

ein Komplex von Dermoidcysten sein, die ja an dieser Stelle nicht so ganz selten beobachtet werden. Der ursprüngliche Ausführungsgang kann im Laufe der Zeit verloren gehen, so daß die Cysten dann abgeschlossen wären.

Selbstverständlich meine ich nun nicht, daß alle Dermoidcysten vor dem Steißbein so entstehen müßten. Unser Fall lehrt zunächst nur eine Möglichkeit ihrer Genese kennen. Wie häufig sie in Betracht kommt, müssen weitere Erfahrungen zeigen.

#### Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

- Fig. 1. Sagittalschnitt durch die Steißbeingegend. EE, Epidermis des Rückens, RR hintere Wand des Rectums, SS, Steißbeinknorpel, gegen die Haut verdrängt und von dem Kreuzbeinknorpel K um die mit Bindegewebe Z ausgefüllte Strecke entfernt. G, Ausführungsgang mit Ausbuchtungen A. CC, Cysten mit Plattenepithel, Cs mit Schleim ausgefüllt. M Muscularis des Rectums, m Muskellage, die den Cystenkomplex eine Strecke weit begleitet. DD Schleimdrüsen, zum Teil so getroffen, daß sie aus der Cystenwand herausgehen.
- Fig. 2. Wandabschnitt einer Cyste, die größtenteils mit Plattenepithel, P, ausgekleidet ist. C becherzellenhaltiges Zylinderepithel, welches den Schleim, S, gebildet hat. Bei Z wächst P unter C. Bei aa sitzt das Zylinderepithel dem Plattenepithel noch auf. B Bindegewebe.

### V.

## Über die Regeneration der Schleimhaut der Harnblase in Beziehung zur operativen Behandlung der chronischen Cystitis.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität zu Berlin.)

Experimentelle Untersuchungen  
des  
Dr. Gino Lasio (Mailand).

Die hypogastrische Drainage der Harnblase ist eine der frühesten Methoden gewesen, die zur operativen Behandlung der chronischen Cystitis erdacht wurden. Thomson, der Er-

finder dieses Verfahrens, suchte mit ihr einerseits den Blasenmuskel in Ruhe zu stellen, andererseits dem Blaseninhalt besser als durch einen auf natürlichem Wege eingeführten Katheter Abfluß zu verschaffen.

Doch mußte diese Operation bald der Boutonnière und perinealen Cystotomie das Feld räumen, und letztere besonders fand so großen Anklang, daß sie noch heutzutage mit Vorliebe beim Manne zu diesem Zweck ausgeführt wird, während bei der Frau hierfür die Colpocystotomie eintritt.

Einen wesentlichen Fortschritt in der chirurgischen Behandlung der Cystitis chronica vermochten endlich die Chirurgen infolge der neueren Studien über die pathologischen Veränderungen bei der Cystitis chronica zu machen, indem sie zu der Überzeugung geführt wurden, daß Ruhestellung und sorgfältigste Drainage der Blase noch nicht genügende Heilmittel sind, um die ausgebildeten, tiefgreifenden und so verschiedenen Veränderungen sämtlicher Blasenschichten zu bekämpfen. Erfolgreiche Resultate sind eben nur von jenen Methoden zu erwarten, welche eine vollkommene Entfernung der am schwersten erkrankten Teile ermöglichen. Auf Grund der experimentellen Pathologie, die die hohe Regenerationsfähigkeit der Blasen Schleimhaut nachwies, wurde denn auch die methodisch ausgeführte Auskratzung der Blasen Schleimhaut als Behandlung der chronischen Cystitis allgemein angenommen, in der Absicht, die kranke Schleimhaut zu entfernen und durch neues, gesundes Epithel zu ersetzen.

Marchese und Parascondolo, welche als die Ersten experimentell den Vorgang bei diesem Eingriffe ins klare stellten, operierten an Hunden, indem sie ihnen eine schwere Cystitis hervorriefen, welche sie dann durch Auskratzung der Blasen Schleimhaut zur Heilung zu bringen vermochten.

Zuerst mit großem Enthusiasmus aufgenommen, hat sich jedoch auch die Auskratzung der Blase, sei es, daß sie bei der Frau durch die Harnröhre, oder beim Manne vom Hypogastrium oder dem Perineum her ausgeführt wird, mit der Zeit dennoch in nicht wenigen Fällen als unwirksam erwiesen. Dies erklärt sich wohl zum Teil aus der Art der Auswahl der Fälle, zum Teil aber auch aus der Natur dieses Operationsverfahrens selbst.

Bekanntlich sind die anatomischen Veränderungen der Blase in den schweren Formen von Cystitis, wie sie sich bei den operativen Eingriffen zeigen, außerordentlich verschieden. Hier handelte es sich nicht mehr um einen leichten katarrhalischen Zustand der Schleimhaut mit oberflächlicher Abschilferung des Epithels und leichter Injektion der Schleimhaut, sondern schon um tiefgreifendere Veränderungen, die der Schleimhaut ein völlig verändertes Aussehen verleihen.

Einmal führt der anhaltende Entzündungsreiz zur Bildung kleiner Wucherungen, die auf einem Grunde von gefäßhaltigem Bindegewebe einen mehrschichtigen Epithelbelag zeigen. Derartige tiefrote Wucherungen, können in großer Menge und von beträchtlichem Volumen, die ganze Blasenwand auskleiden und ihr ein sammetartiges Aussehen verleihen. Doch können sie sich auch in mehr zerstreuter Anordnung dem Auge darbieten, wobei sie mehr das Aussehen kleiner Polypen haben. In gewissen Fällen senkt sich das Epithel, anstatt oberflächlich zu wuchern, tiefer in das submucöse Bindegewebe hinab, um so Haufen epithelialer Zellen mitten im Bindegewebe zu bilden, welche mit fingerförmigen Ausläufern in das Oberflächenepithel übergehen. Diese Epithelzapfen können in ihrem zentralen Teile einer Degeneration anheimfallen, wobei sich an der Stelle des zerstörten Epithels eine weißliche Flüssigkeit ansammelt, die nichts weiter ist, als aus den benachbarten Kapillaren ausgetretenes Blutserum.

Auf diese Weise entstehen kleine Cysten von der Größe einer Erbse oder eines Stecknadelkopfes, die nur wenig über die innere Fläche der Harnblase hervorragen.

Aber bei diesen gutartigen Veränderungen braucht es nicht immer zu bleiben; oft kann die Epithelwucherung auch malignen Charakter annehmen und zu einer ausgesprochen krebsigen Neubildung führen. Nichts ungewöhnliches ist es ferner, einer epidermoidalen Veränderung des Epithels über mehr oder weniger große Strecken des Blaseninnern zu begegnen; sind doch Fälle bekannt, wie die von Marchand und Hallé, in denen sich eine vollkommene Epidermisation der ganzen Schleimhaut vorfand. Diese Leukoplakie der Blasenschleimhaut ist zu den schwereren Veränderungen zu rechnen, da sich in ihrer Folge nicht selten Krebs einstellt.

Alle diese pathologischen Veränderungen, deren Hauptcharakter in einer primären Wucherung des Epithels besteht, die polypenförmigen Exkreszenzen, die Leukoplakie, die Cystenbildungen, können auch sekundär das Bild der chronischen Cystitis verändern. Vor allem können oberflächliche Geschwüre aus einer mehr oder weniger ausgebreiteten Nekrose der so veränderten Blasenschleimhaut entstehen. Infolge der Einwirkung eines stark alkalischen und an Mikroorganismen reichen Urins, stößt sich das Epithel ab, die Gefäße der so freigelegten Submucosa platzen oder thrombieren wohl auch, wodurch weite Strecken der Schleimhaut zum Absterben und zur Abstoßung gebracht werden können.

Wird die Krankheit eine noch schwerere, so beschränkt sich der krankhafte Prozeß nicht mehr nur auf die Schleimhaut, sondern er greift jetzt auch auf die nach außen von ihr gelegenen Häute über. Gewöhnlich handelt es sich hierbei um einen chronischen, interstitiellen, zur Sklerose führenden Prozeß, der zwar die Blase verdickt, zugleich aber durch die damit einhergehende Atrophie und Degeneration der Muskelfasern die Kontraktilität und Elasticität der Blasenwandungen hochgradig zu beeinträchtigen vermag. Ist so die ganze Wand fibrös entartet, so präsentiert sich die Blase als ein kleiner unelastischer Körper, der, hinter der Symphyse versteckt, kaum noch den Inhalt eines Eßlöffels zu halten vermag.

Es ist leicht einzusehen von wie geringem Erfolge in solchen Fällen die Auskratzung der Blase zu sein vermag. Denn gesetzt selbst, daß sich an die Stelle der infiltrierten und degenerierten Schleimhaut eine neue gesunde bilden könne, so bleiben doch noch immer die irreparablen Veränderungen der tieferen Schichten, die es nicht zur Wiederherstellung der normalen Funktion der Blase kommen lassen.

Was nun das operative Verfahren selbst betrifft, so hat die Auskratzung der Blase bei der Frau per vias naturales, beim Manne durch eine perineale Boutonnière ausgeführt, immer noch alle die Nachteile einer Operation, die im Dunkeln ausgeführt werden muß. Ist doch selbst die Cystoskopie nicht immer im Stande, ein genaues Bild von der Natur und Ausdehnung der pathologischen Veränderungen zu geben; aber selbst vorausge-

setzt, daß die Cystoskopie sich hier unter den besten Bedingungen ausführen lasse, so ist es doch hinlänglich bekannt, daß sich auch mit ihr die Leukoplakie nicht immer erkennen läßt (Casper, Ravasini).

Diesen Unvollkommenheiten hilft die hypogastrische Cystotomie ab, da sie nicht nur gestattet die verschiedensten Veränderungen des Blaseninnern de visu zu erkennen, sondern auch diese dem für ihre Heilung geeignetsten Verfahren zu unterwerfen.

Die Zahl der Untersuchungen über die Regeneration der Blasenschleimhaut ist bis jetzt eine sehr spärliche, auch zielten sie vielmehr auf die Erforschung der dabei stattfindenden Vorgänge, als darauf hin, die Grenzen des Ausbildungsvermögens der Schleimhaut feststellen.

Beltzow, von dem wir die ersten derartigen Untersuchungen besitzen, operierte an Kaninchen, indem er ihnen entweder kleine Teile der Blasenschleimhaut mittelst konzentrierter Lösungen von Höllenstein zerstörte, oder durch Abkratzung die oberflächlichsten Lagen der Schleimhaut entfernte. Seine Beobachtungen auf eine Zeit von wenigen Stunden bis fünf Tage begrenzend, kam er zu folgenden Ergebnissen: Das Blasenepithel besitzt in hohem Grade das Vermögen der Wiedererneuerung, welche durch mitotische Teilung des Epithels, sei es der tieferen, sei es der mittleren Schichten, stattfindet. Auch das Bindegewebe der Submucosa nimmt an diesem Regenerationsprozesse teil, indem die Blutgefäße an Zahl zunehmen und die einzelnen Zellelemente, sei es durch direkte oder indirekte Teilung, eine Vermehrung erfahren. Des weiteren fand Beltzow an Stellen der sich regenerierenden Schleimhaut vielkernige Zellen vom Charakter der Riesenzellen.

Diese Untersuchungen wurden später bestätigt durch Cornil und Carnot, denen es auf experimentellem Wege zu beweisen gelang, daß die Neubildung der zerstörten Schleimhaut nicht allein durch karyokinetische Teilung der Epithelien, sondern auch durch Verpflanzung und Überwanderung von Epithel von den Stellen der erhaltenen Schleimhaut her stattfindet.

Zu ganz entgegengesetzten Schlüssen kam Etienne de Rouville, der behauptete, daß die neuen Epithelien von den

Bindegewebszellen der Submucosa abstammten. Dieser Beobachter fand außerdem bei dem Studium der normalen Harnblase des Rindes, daß hier dem Epithel eine Basalmembran abgeht; des weiteren gab er an, karyokinetische Figuren und zahlreiche Übergangsphasen darin gefunden zu haben, welche auf einen schrittweisen Übergang von Zellen aus dem Bindegewebe zu epithelialen Elementen hinweisen sollten. Demgemäß kommt Etienne de Rouville zu dem Schlusse, daß das submucöse Bindegewebe den Mutterboden für das neugebildete Oberflächen-Epithel abgebe. Diese Schlüsse fanden jedoch später keine Bestätigung, und Aschoff spricht es in seiner zusammenfassenden Studie in Lubarsch und Ostertags Jahresberichten ganz bestimmt aus, daß man heutzutage daran festhalten müsse, daß eine Neubildung von Epithelzellen nur aus Epithelien stattfinden könne.

Auch ich habe es unternommen den Verlauf der Regeneration der Blaseschleimhaut in ihren verschiedenen Phasen zu untersuchen, vor allem aber auch die Grenzen des Regenerationsvermögens der Blaseschleimhaut festzustellen. Vorausgesetzt nämlich, daß die chronischen entzündlichen Veränderungen der Blaseschleimhaut sich über eine weite Fläche ausgedehnt haben, so kann die Notwendigkeit eintreten, zu ihrer Heilung weite Teile der Schleimhaut abzutragen, wodurch die submucöse Bindegewebschicht fast völlig freigelegt wird. Von nicht geringerem Interesse ferner im Bezug auf die funktionellen Ergebnisse eines solchen Eingriffes ist es auch zu wissen, ob sich die Blasenoberfläche in ihrer ganzen Ausdehnung ohne weitere Veränderungen von neuem mit Epithel überhäufen kann, oder ob zu gleicher Zeit ein Vernarbungsprozeß Platz greift, der zu einer Schrumpfung der Blasenwände und mithin zur Abnahme des Fassungsvermögens und der Ausdehnungsfähigkeit der Blase führen muß.

Meine Versuche habe ich an Hunden ausgeführt, da diese eine Blase mit genügend dicken Wänden besitzen, um eine doppelte Lage von Nähten zu vertragen, wodurch ein schnellerer und sicherer Schluß der Operationswunde gewährleistet wird. Um eine größere Sicherheit vor Infektion der Wunde durch Urin zu erreichen, habe ich immer zu meinen Experimenten

Hündinnen gewählt. Vermittels vorausgegangener Cystotomia suprapubica, habe ich mit einer kleinen Pinzette und Schere Schleimhautstückchen reseziert, die in der Größe zwischen der eines Stecknadelpfopfes und derjenigen eines Dreimarkstückes schwankten. Bei zwei Tieren endlich habe ich fast die ganze Schleimhaut entfernt, indem ich nur geringere Reste derselben an der Einmündung der Ureteren und dem Blasen-halse zurückließ.

Zur histologischen Untersuchung nahm ich nur die Harnblase derjenigen Tiere, bei denen die Heilung per primam erfolgt war<sup>1)</sup>, und zwar dehnten sich meine Untersuchungen aus über eine Zeitdauer von 48 Stunden bis 76 Tage post operationem.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden kleine Stücke unmittelbar nach dem Tode des Tieres aus der Blase entnommen, in der Orthschen Mischung (Müllersche Flüssigkeit 9 T. + Formalin [40 p. c.] 1 T.) bei ungefähr 37° C. fixiert, und nach 24 Stunden sorgfältig in Wasser, mit einem Zusatz von einigen Tropfen Formalin, ausgewaschen. Darauf folgte Härtung in Alkohol von allmählich aufsteigender Concentration und Einbettung in Paraffin. Die Schnitte (von 6—10  $\mu$  Dicke) werden mit Chloral-Hämatoxylin und Eosin oder Orange g., oder auch nach van Gieson gefärbt.

Hund Nr. 1. Operation am 22. X. 1903. Es werden vier Schleimhautstücke abgetragen, ein jedes von der Größe eines Fünfpfennigstückes, derart, daß zwischen jeder Zone des so freigelegten submucösen Bindegewebes Streifen intakter Schleimhaut stehen bleiben. An einigen Stellen wird mit der Schere auch etwas von dem Bindegewebe fortgenommen, zugleich mit den oberflächlichen Schichten der Muskulatur.

Das Tier wird am 24. X. 1903 durch Chloroform, 48 Stunden nach dem Eingriff, getötet.

Bei der Untersuchung der Blase erscheinen die kreisförmigen Operationsstellen fast in ihrer ganzen Ausdehnung von einem zarten, festhaftenden Belag bedeckt. Die benachbarte Schleimhaut ist leicht gerötet und zeigt viele stark gefüllte Gefäße. Die neue bedeckende Auflagerung fehlt im Zentrum der operierten Zone, und es zeigen sich daselbst zarte, rötliche Granulationen und kleine bräunliche, festhaftende Krusten.

Die mikroskopische Untersuchung erweist bedeutende Veränderungen. Im zentralen Teil der verletzten Stelle findet sich

1) Von im ganzen 14 operierten Tieren gingen mir 7, teils an intercurrierenden Krankheiten, teils in Folge der Operation selbst ein.

eine dicke Lage von Fibrin, in dessen Maschen zahlreiche weiße und rote Blutkörperchen, Fetzen von Bindegewebe, hier und da auch feine Züge von aus der Tiefe losgelösten Muskelfasern eingelagert sind. Noch tiefer zeigen sich hier und da im submucösen Bindegewebe kleine nekrotische Herde und Infiltrationen mit Rundzellen in der Umgebung der Kapillaren mitten zwischen den Muskelfasern und ausgedehnte Extravasate von Blut, welches sich während der Operation aus den verletzten Gefäßen ergossen hatte. Die auffallendsten Zerstörungen finden sich besonders in jenen Zonen, in denen nicht nur die Schleimhaut abgetragen ist, sondern auch das darunter liegende Bindegewebe und die oberflächlichsten Muskelschichten.

In den mehr peripherischen Teilen sind die Infiltration geringer, die Blutaustritte, wenn auch vorhanden, doch sparsamer, und die Nekrosen zeigen sich hier spärlich und von geringer Größe.

Aber auch Vorgänge regenerativer Natur lassen sich im submucösen Bindegewebe erkennen, in dem besonders schöne und zahlreiche Karyokinesen auf eine lebhafte Zellneubildung hinweisen. Zwischen den Zügen des intakt gebliebenen Bindegewebes sind nicht wenige Bindegewebszellen von embryonalem Charakter zu erkennen, teils isoliert liegend und dann leicht zu erkennen an ihrer ovalen und spindelförmigen Gestalt und dem großen chromatinreichen Kern, teils in Häufchen vereinigt und dann in ihren Umrissen weniger deutlich.

Die zarte, weißliche und glänzende Haut, welche sich an Stelle der resezierten Schleimhaut ausgespannt zeigt, erweist sich unter dem Mikroskop als aus epithelialen Zellen gebildet, die in wenigen, zwei bis drei, Schichten übereinander angeordnet sind. Bei der Untersuchung solcher Schnitte, in denen die intakte Schleimhaut und die operierten Zonen sich nebeneinander vorfinden, zeigen sich auch in einer gewissen Entfernung von letzterer, das heißt also in der intakten Schleimhaut, Vorgänge lebhafter Vermehrung in der Epithelschicht.

Ihre Elemente zeigen einen vergrößerten, an Chromatin reichen Kern, daneben abgerundete oder unregelmäßig vier-eckige Zellgrenzen, und einen spärlichen Zellkörper.

Zahlreiche Kariokinesen in allen Phasen springen durch



ihre intensive Färbung ins Auge. In ihrer größten Intensität zeigen sich diese Vorgänge dicht an der Grenze der operierten Teile; hier finden sich Epithelien ohne jede Ordnung angehäuft.

Verschiebt man das Präparat etwas, so zeigt sich die bei der Operation lädierte Stelle mit dem ihr aufliegenden Häutchen, welches aus zwei bis drei Schichten von Epithelzellen besteht. Nur das Zentrum der Verletzung zeigt sich noch frei davon. Diese Zellen haben entweder spindelige Form oder sind rundlich, besitzen einen wenig körnigen Zellkörper und darin einen großen hyperchromatischen Kern, der hier und da das Bild der mitotischen Teilung zeigt.

Die Dicke dieses neugebildeten Epithelbelags fällt von der Peripherie her gegen das Zentrum allmählich ab, an dessen Grenze die epithelialen Elemente nur einschichtig angeordnet sind, um endlich in den zentralsten Teilen völlig zu fehlen. Diese Zellen finden sich aufgelagert auf einem Stratum von Bindegewebe, das teils ein Rest des früher vorhandenen darstellt, teils neugebildet ist, wie sein Reichtum an Fibroblasten und kariokinetischen Figuren beweist.

Hund Nr. 2. Operation wie bei Nr. 1 am 29. X. 1903. Das Tier wird am 2. XI. 1903 getötet. Makroskopisch zeigen die operierten Stellen fast dasselbe Aussehen wie im vorhergehenden Experimente: auf den ersten Blick heben sie sich von der normalen Mucosa durch ihre größere Blässe, außerdem aber durch ihre tiefere Lage ab. Infolge dessen sind auf der Blasenoberfläche vier muldenförmige Einsenkungen zu erkennen, die ihrer Lage nach den Stellen der resezierten Schleimhaut entsprechen. Rings um sie herum zeigt sich die Schleimhaut etwas geschwollen, rötlich und von zahlreichen stark gefüllten Gefäßen durchzogen, die hier und da auch in die verletzten Zonen hineinragen. Das Zentrum der letzteren liegt völlig entblößt vor: frei von jeder organisierten Deckschicht und auch ohne Granulationen zeigt es den Charakter einer frischen oberflächlichen Ulceration, die auf einem torpiden, schmutziggrauen Grunde eine leicht abzulösende weißliche Auflagerung trägt.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt nun folgendes:

Auch hier finden sich die Herde zertrümmerten und nekrotischen Gewebes, ebenso die ausgedehnten Blutergüsse, aber schon ist ein aktiver Prozeß der Phagocytose eingeleitet, der jene zu begrenzen und zu zerstören strebt. Auch die Infiltration mit Rundzellen zeigt sich vermindert und begreift nur noch die

Zentralzone der verletzten Stelle. Ein Prozeß der Demarkation beginnt sich einzuleiten zwischen der oberflächlichen Lage, die von nekrotischen, zerfallenen, für Farben wenig zugänglichen Massen gebildet wird, und den tieferen Schichten, die neben bestehender Infiltration mit Rundzellen noch ausgesprochene Zeichen von im Bindegewebe ablaufenden Regenerationsvorgängen aufweisen. Zahlreich sind hier die karyokinetischen Figuren, häufig die Fibroblasten, welche hier und da schon die Neigung zeigen, sich in fibrilläre Gebilde umzuwandeln. Zahlreiche Gefäße durchziehen nach jeder Richtung hin das submucöse Bindegewebe, neugebildete Kapillaren sind zu sehen, und in einzelnen derselben auch Karyokinesen im Endothel derselben.

Noch in die Augen fallender sind die Regenerationsvorgänge im Epithel. In der Übergangszone zwischen gesunder und abgetragener Schleimhaut zeigt die epitheliale Bedeckung eine auffallende Zunahme an Zellelementen. Desgleichen haben die Epithelzellen über der entblößten Stelle an Zahl zugenommen, so daß sie, besonders am Rande derselben, in einer größeren Zahl von Schichten (nämlich 3—5) angeordnet erscheinen als im vorhergehenden Experimente. Dieser epitheliale Belag hat sich hier auch weiter von der Peripherie nach dem Zentrum hin, unter gradueller Abnahme seiner Dicke, ausgebreitet, so daß er den Rand der zentralen nekrotischen Zone gerade erreicht. Bei genauerer Beobachtung der mehr in der Tiefe liegenden neugebildeten Epithelialzellen vermag man an ihnen schon den Anfang dieser besonderen Differenzierung zu erkennen. Von viereckiger Form, granulärem Protoplasma und starker Tinktionsfähigkeit, zeigen sie schärfere Umrisse und schließen einen großen hyperchromatischen, oft in Karyokinese befindlichen Kern ein. Das darunter liegende fibrilläre Bindegewebe weist noch deutliche Karyokinesen und zahlreiche Fibroblasten auf, neben leichter kleinzelliger Infiltration und unbedeutenden Blutaustritten. Einige dieser neugebildeten Bindegewebelemente finden sich dicht unter dem neuen Epithel, so daß Karyokinesen beider Gewebsformen nebeneinander zu liegen kommen. Im allgemeinen jedoch herrscht die Tendenz beider vor, sich scharf gegeneinander abzugrenzen, wie es auch

gelingt, beide Zellelemente ihrem morphologischen und tinktoriellen Charakter nach, leicht voneinander zu differenzieren.

Nicht immer jedoch geht die Entwicklung der neuen Epithellage so regelmäßig vor sich, wie oben beschrieben, vielmehr lassen sich auch in die oberflächlichsten Züge des unterliegenden Bindegewebes verlagerte Epithelzapfen beobachten. Mitten zwischen Fibroblasten und Fasern des neugebildeten Bindegewebes sind derartige Epithelialzellen in Reihen gelagert zu sehen, noch in Verbindung mit den oberflächlichen Epithellagen.

Hund Nr. 3. Operation am 28. X. 1903; getötet am 4. XI. 1903. Am siebenten Tage nach der Operation zeigen sich die Stellen, an denen bloß die Mucosa entfernt war, schon vollkommen von einer neuen Epithellage bedeckt.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt nun folgendes: Sowohl im Epithel wie im Bindegewebe herrschen die Regenerationsvorgänge gegenüber jenen der Destruktion vor. Die Leucocyteninfiltration ist fast verschwunden, die Blutextravasate fast völlig absorbiert, die Bindegewebelemente, in denen Karyokinesen viel seltener zu sehen sind, haben die Tendenz, sich zu Fibrillen zu differenzieren und zu richten. Über dieses schon festere Bindegewebe breitet sich, aus einer ganzen Anzahl von Schichten bestehend, die Epithellage aus, besonders regelmäßig angeordnet in denjenigen Zonen, an denen die Abtragung der Schleimhaut an Umfang nur gering gewesen war. Häufiger als im Bindegewebe sind in dieser Epithellage noch Karyokinesen zu finden.

Etwas andere Bilder zeigen sich an den Stellen, an denen nicht nur die Mucosa, sondern auch noch Schichten des Bindegewebes und der oberflächlichsten Muskellage mit entfernt worden sind. Hier sehen wir noch Reste von Fibrin der Wunde anliegen, dazwischen weiße und rote Blutkörperchen und einen ganz unterschiedslos gefärbten Detritus. In den oberflächlichsten Bindegewebslagen machen sich noch Haufen von Rundzellen bemerkbar, wie auch Fetzen nekrotischen Gewebes und kleine Blutaustritte. Die Epithelialzellen, welche sich von der intakt gebliebenen Mucosa her an den Grenzen dieser, infiltrierten und nekrotischen Zone angehäuft haben, zeigten zwar

zuerst die Tendenz, sich zu vermehren und in mehreren Schichten übereinander zu ordnen, aber auch sie sind, infolge ihrer Überpflanzung auf einen schlecht ernährten oder gar schon abgestorbenen Grund, einer regressiven Metamorphose anheimgefallen.

Solche Elemente zeigen folgende Eigenschaften: Schwach gefärbt, sind sie teils geschrumpft, teils von Vakuolen durchsetzt, teils homogen und hell. An manchen Punkten sind die Zellen überhaupt verschwunden, leere Lakunen hinterlassend.

Hund Nr. 4. Operation am 16. IX. 1903; getötet am 28. IX. 1903. Zwölf Tage nach der Operation zeigen sich bei der Betrachtung mit bloßem Auge, außer den obigen Befunden, die Zonen, in denen auch in etwas die tieferen submucösen Schichten betroffen sind, stellenweise von kleinen Granulationen bedeckt, die rötlich, glänzend und leicht vorragend sind.

Unter dem Mikroskop zeigen sich diese kleinen granulierenden Stellen der Blasenwand gebildet von einem Gerüst weichen, weitmaschigen, gefäßreichen Bindegewebes. Die Oberfläche wird von neugebildetem Epithel bekleidet, welches sich makroskopisch als ein feines, rötliches Häutchen präsentiert.

Die einzelnen Elemente haben noch nicht dasselbe Aussehen wie in völlig ausgebildetem Zustande; meistens sind sie entweder rundlich oder polygonal, auch wohl spindelförmig, und besitzen ein sehr spärliches Protoplasma, das in gleichmäßigem Abstände den zentral gelegenen Kern umgibt.

Hund Nr. 5. Operation am 22. IX. 1903. Es werden 10 Schleimhautstücke entfernt in der Größe einer Erbse bis zu der eines Zehnpfennigstückes. Das Tier wird am 20. X. 1903 getötet. Dreißig Tage nach der Operation machen sich die von Mucosa entblößten Teile für das bloße Auge als leichte Vertiefungen der inneren Blasenoberfläche kenntlich. Die neugebildete Schleimhaut läßt sich nicht von der unterliegenden Submucosa abheben und auch nicht darüber verschieben, wie dies bei der normalen Mucosa der Fall ist.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fällt vor allem die hochgradige Zunahme des submucösen Bindegewebes auf, und zeigt sich, daß an Stelle des weichen submucösen Bindegewebes ein dichtes Stratum festen aber grobfaserigen Bindegewebes getreten ist.

Die embryonalen Bindegewebelemente, welche in den früheren Stadien so reichlich zu sehen waren, haben sich jetzt

in grobe Bindegewebsfibrillen umgewandelt. Ebenso sind die früher so zahlreichen neugebildeten Kapillaren zum großen Teil verschwunden, und die vorher dilatierten alten Gefäße wieder auf ihre normale Weite zurückgeführt. Von Rundzelleninfiltration ist nichts mehr zu sehen. Auf diesem Bindegewebe liegt die neugebildete Epithelschicht, in ihren Eigenschaften wenig von der normalen Epitheldecke zu unterscheiden, dies besonders an Stellen, wo die Schleimhaut nur in geringerer Ausdehnung abgetragen worden war.

Das neugebildete Epithel bildet 5 bis 6 Reihen von Zellen, von denen die oberflächlichsten die größten sind, wenig Affinität für Farben zeigen und ein feines granuliertes Protoplasma besitzen. Mehr breit als hoch, schieben sie sich mittels kurzer plumper Fortsätze zwischen die Elemente der darunter liegenden Zelllagen ein. Letztere sind weniger groß, dicht aneinander gesetzt und besitzen einen eher kleinen aber chromatinreichen und intensiv gefärbten Kern. Ihre Form ist entweder spindelig oder kubisch oder rechteckig. Eine Basalmembran fehlt; vielmehr sitzen die neugebildeten Epithelien unmittelbar dem Bindegewebe auf.

An Stellen, in denen die Schleimhaut in größerem Umfange abgetragen war, trägt das submucöse Bindegewebe denselben Charakter, die Epitheldecke jedoch zeigt sich insofern verschieden, als sie bedeutend weniger Zellen, nur in 2 bis 3 Lagen angeordnet, aufweist.

Hund 6. Operation am 26. IX. 1903. Es wird die ganze Schleimhaut abgetragen, welche die rechte Hälfte des Blaseninneren auskleidet. Das Tier wird am 7. XII. 1903 getötet.

Hund Nr. 7. Operation am 24. IX. 1903. Es werden drei Viertel der ganzen Schleimhaut entfernt. Das Tier wird am 7. XII. 1903 getötet.

In beiden Fällen zeigt sich die Blasenschleimhaut, so weit sie auch abgetragen war, restituiert, und bietet denselben makro- und mikroskopischen Befund wie im vorhergehenden Falle. Jedoch fällt hier in noch höherem Maße die geringere Zahl der Epithelschichten auf, die vier oder selbst nur drei betragen können; eine obere Schicht aus voluminösen, wenig färbbaren, eher platten Zellen bestehend, und eine tiefere, mit weniger großen, kubischen Zellen mit kleinen stark gefärbten Kernen.

Schon in den früheren Experimenten hatte sich eine auffällige Zunahme des submucösen Bindegewebes bemerkbar gemacht.

Ich habe deshalb nicht unterlassen, darauf zu achten, ob etwa dieser Bindegewebsneubildung ein progressiver Charakter zukomme mit der Tendenz, auch auf die darunter liegenden Muskelschichten überzugreifen, um hier secundäre Veränderungen zu setzen. Jedoch habe ich nichts derartiges antreffen können: in den muskulären Schichten zeigten sich weder Anzeichen von Vernarbung noch Verdickung noch Verhärtung des Bindegewebes.

Die im vorstehenden beschriebenen Tatsachen glaube ich wie folgt zusammenfassen zu können:

Die Resektion großer Lappen von Blasenschleimhaut geht mit einer leichten Blutung einher, die sich durch Aufdrücke eines mit sehr heißem, sterilem Wasser getränkten Gazebausches ohne Mühe stillen läßt. Die in der Submucosa verlaufenden Gefäße sind nur von sehr geringem Kaliber, und da sie leicht durch Thromben verschlossen werden, so bildet sich auf den von ihrem Epithel entblößten Teilen in kurzer Zeit ein kleines Blutgerinnsel.

Infolge der immerhin rohen Manipulationen bei der Operation und der plötzlichen Unterbrechung des Blutlaufes durch Gefäßthrombose in dem einen oder anderen umschriebenen Bezirk, auch wohl durch den irritierenden Einfluß des Urins, treten im Bindegewebe vereinzelte Nekrosen und kleine Gewebsabstoßungen auf. Noch beträchtlicher sind letztere, wenn bei der Operation auch das submucöse Bindegewebe und die Muscularis mit angegriffen worden waren. Schon früh werden in den entfernteren Lagen des submucösen Bindegewebes reparatorische Prozesse eingeleitet, kenntlich durch Karyokinesen in Bindegewebszellen und Gefäßendothelien und durch das Auftreten zahlreicher Fibroblasten, welche den Ersatz des zerstörten Bindegewebes zum Zweck haben. Zu gleicher Zeit zeigt sich die Wiederherstellung der Mucosa eingeleitet. Als erstes Zeichen einer neuen epithelialen Bekleidung treten einige wenige Zellen auf, die dem Bindegewebe aufgelagert

sind; in der Grenzzone der intakten Mucosa, auch noch in einer gewissen Entfernung von der Verletzung zeigt sich eine ausgesprochene Neigung der Epithelien zu karyokinetischer Teilung. Die so entstandenen neuen Zellen rücken allmählich von der Peripherie nach dem Zentrum hin fort, ganz analog dem in einer granulierenden Hautwunde zu beobachtenden Vorgänge.

Unter beständiger Vermehrung dieser neugebildeten Zellen nimmt die epitheliale Decke fortschreitend an Dicke zu, so daß sie zuletzt eine nicht unbeträchtliche Zahl von Schichten aufweist.

Diese Vorgänge verlaufen um so schneller, je kleiner die resezierten Partien der Schleimhaut waren. In dem Falle jedoch, daß die Blasenschleimhaut über größere Strecken abgetragen worden war, zeigt sich die neugebildete Epitheldecke nicht aus fünf oder sechs, sondern nur aus drei, höchstens vier Zelllagen zusammengesetzt.

Es erscheint mir nun nicht gerade wahrscheinlich, daß sich im weiteren Verlaufe diese Strukturdifferenzen der neuen Mucosa ausgleichen können, und zwar aus folgendem Grunde:

Der höchste Grad der karyokinetischen Tätigkeit ist am dritten oder vierten Tage nach dem Eingriffe zu bemerken; hiernach finden wir sie im Abnehmen, so daß am siebenten Tage Mitosen schon spärlich, am zwölften Tage nur äußerst selten anzutreffen sind, wie überhaupt zu dieser Zeit die neuen Epithelzellen fast durchgängig den Charakter alter völlig ausgebildeter Epithelien tragen. Und auch noch viel später, bis 30 und selbst 76 Tage nach der Operation, finden sich hierin keine weitere Veränderungen.

Die Rekonstitution der Schleimhaut verläuft demnach verhältnismäßig schnell, derart, daß sie dem neuen Ersatz von Bindegewebe vorausseilt, dies besonders, wenn die Läsionen des letzteren einigermaßen tiefe waren.

Ist letzteres der Fall, so erfordert die Ausstoßung der nekrotischen Fetzen, die Resorption des ergossenen Blutes, die Organisation der reichlichen Bindegewebelemente längere Zeit. Gegenüber den schon erwähnten Anschauungen von Etienne de Rouville, der das neugebildete Epithel, zum wenigsten bei der normalen Regeneration desselben, aus dem Bindege-

webe hervorgehen läßt, komme ich aus dem Studium meiner Präparate zu folgenden durchaus abweichenden Schlüssen:

Die neugebildeten Epithel- und Bindegewebelemente haben derartig ausgesprochene morphologische Charaktere, daß ihre Trennung durchaus nicht schwer fällt. Die Tendenz dieser beiden neugebildeten Gewebelemente, sich voneinander abzuschließen, ist schon von den ersten Tagen ab auffällig.

Die epithelialen Elemente neigen stets dazu, sich in flächenhaft angeordneten Schichten dem alten und dem jungen Bindegewebe aufzulagern. Selbst wo neue Lagen von Epithel, infolge des überstürzten und ungeordneten Regenerationsprozesses, etwas in die Tiefe verlagert werden, lassen sich doch auch diese verirrtten epithelialen Elemente stets von den neugebildeten Bindegewebszellen ohne große Mühe unterscheiden.

Die epithelialen Zellen sind immer in größerer Menge in der Nähe der Wundränder anzutreffen, und von hier nehmen sie ganz allmählich nach dem Zentrum hin an Zahl ab.

Was nun die Bilder betrifft, in denen sich neues Epithel auf noch in Zerfall begriffenes Gewebe auflagert, wie sich dies bei tiefgreifenden Verletzungen findet, so ist es klar, daß auch in diesem Falle das neugebildete Epithel nicht vom Bindegewebe abstammen kann, von dem es ja durch eine inerte Masse getrennt ist, sondern ganz allein von den Rändern der alten intakten Schleimhautdecke, wie dies ja auch die lebhaften karyokinetischen Vorgänge zur Genüge beweisen.

Der Vorgang der Heilung erfordert um so weniger Zeit, je geringer die Läsionen im submucösen Bindegewebe waren. In solchen Fällen ist schon nach 5—7 Tagen eine vollkommene Überhäutung eingetreten.

Länger dauert dies, nämlich bis 12 Tage, wenn der operative Eingriff mehr in die Breite, besonders aber wenn er auch in die Tiefe gegriffen hatte.

Während die epitheliale Regeneration nicht immer eine der früheren vollkommen ähnliche Schleimhaut zu bilden vermag, ist die Bindegewebsneubildung eine viel reichlichere, so daß die neue Submucosa dadurch etwas verdickt wird.

Eine derartige Bindegewebswucherung hat jedoch keine Neigung, sich in die unterliegenden muskulären Schichten zu



verbreiten, und in der Tat konnte ich auch in jenen Tieren, die erst nach längerer Zeit getötet wurden, keine Spur von interstitieller Sklerose in der Blasenwandung beobachten, während andererseits die Ausdehnbarkeit und das Inhaltsvermögen der Blase ganz intakt geblieben waren.

Aus allem diesen geht hervor, daß man bei der Behandlung der Cystitis chronica sich nicht nur auf eine oberflächliche Auskratzung der Schleimhaut zu beschränken braucht, sondern daß man auch die vollkommene Entfernung der veränderten Schleimhaut, ja sogar des submucösen Bindegewebes auszuführen berechtigt ist. Die sorgfältige Desinfizierung und die Drainage der Blase werden anderenteils die besten Bedingungen darstellen, um den ungestörten Ersatz der Mucosa seitens des Neubildungsvorganges zu sichern.

Alle diese Vorteile benutzt Zuckerkandl mit seiner neuen Methode der Behandlung der Cystitis chronica, indem er nach Eröffnung der Blase durch die Sectio hypogastrica ein Messer mit lanzenförmiger, schmaler, gebogener Klinge anwendet, um damit die ganze erkrankte Schleimhaut zu entfernen. Dieses Messer bietet den großen Vorteil, damit in alle Vertiefungen und Einfaltungen der Blasenoberfläche eindringen zu können, und ermöglicht auf diese Weise ein sorgfältiges und ausgebreitetes Abpräparieren der erkrankten Schleimhaut.

Letztere kann so in regelmäßigen Streifen zugleich mit dem unterliegenden Bindegewebe entfernt werden, während man mit dem Löffel nur eine oberflächliche Wirkung auszuüben vermag, infolgedessen er nur dort mit Vorteil angewandt werden kann, wo es sich darum handelt, kleine infiltrierte Zonen oder Kalksalzauflagerungen auszukratzen.

Bei Anwendung von Messer, Schere und Pinzette dagegen werden alle erkrankten Teile entfernt, dann die blutenden Stellen mit Silbernitrat oder Jodtinktur geätzt, und die Blase mit Jodoformgaze tamponiert. Dem Urin wird durch ein in das Trigonum vesicale eingeführtes Drainrohr Abfluß verschafft, und die Blasenwunde mit einigen Kopfnähten verengt, um die Heilung einer secunda Intentio zu überlassen.

Wenn aber die anatomischen Veränderungen der Cystitis chronica, die Schleimhaut überschreitend, weit in die Tiefe ge-

gangen sind und schon die Blasenmuskulatur ergriffen haben, dann werden selbst die energischsten Eingriffe unwirksam bleiben müssen. Aber auch in den weniger schweren Formen ist ein Erfolg nur von dieser Methode zu erwarten, welche eine völlige Erneuerung der Schleimhaut erstrebt und ermöglicht.

### Literatur.

- Hoffmann, Die moderne Therapie der Cystitis. Wien 1901.  
 Parascandolo e Marchese, Sul raschiamento della vescica quale metodo curativo della cistita. *Clinica chirurgica* 1901. No. 11, 12.  
 Beltzow, Regeneration des Harnblasenepithels. *Dieses Archiv*. Bd. 97. 1884.  
 Clerch-Dauday, De la cystite rebelle chez la femme. Curettage vesical. *Journal de Med. d. Bruxelles*. Avril 1899.  
 Etienne de Rouville, De la Régénération de l'Epithelium vésical. *Sem. méd.* 1897.  
 Cornil et Carnot, Régénération cicatricielle des conduits muqueux et de leur revêtement épithélial. *Archiv de méd. expériment.* T. X. pag. 779, 1898.  
 Compte rendues de l'Association d'Urologie. Septième session. 1902.  
 Halle et Motz, Contribution à l'anatomie pathologique de la vessie. *Annales des maladies des organes génitourinaires*. T. XX, pag. 17. 1902.  
 Orth, *Lehrb. d. spez. patholog. Anatomie*. 1893.  
 Aschoff in Lubarsch-Ostertag, *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie*. 1900.

---

## VI.

### Experimentelle Beiträge zur Lehre von dem latenten Mikrobismus.

(Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Jagiellonischen Universität in Krakau.)

Von

Dr. Adam Wrzosek,  
 Assistenten am Institut.

---

### I.

Seit jenen berühmten Diskussionen über die generatio aequiva, denen im Jahre 1862 Pasteur<sup>19</sup> ein Ende machte, galt es allgemein als wissenschaftlich feststehend, daß die Gewebe