

XII.**Über Malakoplakie der Harnblase.**

Von

Professor Dr. von Hansemann.

(Hierzu Tafel VIII.)

Am 14. Mai 1901 unter No. 550 kam ein 66jähriger Mann zur Sektion, der an Lungenschwindsucht gestorben war. Die Harnblase wies eine eigentümliche Affektion auf, die mir bis dahin nicht bekannt war. Es war auch nicht möglich, sie mit irgend einer sonstigen Blasenkrankung in Beziehung zu bringen. In das Protokoll wurde damals diktiert: „In der Schleimhaut der Blase finden sich, breitbasig aufsitzend, eine Anzahl teils rundlicher, teils ovaler, flach pilzförmig prominierender, gelblicher Gebilde.“ Klinische Erscheinungen hatten nicht bestanden. Die Gebilde waren auf ihrer Höhe leicht usuriert und dadurch dellenförmig eingesunken. In ihrer Umgebung zeigte sich eine starke Füllung der Gefäße, die auf eine entzündliche Reaktion, vielleicht auf eine Neubildung von Gefäßen hindeutete (Taf. VIII, Fig. 1, nach Präparat 1901, No. 131). Eine sofort angestellte frische mikroskopische Untersuchung zeigte große gekörnte Zellen, die an feinen vaskularisierten Bindegewebszügen locker anhafteten, so daß man an papilläre Bildungen erinnert wurde. Was aber besonders auffiel, das waren eigentümliche, zum Teil geschichtete, stark glänzende, farblose Körper von der Größe roter Blutkörperchen und kleiner, zuweilen auch etwas größer. Dieselben lagen zum größten Teil in den Zellen, viele aber auch außerhalb derselben. Über die eigentümliche Natur dieser Körper, sowie der ganzen Affektion gelang es zunächst keine Aufklärung zu gewinnen, und auch nicht durch Anfertigung gefärbter Dauerpräparate. Mit Rücksicht auf die Mitteilung von Olt (D. tierärztl. Wochenschr. 1900 No. 22 u. 23) versuchte ich, eine Eisenreaktion an den Körpern zustande zu bringen, was mir aber zunächst nicht gelang, weil, wie sich später herausstellte, diese Reaktion oft sehr langsam auftritt, und daher ist eine dahingehende Notiz in meine Diagnose der bösartigen Geschwülste übergegangen. Es stellte sich später heraus, daß sie doch Eisen-

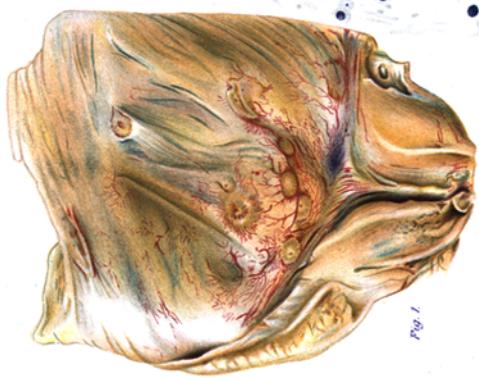


Fig. 1.

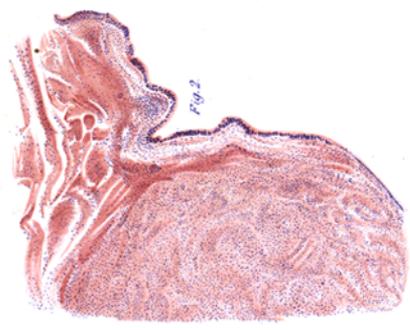


Fig. 2.

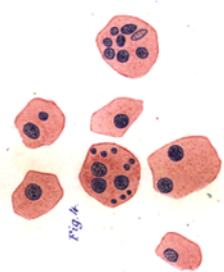


Fig. 4.



Fig. 6.

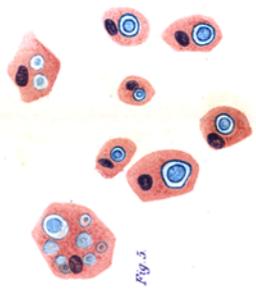


Fig. 5.

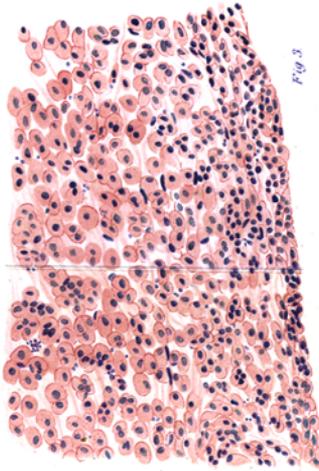


Fig. 3.

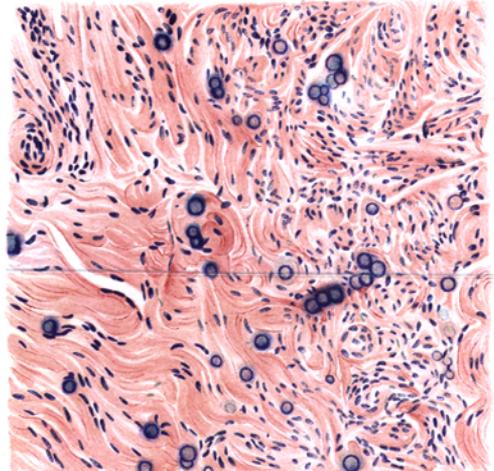


Fig. 7.

reaktion geben. Mein früherer Assistent, Herr Dr. Gutmann, der inzwischen nach dem Krankenhaus in der Gitschinerstraße als Assistent gekommen war, teilte mir bald darauf mit, daß er in der dortigen Sammlung zwei ganz gleiche Präparate gefunden habe und bat mich, meinen Fall mit diesen bearbeiten zu dürfen, was ich um so lieber zugab, als er sich der Mitarbeiterschaft des Herrn L. Michaelis erfreute, der eine große Erfahrung in mikrochemischen Dingen besitzt. Die Untersuchung der beiden Herren ist dann unter dem Titel „Über Einschlüsse in Blasentumoren“ in der Zeitschrift für klinische Medizin Bd. 47 erschienen und hat zu einem im wesentlichen abschließenden Urteil über die Einschlüsse geführt, speziell in Bezug auf die höchst merkwürdige und charakteristische Eisenreaktion derselben. Auf die Natur der Affektion gehen die beiden Autoren nicht näher ein und bezeichnen die Gebilde schlechtweg als Tumoren, im Anschluß an meine erste Äußerung darüber und wohl auch an die makroskopische Erscheinung, die kleinen Geschwülsten am nächsten kommt. Mit diesem Gebilde habe ich mich dann noch weiter beschäftigt und seitdem auch noch einen neuen Fall beobachtet, der sich in nichts von dem vorhergehenden unterscheidet und auch wieder dieselben Einschlüsse in sehr großer Menge aufwies. Obwohl ich nun nicht zu einem abschließenden Urteil über die Natur der Affektion gekommen bin, so möchte ich doch hier eine Mitteilung darüber machen, einmal weil ich keine Aussicht sehe, zunächst in der Frage weiter zu kommen, und zweitens, weil die Fälle, wenn einmal darauf aufmerksam gemacht ist, vielleicht häufiger auch anderwärts beobachtet werden und dadurch eine Klärung der Angelegenheit gefördert wird.

Zunächst ist zu bemerken, daß in meinen beiden Fällen keinerlei Erscheinungen von Seiten der Blase oder Niere bestanden. Der erste bereits publizierte Fall wies eine Lungenphthise als Todesursache auf, der zweite, neue ein Karzinom der Gallenblase.

Von den beiden Fällen von Gutmann und Michaelis erscheint der erste, obwohl eine Cystitis und Pyelitis bestand, doch nicht unter dem Einfluß der hier zu besprechenden Affektion gestanden zu haben, während in dem zweiten dieselbe durchaus den Mittelpunkt der Erkrankung bildete.

Der neue, von mir beobachtete Fall betrifft eine 70jährige Frau (1902 No. 1075). In der Harnblase über 100 gleicher Gebilde, wie sie vorher beschrieben wurden. Die Geschwürsbildung ist an vielen sehr deutlich, doch geht sie nirgends unter das Niveau der Schleimhaut. Andere sind fast gänzlich frei davon. Die kollaterale Hyperämie ist sehr gering, eine sonstige Entzündung der Schleimhaut besteht nicht. Die einzelnen Plaques konfluieren vielfach miteinander, so daß größere Flächen davon bedeckt sind. In den etwas erweiterten Ureteren der Nierenbecken finden sich, wenn auch spärlicher, ganz die gleichen Dinge. Die Nieren selbst zeigen außer einer terminalen Reizung auch mikroskopisch keine besondere Veränderung. Speziell fehlt jede Andeutung, die darauf schließen ließe, daß die ganze Affektion oder die eisenhaltigen Einschlüsse durch eine Nierenkrankung entstanden sein könnten. Die ganze Veränderung stellt sicher eine primäre Schleimhauterkrankung der Harnwege dar. Auch ist es ausgeschlossen, daß es sich in dem ersten Falle um eine metastatische tuberkulöse, in dem letzten um eine metastatische krebsige Veränderung handelt.

Wenn wir jetzt an die mikroskopische Untersuchung herangehen, so ist zunächst zu bemerken, daß der scheinbare papilläre Bau der frischen Präparate zweifellos ein Kunstprodukt ist, das dadurch zustande kommt, daß an den zarten, die Plaques durchsetzenden Gefäßen und Bindegewebszügen einige der das Ganze zusammensetzenden Zellen hängen bleiben, während die übrigen ausfallen. Von einem papillären Bau ist an den fixierten Präparaten nichts mehr zu sehen.

Wenn man einen nur wenig ulcerierten Plaque — einen ganz intakten habe ich nicht gefunden — untersucht, einen, der makroskopisch noch keine Ulcerationsdelle aufweist, so kann man bei schwacher Vergrößerung (Taf. VIII, Fig. 2) sehen, daß der Zellhaufen sich in der Tiefe der Submucosa entwickelt, die Schleimhaut vor sich ausbuchtet und durchbricht. An der Seite der Plaques bemerkt man, daß sich Schleimhaut, Submucosa und sogar noch einige Muskelfasern über den Plaque hinziehen und nach dem Scheitel desselben allmählich dünner werden, bis sie ganz verschwinden. Am deutlichsten zeigt das die Schleimhaut selbst, deren Epithelien keinen Übergang zu den Zellen

der Plaques erkennen lassen. Diese Zellen stammen also sicher nicht von der Schleimhaut ab, es sind keine Derivate der Epithelien. Diesen Punkt möchte ich zunächst als ganz sicher festlegen, damit der Vorstellung jeder Boden entzogen wird, daß es sich hier etwa um eine den Polyphen, wie ich zuerst glaubte, oder den Karzinomen ähnliche Bildung handeln könnte. Betrachtet man nun die Präparate mit stärkerer Vergrößerung (Taf. VIII, Fig. 3), so sieht man, daß es sich gar nicht eigentlich um ein zusammenhängendes Gewebe handelt. Die mehrfach erwähnten feinen Bindegewebs- und Gefäßzüge durchsetzen das Ganze so spärlich, daß dadurch ein innerer Halt nur wenig gewährleistet wird. Die dazwischen liegenden Zellen aber sind ganz locker ohne Interzellulärsubstanz aneinandergedrängt. Wo sie locker liegen, sind sie kugelig oder ovoid; wo sie dichter beieinander liegen, etwas kantig abgeplattet durch gegenseitigen Druck. Die Fig. 4 (Taf. VIII) zeigt diese Stellen mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung bei noch stärkerer Vergrößerung. Man sieht da besonders die merkwürdigen Kernverhältnisse. Einige Zellen enthalten einen, andere mehrere Kerne. Dieselben färben sich intensiv und enthalten meist keine deutlichen Kernkörperchen. Bei Anwesenheit mehrerer Kerne sind dieselben entweder gleich groß oder von sehr verschiedener Größe. Die Differenz ist oft so beträchtlich, daß man die Vorstellung gewinnt, die kleinen kugeligen Chromatinkörper könnten von eingewanderten oder phagoeytisch aufgenommenen Leukoeyten herrühren. Daß diese kleinen Chromatinkörner zerfallene Kerne sein könnten, ist nicht wahrscheinlich, da solche Zerfallserscheinungen an den Kernen fehlen. Ebenso wenig wurden irgendwo Mitosen gefunden. Auch rote Blutkörperchen sind in den Zellen nirgends vorhanden. Das Protoplasma färbt sich intensiv mit Eosin, ist nur an wenigen Zellen deutlich körnig und schaumig. Zuweilen haften den Zellen Haufen von Bakterien an, die man gelegentlich, aber nur ganz ausnahmsweise außerhalb der Plaques findet. Sie liegen niemals vereinzelt im Gewebe, sondern immer nur in solchen Haufen angeordnet. Sie haben die Form kurzer Bazillen und gleichen den Colibazillen. Ich habe nicht die Vorstellung, daß sie zur Ätiologie der Affektion in Beziehung stehen, obwohl sie in allen 4 Fällen angetroffen wurden. In Fig. 5, Taf. VIII,

sind einige solche Zellen zusammengestellt mit den merkwürdigen Einschlüssen, an denen die Eisenreaktion gemacht wurde. Diese sind so ausführlich von Michaelis und Gutmann beschrieben worden, daß ich nicht näher darauf einzugehen brauche. Als wesentliches Resultat ergab sich, daß es sich dabei nicht um eine reine Eisenverbindung handelt, sondern daß diese an ein organisches Substrat gebunden ist. Es handelt sich um durchaus amorphe homogene Gebilde, die morphologisch — nicht chemisch — eine große Ähnlichkeit mit den Corpora amyacea des Rückenmarks haben. Eine Ähnlichkeit mit den von v. Leyden und anderen beschriebenen vogelaugenartigen Gebilden in Karzinomen kann ich nicht finden, wie es Michaelis und Gutmann meinen. Diese Gebilde sind auch frisch bei weitem nicht so stark glänzend. Da die Leydenschen Vogelaugen im Verdacht stehen, Parasiten zu sein, ein Verdacht, den ich übrigens nicht teile, so möchte ich die Verschiedenheit von diesen Gebilden hier ganz besonders hervorheben. Es ist überhaupt gar nicht daran zu denken, daß diese Einschlüsse etwa Parasiten sind, das muß vorbeugend gleich betont werden, damit nicht etwa jemand auf die Idee verfällt, dieselben in dieser Richtung zu deuten. Dagegen spricht schon allein ihre Homogenität und ihre große Resistenz gegen Säuren und Alkalien. In Figg. 6 u. 7 gebe ich noch zwei Darstellungen dieser Gebilde, die sich auf ihre Verteilung im Gewebe beziehen. Beide entstammen dem zuletzt von mir beobachteten Fall, in dem die Einschlüsse ganz besonders zahlreich vorhanden waren. Fig. 6 zeigt die Körper in dem Gebiet der Plaques, Fig. 7 außerhalb desselben im Bindegewebe, das unmittelbar unter dem Plaque gelegen ist. Wie nun diese Gebilde zustande kommen, läßt sich aus den Präparaten in keiner Weise mit Sicherheit feststellen. Zwar finden sich im allgemeinen die kleinsten Formen in den Zellen, die großen außerhalb derselben, so daß man denken könnte, daß sie, wenn sie eine gewisse Größe erlangt haben, ausgestoßen oder durch Zugrundegehen der Zellen frei werden. Aber es erklärt sich dadurch nicht, wie sie in das gänzlich intakte Bindegewebe hineinkommen. Es wäre auch möglich, daß sie außerhalb der Zellen gebildet wurden und dann hauptsächlich die kleineren Formen von den Zellen aufgenommen wurden.

Das unter diesen Plaques gelegene Gewebe ist im wesentlichen intakt. Die großen Zellen treten ziemlich unvermittelt in die Erscheinung, wenn man von der Tiefe nach der Oberfläche zu geht. Doch sind die am meisten nach der Oberfläche gelegenen Zellen auch immer die größten. Hier und da sieht man kleine, kollaterale Infiltrationsherde. Doch fehlen diese selbst da, wo die eisenhaltigen Körper außerhalb der Plaques liegen. Die Follikel sind deutlich, stellenweise vergrößert. Ihre Zellen weichen nicht von dem Typus der Lymphzellen ab. Auch setzen sie sich scharf gegen die Plaques ab, selbst da, wo sie unmittelbar mit ihnen in Berührung treten.

Es tritt nun die Frage an uns heran, wo denn die großen Zellen eigentlich herkommen. Nachkommen der Epithelien sind sie sicher nicht. Von den Infiltrationen mit Leukocyten und Lymphocyten zu den größeren Zellen fehlen alle Übergänge. Irgend eine Ähnlichkeit mit Plasmazellen besteht nicht. Man könnte nur an die Endothelien der Gefäße und der Lymphspalten denken. Tatsächlich sind diese an einzelnen Stellen geschwollen und dadurch vergrößert. Aber zwischen den größten Endothelzellen, die ich in diesen Präparaten sah und den kleinsten dieser großen Zellen besteht immer noch ein großer Unterschied der Größe, des Ansehens, der Beschaffenheit der Kerne. Es kann nicht behauptet werden, daß sich wirkliche Übergänge zwischen den großen Zellen und den Endothelien fänden. Die Bindegewebszellen selbst oder die glatte Muskulatur sind nach dieser Richtung hin ganz unverdächtig, kommen also gar nicht in Betracht. Bei dieser gänzlichen Aussichtslosigkeit, die Zellen mit Sicherheit von irgend einem der vorhandenen Gewebelemente abzuleiten, bin ich auf die Idee verfallen, ob diese Gebilde nicht selbst Parasiten sein könnten. Da ich jedoch meinem eigenen Urteil in dieser schwierigen Frage nicht genügend traute, so habe ich ein Präparat Herrn Professor Schaudinn nach Rovigno geschickt und dieser hatte die Liebenswürdigkeit, mir mitzuteilen, daß seiner Ansicht nach keine Ähnlichkeit bestände mit irgend welchen ihm bekannten Protozoen. Einer solchen Autorität gegenüber habe ich natürlich keine Berechtigung, die parasitäre Natur dieser Zellen zu behaupten. Es bleibt aber auch ihre Herkunft von irgend einer anderen Zellart unaufgeklärt.

Wie soll man die Affektion bezeichnen? Sie mit dem Namen Cystitis zu belegen möchte ich nicht anraten, denn die entzündlichen Erscheinungen sind sehr gering und machen einen durchaus sekundären Eindruck. Das gilt auch für die beiden Fälle von Michaelis und Gutmann. Auch die Zurechnung zu den Geschwülsten erscheint nicht berechtigt, denn es ist keine eigentliche Neubildung vorhanden. Es fehlen die Zeichen der Zellproliferation. Das spärlich vorhandene Stroma ist offenbar ein Residuum der ursprünglichen Schleimhaut. Ich möchte daher mit dem Namen einer späteren Aufklärung nicht vorgreifen und denselben rein beschreibend wählen. Da die Bezeichnung *Plaque* für die makroskopische Betrachtung sehr geeignet ist, so möchte ich diese beibehalten. Dieselbe stammt aus dem Griechischen von *πλαξ*, der Kuchen, der Haufen. Daher sagen wir auch *Peyersche Plaques*, *Leukoplakie* u. s. w. Hier tritt als weitere charakteristische Eigenschaft die Weichheit hinzu. Weich ist *μαλακός*. Es würde sich das Wort *Malakoplakie* bilden lassen und ich würde also vorschlagen, die Affektion als *Malakoplakia vesicae urinariae* zu bezeichnen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel VIII.

- Fig. 1. Harnblase mit Malakoplakie.
 Fig. 2. Vom Rande eines weichen Plaques. Vergr. Zeiß A. Ok. 1.
 Fig. 3. Große Zellen der weichen Plaques im Zusammenhang. Vergr. Zeiß D. Ok. 3.
 Fig. 4. Verschiedene große Zellen ohne Einschlüsse. Vergr. Zeiß, Imm. $\frac{1}{12}$, Ok. 3.
 Fig. 5. Verschiedene große Zellen mit eisenhaltigen Einschlüssen. Vergr. wie Fig. 4.
 Fig. 6. Eisenhaltige Einschlüsse im Plaque. Michaelische Hämatoxylinfärbung. Vergr. Zeiß D. Ok. 3.
 Fig. 7. Eisenhaltige Körper außerhalb des Plaques. Michaelische Hämatoxylin- und Hämatoxylin-Eosinfärbung. Vergr. Zeiß D. Ok. 3.