s. w., gefunden worden und beinahe jeder Autor hat ihnen eine andere Deutung gegeben, vom „fettassimilirenden Altmann'schen Granulum“ an, bis zum Russel'schen Krebsparasiten, ein Zeichen für das Dunkel, das über ihrem Wesen schwebt.

Was schliesslich die Beziehung des von mir Beobachteten speciell zu den im graviden Uterus bereits bekannten Degenerationen hyaliner Natur angeht, so muss ich mir auch hier ein sicheres Urtheil versagen, da die letzteren selbst ihrem Wesen nach zu wenig erforscht sind<sup>8)</sup>.

An den Uteris aus der späteren Zeit der Gravidität interessirt für meine Untersuchungen nur das Verhalten der Uterusdrüsen, speciell die Frage, in welcher Form dieselben die Gravi-

<sup>1)</sup> Lancet. 1890. p. 1259.

<sup>2)</sup> Journal de l'anatomie et de la physiologie. XXVI.

<sup>3)</sup> Notes sur les corps colorables de Flemming. Bruxelles 1891. — L'origine du cancer. Bruxelles 1891.

<sup>4)</sup> Lancet. 1891. 4. April.

<sup>5)</sup> Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1893. Ergänzungsheft I.

<sup>6)</sup> Ueber die Beziehung der Russel'schen Fuchsinkörperchen zu den Altmann'schen Zellgranulis. Ziegler's Beiträge. 1892.

<sup>7)</sup> Verhandl. der Würzburger phys.-med. Gesellsch. 1894.

<sup>8)</sup> Vergl. Strahl's Referat über die „Placenta“. Ergebn. der Anat. und Entwicklungsgesch. 1891 und besonders 1892. S. 478.



dität überdauern. Ich konnte an Uterusschnitten aus dem letzten Monat der Gravidität, sowohl innerhalb wie ausserhalb der Placentarstelle, Drüsen nachweisen, unter der Placenta allerdings nur eine schmale Lage. Bei schwacher Vergrösserung machten sie den Eindruck schmalen, spaltförmiger Lücken, bei starker zeigte sich eine ganz schmale Epithellage von endothelähnlicher Beschaffenheit. Diese spaltförmigen Drüsen überdauern die Geburt; man findet sie in fast allen puerperalen Uteris unmittelbar post partum. Ich vermisste sie nur in einem Falle und zwar bei einer Eklamptischen, bei welcher eine Uterustamponnade ausgeführt war. Exitus 2 Stunden post partum. Hier war von der ganzen Mucosa nur eine ganz dünne Schicht und von den Drüsen nur die in die oberflächlichen Muskellagen eingebetteten Drüsenfundi erhalten.

Wenn ich nunmehr auf die Regenerationerscheinungen beim Menschen eingehe, so werde ich meine Angaben auf eine kurze Zusammenfassung des Wesentlichen meiner Befunde beschränken. Ein genaueres Eingehen auf die einzelnen Fälle halte ich für um so weniger nöthig, als bereits ausführliche Untersuchungen vorliegen, insbesondere Leopold's<sup>1)</sup> treffliche Arbeit, welche auf Grund eines umfangreicheren Materials als das meinige war, an den Gegenstand herangetreten sind.

Der erste Regenerationsvorgang, der zu constatiren ist, betrifft die Wiederherstellung der ursprünglichen Form der Drüsen. Wie erwähnt sind dieselben in Folge der Dehnung der Uteruswand in schmale Spalten umgewandelt worden, deren Epithel fast die Gestalt von Endothelzellen angenommen hatte. Mit der zunehmenden Contraction des Uterus nähern sie sich ihrer ursprünglichen Form; ihre Querschnitte sind nicht mehr spaltförmig, sondern werden oval und schliesslich rund. Die Drüsenepithelien werden mit der Verkleinerung des Drüsenlumens allmählich höher und bald besitzen sie wieder cylindrische Form. Aber denselben Vorgang, den wir oben im Uterusepithel bei der Maus beschrieben, beobachtet man auch hier. Nur ein Theil der Drüsenepithelien vermag die Schädigungen, denen sie während der Schwangerschaft durch Zerrung und Druck ausgesetzt waren, zu überleben; eine grosse Zahl derselben geht in

<sup>1)</sup> a. a. O.

den beiden ersten Wochen post partum zu Grunde; man findet sie im Drüsenlumen und dem die Mucosa bedeckenden Detritus.

Auch sonst erfährt die Mucosa tiefgreifende Veränderungen. Die Degeneration der Deciduazellen, die schon vor der Geburt begann, schreitet vor, das rothe Aussehen, welches das Endometrium unmittelbar nach der Geburt bot, weicht einer opaken gelblichen Farbe. Am Ende der zweiten Woche sind die Deciduazellen aus der Mucosa verschwunden; letztere besteht nur noch aus länglichen Zellen mit ovalem Kern und verzweigten Protoplasmafortsätzen, deren Zwischenräume durch kleine Rundzellen erfüllt sind. Parallel mit diesen Vorgängen findet die Resorption von Blut und Detritus statt.

Relativ am wenigsten verändert ist noch die Placentarstelle; man erkennt sie noch in der 2. Woche als höckrige Prominenz, auf der im Uebrigen glatten Schleimhaut. Mikroskopisch zeigt sie noch immer weite, mit Thromben erfüllte Bluträume und unmittelbar über der Muscularis liegende spärliche Drüsenräume.

Am Ende der 2. Woche scheinen die Degenerationsvorgänge normaler Weise zu sistiren, und die eigentlichen Regenerationsvorgänge zu beginnen. Mitosen habe ich in keinem meiner Präparate zu Gesicht bekommen, eine Erscheinung, die ihre Erklärung in dem Umstande findet, dass die Präparate zu meist erst 24 Stunden post mortem fixirt werden konnten.

Der Beginn der Regeneration manifestirt sich in dem deutlichen Unterschied, welchen die tiefsten Theile der Drüsen erkennen lassen. Während in letzteren Epithelzellen durch mehr oder weniger weite Zwischenräume von einander entfernt stehen, liegen sie in der Tiefe dicht gedrängt an einander. Die Proliferation beginnt in der Tiefe und schreitet langsam nach oben vor.

Ein weiteres Stadium zeigt sämtliche Drüsenquerschnitte ausgekleidet von dicht gedrängten, hohen Cylinderzellen, die sich, schliesslich an der Drüsenmündung angelangt, auch über die Schleimhautoberfläche als continuirliche Epithelschicht ausbreiten. Genauere Zeitangaben über die Dauer der verschiedenen Stadien zu machen, bin ich nicht in der Lage. Ich finde bei einem Falle von Pyämie 24 Tage post partum die Unterschiede zwischen den oberflächlichen und tiefen Drüsenquerschnitten bezüglich des

Reichthums an Epithel noch deutlich ausgesprochen. Bei einem 2. Falle von Pyämie zeigen alle Drüsenquerschnitte 7 Wochen post partum eine gleichmässige, dichtgedrängte Epithelauskleidung.

Schliesslich war bei einem Falle von normal verlaufenem Puerperium, der am 5. Tage post partum an Phthise zu Grunde ging, die Regeneration in toto vollendet.

Diese Zeitangaben besagen selbstverständlich nichts, denn abgesehen von der Unvollständigkeit meines Materials, haben Zeitbestimmungen über den Verlauf der einzelnen Stadien der Regeneration überhaupt wenig Sinn. Jeder, der eine genügende Zahl normaler puerperaler Uteri aus gleicher Zeit post partum untersucht hat, weiss, wie wenig dieselben in dieser Beziehung übereinstimmen.

Diese Unterschiede haben ihren vornehmsten Grund in der Verschiedenheit, welche die einzelnen Uteri bezüglich des Umfangs des durch die Geburt gesetzten Schleimhautdefectes darbieten, Verschiedenheiten, welche zu mehrfachen Controversen zwischen den einzelnen Forschern geführt haben [vergl. Friedländer<sup>1)</sup> und Langhaus<sup>2)</sup>]. Diese Controversen beziehen sich weniger auf den Oberflächenumfang des Defects, als auf die Tiefe.

Eine weit verbreitete Ansicht, der sich auch Kiersnowski neuerdings anschliesst, setzt den Menschen (höhere Affen?) in Gegensatz zu den übrigen Deciduaten insofern, als bei letzteren nur der der Placentarstelle entsprechende Theil der Mucosa zu Grunde geht, während beim Menschen die oberflächlichen Schichten der Mucosa allenthalben auch ausserhalb der Placentarstelle abgestossen werden. Wählt man den Zustand unmittelbar post partum zum Ausgang der Betrachtung, so könnte jene Unterscheidung berechtigt erscheinen, vergleicht man indessen den Uterus nach vollendeter Regeneration, sowohl beim Menschen wie bei Thieren, mit seinem Zustand vor Beginn der Gravidität, so sind Unterschiede schon schwerer festzustellen. Bei der Maus beispielsweise findet sich, wie oben beschrieben, ein Defect nur an der Placentarstelle, und trotzdem finden wir von den alten Elementen der Mucosa im regenerirten Uterus fast nichts mehr. Wie

<sup>1)</sup> Archiv für Gynäkologie. IX. 1876.

<sup>2)</sup> Archiv für Gynäkologie. VIII. 1875.

oben beschrieben geht der grösste Theil des Uterusepithels und der Lymphzellen zu Grunde und wird durch neue ersetzt, nur die Bindegewebszellen der Mucosa sind die alten. —

Die Schwierigkeiten erhöhen sich noch, wenn man die Fälle betrachtet, welche Virchow<sup>1)</sup> und Leopold<sup>2)</sup> beim Menschen beobachtet haben, bei denen die ganze Decidua vera im Uterus erhalten war und nur an der Placentarstelle ein Defect bestand. Ich habe in der Charité gegen 100 Nachgeburten darauf hin untersucht, wie viel von mütterlichem Gewebe auf den Eihäuten zu finden ist. In 5 Fällen waren die letzteren vollkommen glatt, in allen übrigen aber bedeckt mit Fetzen mütterlichen Gewebes von wechselnder Grösse und Dicke. In  $\frac{1}{4}$  der Fälle war es eine zarte Haut, welche das Chorion zum Theil oder fast vollständig bedeckte, in den übrigen waren es dickere Fetzen, ja in manchen Fällen war das ganze Chorion bedeckt mit einer  $\frac{1}{2}$  mm dicken Membran. Durch Abziehen der Fetzen und Betrachtung bei schwacher Vergrösserung konnte man alle Uebergänge von der feinsten Strichelung, wie bei der Fettmetamorphose der Aortenintima, bis zur fleckigen und diffusen Fettmetamorphose constatiren. In einzelnen Fällen besaßen die Fetzen in ganzer Ausdehnung eine opake, gelbliche Farbe. Bei starker Vergrösserung zeigte es sich, dass es grosse, voluminöse Zellen waren, deren Fettmetamorphose die opake, gelbliche Farbe hervorrief. Im Allgemeinen gewann ich den Eindruck, als ob die Menge des mütterlichen Gewebes in directem Verhältniss zu dem Grade der Fettmetamorphose stände. Bekanntlich haben Kundrat und Engelmann<sup>3)</sup> in der Fettmetamorphose der Deciduazellen die Ursache der Ablösung der Placenta erblickt. Diese Vermuthung ist bisher in keiner Weise erwiesen, aber vielleicht wäre es möglich, dass der Grad der Fettmetamorphose den Umfang bestimmt, in welchem das mütterliche Gewebe mit abgerissen wird bei Ausstossung der Nachgebur.

Jene Beobachtungen Virchow's und Leopold's bieten aber auch noch in anderer Beziehung eine werthvolle Bereicherung unserer Kenntnisse. Beide Forscher beziehen nemlich den ge-

<sup>1)</sup> a. a. O.

<sup>2)</sup> a. a. O.

<sup>3)</sup> a. a. O.

ringen Umfang des Defectes in ihrem Falle auf ein Erhaltenbleiben der Reflexa. Diese Angaben sind um so wichtiger, als bekanntlich über das Wesen und die Function der Reflexa<sup>1)</sup> nur uncontrolirbare Hypothesen bestehen. Aus dem Umstande, dass sie am Ende der Gravidität nur selten noch deutlich nachzuweisen ist, schloss man einerseits, dass sie normalerweise schon während der Gravidität zu Grunde gehe, andererseits dass sie nur für die erste Zeit der Gravidität eine Function habe. So sieht beispielsweise Fränkel<sup>2)</sup> ihre Aufgabe darin, eine möglichst wenig gestörte Anheftung des Eies zu ermöglichen. Ja Hofmeier hält nicht die frühzeitige Degeneration, sondern eine Persistenz der Reflexa für pathologisch. Ich glaube, dass man auch hier in den früher schon erwähnten Fehler verfallen ist, die Einrichtungen, die sich im Uterus finden, nur in Beziehung auf die Gravidität zu deuten. Bevor man die Bedeutung der Uterusdrüsen für die Regeneration kannte, verlegte man ihre wesentliche Function in die Gravidität. Sie sollten den Zotten als Haftstellen dienen, oder dem Ei Ernährungsmaterial liefern.

Virchow's und Leopold's Beobachtung, dass bei Erhaltenbleiben der Reflexa der Schleimhautdefect auf die Placentarstelle beschränkt bleibt, lässt mir die Hypothese begründeter erscheinen, dass die Reflexa weniger eine Schutzvorrichtung für das Ei, als vielmehr für denjenigen Theil des Endometriums darstellt, der nicht als Placenta materna in Beziehung zum Fötus tritt. Sollte dies die Function der Reflexa des Menschen sein, sollten also die von Virchow und Leopold beschriebenen Fälle den ursprünglichen Zustand des menschlichen Uterus post partum darstellen, so würde damit die Kluft überbrückt sein, welche bisher den Menschen von den übrigen Deciduatren trennte.

## Erklärung der Abbildungen.

### Tafel XI.

Fig. 1. Uterus eines ausgewachsenen Weibchens. Natürl. Grösse. Ov Ovarium. Me Mesometrium. Va Vagina.

Fig. 2. Lumen des Uterus während der Ruhe. Drüsen nur auf der anti-mesometralen Seite. Epithel und Drüsenquerschnitte roth.

<sup>1)</sup> Vergl. Minot, Entwicklungsgeschichte. S. 22.

<sup>2)</sup> Archiv für Gynäkologie. 1894.

- Fig. 3. Gravidus Uterus vor der Verklebung der antimesometralen Verdickung mit der mesometralen Wand. Drüsen sichtbar in den zwischen den Verdickungen gelegenen Schleimhautpartien und unterhalb der Verdickung dicht über der Muscularis. M mesometrale Seite. A antimesometrale Seite. V Verdickung der Mucosa, in der der Embryo liegt. Epithel und Drüsenquerschnitte roth.
- Fig. 4. Gravidus Uterus nach der Verklebung, kurz bevor sich das neue Lumen auf der antimesometralen Seite bildet. M Mesometrium. E Embryo. Pl Anlage der Placenta. L Uteruslumen. Die punctirte Linie zeigt die Stelle an, an der die seitlichen Epithelschläuche bald verschmelzen. Epithel und Drüsen roth.
- Fig. 5. Zustand des Uterus in der letzten Zeit der Gravidität. M mesometrale Seite. A antimesometrale Seite. E Embryo. Pl Placenta. Allenthalben intactes Epithel, ausgenommen an der Placentarstelle. Wenige Drüsen. Epithel und Drüsen roth.
- Fig. 6. Spitze einer der Schleimhautfalten. Amitose.  $\frac{1}{2}$  Immers.
- Fig. 7. Uterus 2 Stunden post partum. Natürl. Grösse. Die Verdickungen entsprechen je einer Eikammer.
- Fig. 8. Schema zur Veranschaulichung der Faltenbildung. Defect roth, intactes Epithel schwarz.
- Fig. 9. Ein Theil der auf die Placentarstelle hinaufgeschlagenen Falte. Das Epithel ist um so niedriger, je näher es dem durch blutige Infiltration gekennzeichneten Defect liegt.  $\frac{1}{2}$  Immers.
- Fig. 10. Längsschnitt durch einen Uterus 6 Stunden post partum. 2 Placentarstellen sichtbar. Nur auf ihnen fehlt das Epithel. Fa Falten, die den Defect vom Lumen abschliessen.
- Fig. 11. Placentarstelle und Rand der in Fig. 9 dargestellten Falte Fa. Die letztere vom Defect noch durch schmalen Spalt (Sp) getrennt. Vom Rand der Falte ausgehend eine continuirliche Epithellage Ep, die sich bei der Fixation von der Unterlage leicht abgehoben hat. Oc. 3. Obj. 7.
- Fig. 12. Schema. Der grosse Kreis stellt den ursprünglichen Defect dar. Die Linie a die Breite der sich verschiebenden Epithellage. Je nachdem der Schnitt in die Richtung der Linie b'c' oder bc fällt, ist die Placentarstelle entweder vollständig mit Epithel überdeckt, oder es findet sich noch ein kleiner Defect in der Mitte.
- Fig. 13. Entstehung einer Drüse.
- Fig. 14. Zwei Drüsenquerschnitte aus der spongiösen Schicht. In der linken Epithel nur auf einer Seite vorhanden. Im Lumen wurstförmiger Klumpen mit Einschlüssen (Kernreste). In der rechten Epithel grösstentheils erhalten, im Lumen alle Uebergänge vom eben sichtbaren Kügelchen bis zu grossen Kugeln.

Meinem Bruder Wilhelm auch an dieser Stelle herzlicher Dank für den Fleiss und die Ausdauer bei Anfertigung der Zeichnungen.

---