

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg [Direktor: Prof. Dr. Löhlein †].)

Über die Regenerationsvorgänge bei tuberkulöser Ulceration des Darms.

Von

Dr. med. Heinz Schünemann,
Assistent am Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Dezember 1921.)

Die Fähigkeit der Darmschleimhaut zur Regeneration nach Defekten verschiedener Art ist bekanntlich groß. Die Vorgänge, die sich dabei abspielen, werden meist im Sinn einer einschlägigen Angabe Marchands (Wundheilung S. 303) beschrieben: „Ulceröse Defekte, wie tuberkulöse, typhöse, dysenterische Geschwüre, bedecken sich vom Rande her mit neugebildetem Epithel, welches anfangs aus platten Zellen besteht, die allmählich in das benachbarte Zylinderepithel übergehen.“ Auf Einzelheiten eingehende Arbeiten über die Regeneration speziell tuberkulöser Darmgeschwüre sind nur sehr spärlich, in Betracht kommt wesentlich eine Arbeit von Amenomiya (Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 201) und eine Inaugural-Dissertation von Habicht. Amenomiya stellt auf Grund seiner Befunde drei Fragen:

1. Ist das neue Epithel und Drüsengewebe wirklich durch Regeneration entstanden?
2. In welcher Weise vollzieht sich die Überhäutung des Geschwürs bei Regeneration des Epithels und der Lieberkühnschen Krypten?
3. Ist diese Regeneration eine funktionelle Anpassungserscheinung?

Die erste Frage beantwortet er dahin, daß es sich zweifellos um eine Neubildung handelt, die von den Regenerationszentren der noch vorhandenen Krypten ausgeht. Da eine „Erzeugung aus Bindegewebszellen bei diesen wahren Epithelien“ ausgeschlossen ist, ist diese Annahme als unbedingt richtig anzuerkennen.

Bei Beantwortung der zweiten Frage nimmt er zwei Arten der Regeneration an: erstens die Überhäutung vom Rande her durch ein Vorschieben des Epithels über die Geschwürsfläche und zweitens eine Implantation von Drüsengewebe von den überhängenden Geschwürsrändern aus auf die Granulationsfläche.

Die dritte Frage wird bejaht, da das neue Epithel die Funktion des alten voll und ganz übernehmen kann, wenn es auch nicht zu einer *Restitutio ad integrum* kommt, da eine Regeneration der *Muscularis mucosae* niemals statthat (neuere Angaben hierüber bei Beitzke).

Habicht hat einen Fall veröffentlicht, in dem er aus der Lage des neuen Epithels auf eine Implantation von den überhängenden Geschwürsrändern schließen zu können glaubt.

Diese beiden Arbeiten veranlaßten mich zu einer Nachprüfung, die zum Teil zu einem abweichenden Ergebnis führte. Ich ging dabei von den Beobachtungen Löhleins an dysenterischen Ulcerationen aus, die aber — wie die Literatur über die Pathogenese der Ruhr überhaupt — unerörtert bleiben können.

Bei dem progressiven Charakter der Darmtuberkulose gehören Heilungen mit vollkommener Regeneration zu den Seltenheiten. In der Literatur habe ich die Beschreibung eines sicheren solchen Falles nicht gefunden. Die theoretische Möglichkeit besteht aber unbedingt und ist niemals bestritten worden. Häufiger ist die narbige Ausheilung, auf die hier nicht eingegangen werden soll. Fast immer findet man aber tuberkulöse Geschwüre, deren Grund stellenweise eine Bedeckung mit neuem Epithel aufweist, das meist schon makroskopisch sichtbar ist. In der vorliegenden Arbeit handelt es sich darum, die Herkunft dieses neugebildeten Epithels festzustellen. Mir haben 14 Geschwüre verschiedener Größe und Heilungstendenz aus Dünn- und Dickdarm vorgelegen¹⁾. Die Ulcerationen wurden an lückenlosen Serien untersucht. Abgesehen von einigen Spezialkernfärbungen zur Darstellung der Mitosen, wurden die Präparate ausschließlich mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Die einzelnen Geschwüre zeigten wohl verschiedene Stadien der Regeneration, auch eine verschieden starke Tendenz zur Heilung, die Art der Regeneration stimmte aber im Ileum wie im Kolon überein. Ich möchte mich daher an der Hand einiger Bilder auf die Beschreibung der Regenerationsvorgänge, wie sie sich aus den Serienschnitten ergeben haben, beschränken.

Die Tendenz zur Überhäutung von Granulationsflächen ist beim Darmepithel fast immer eine sehr große. Das zeigt sich schon in der außerordentlich starken Wucherung der Drüsenschläuche am Rande solcher Defekte, so daß der Eindruck erweckt wird, wie es auch von den oben genannten Autoren angegeben wird, daß man eine polypöse Wucherung der Gewebe vor sich hat. Diese drückt sich nicht allein in einer Vermehrung der Drüsenschläuche an sich aus, sondern auch in einer Verlagerung und Verästelung, ja man könnte geneigt sein von

¹⁾ Für die freundliche Überlassung besonders geeigneten Materials bin ich Herrn Dr. Reinhardt, Leipzig, Krankenhaus St. Georg, zu großem Dank verpflichtet.

einem infiltrierenden Wachstum zu sprechen. Sobald nämlich durch den tuberkulösen Prozeß die Muscularis mucosae, die gleichsam eine Schranke darstellt, zerstört ist, beginnt eine starke Vermehrung der Drüsenzellen von den Regenerationszentren der Krypten aus. Es dringen schlauchförmige Epithelwucherungen in die Tiefe, und zwar in der Richtung, in der die günstigsten Ernährungsbedingungen gegeben sind. Das Epithel der Drüsenschläuche wird dabei meistens mehr-



Abb. 1. Tiefertreten und Verästelung der Drüsenschläuche am Rande eines tuberkulösen Geschwürs.

zeitig, sie verästeln sich, so daß man im mikroskopischen Bild die abenteuerlichsten Formen zu Gesicht bekommt. Abb. 1 gibt die Stelle eines solchen Präparates wieder. Man sieht die vielfache Verästelung und die Lage der Schläuche weit unter der Muscularis mucosae. Wie die Abbildung zeigt, kann es dabei zu einer Drehung der Hauptachse der Schläuche um 180° kommen. Man sieht rechts unten einen Schlauch in einem Defekt des Granulationsgewebes liegen, dessen Boden fast direkt zum Lumen des Darms gerichtet ist. Der obere Rand, der nach der Darmwand zu gelegen ist, ist kelchartig über die Spaltfläche aus-

gebreitet. Das ist eine Eigenart dieses Epithels, die immer wieder beobachtet wurde und sich nur aus Serienschnitten, die auch die dritte Dimension vor Augen führen, erkennen läßt. Ist der obere Rand einer Krypte nicht durch benachbarte Schläuche begrenzt, so legt sich das Epithel kelchartig über das umgebende Gewebe. Dabei zeigt das Epithel dieser sich nach allen Seiten über den Rand hinaus ausbreitenden

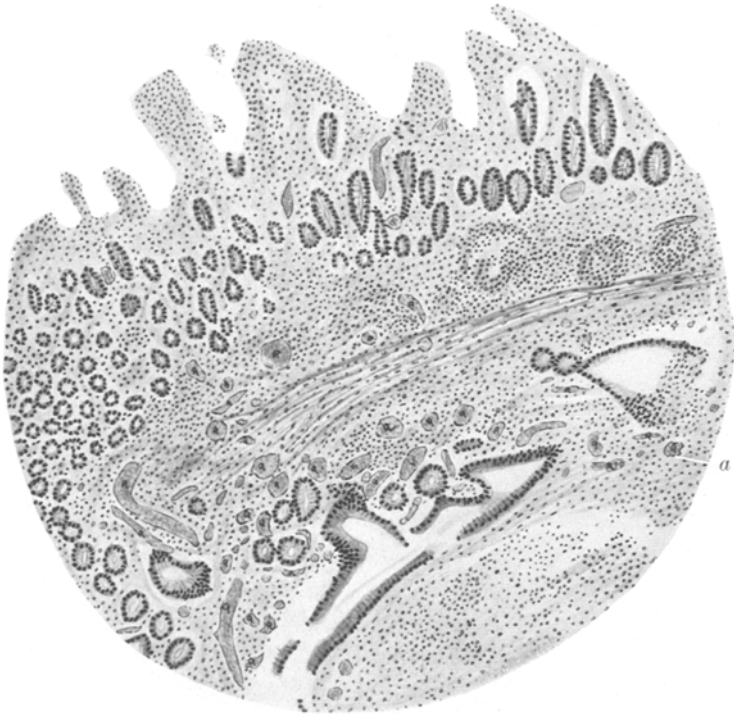


Abb. 2. Drüenschläuche sind am Rande eines tuberkulösen Geschwürs tief unter die Muscularis mucosae vorgedrungen. *a* = Blutgefäße.

Flächen die Tendenz, sich sofort in alle Furchen und Buchten einzusenken und von da aus kryptenartig wieder in die Tiefe zu wachsen und somit neue Drüenschläuche zu bilden.

Abb. 2 zeigt Drüenschläuche einer anderen Ulceration, die in einem besonders gefäßreichen Granulationsgewebe weit unter die Muscularis mucosae vom Geschwürsrande her vorgedrungen sind. In Abb. 3 schieben sie sich am Rand eines Tuberkels in die Tiefe und haben schon fast das Gewebe unter dem Knötchen erreicht.

Diese Bilder lassen doch wohl darauf schließen, daß, sobald eine Zerstörung des Gewebes durch tuberkulöse Prozesse eintritt, auch schon

die Wucherung des Drüsenepithels beginnt. Die Schläuche können dann so weit in die Tiefe des Gewebes vordringen, daß ihre tiefsten Stellen unter günstigen Bedingungen von der Zerstörung verschont bleiben. Die oberflächlichen Teile werden nekrotisch und werden mit dem Kot abgeschwemmt. Dann liegt aber nicht mehr ein einfacher Geschwürsgrund vor, sondern in dem restierenden Gewebe, sei es Granulationsgewebe oder Submucosa oder sogar Muskulatur, finden sich Reste des Drüsenepithels, die zu einer regeneratorschen Wucherung fähig sind. Die Präparate eines Geschwürs geben mir die Berechtigung auch die Muskulatur mit anzuführen, denn ich habe fast in der Mitte des Geschwürsgrundes Stellen gefunden, in denen Reste von Drüsen-schläuchen zwischen auseinandergedrängten Muskelfibrillen der Wandmuskulatur zu sehen waren.

So ist der Gang der Regeneration also nicht allein der, wie bisher angenommen wurde, daß zunächst das Geschwür sich bildet, und dann von den Seiten her das Epithel über die Ge-

schwürsfläche vorgeschoben wird. Ich glaube, man muß die Bilder so deuten, daß gleichzeitig während der Bildung des Geschwürs schon eine Wucherung der Drüsen-schläuche beginnt, die so tief treten können, daß sie vom Zerstörungsprozeß nicht mehr erreicht werden. Bei einem Stillstand der Destruktion bilden diese Reste Schleimhaut-inseln, die zu einer Überdeckung der ganzen Geschwürsfläche beitragen können. Sie sind um so mehr zur Regeneration geeignet, da es sich ja meist um die untersten Teile der Krypten handeln wird, in denen nach Schaper und Cohen, wie ich später noch genauer anführen werde, die Proliferationszentren gelegen sind.

Mit diesen Befunden wird schon die Ansicht von Amenomiya und Habicht unwahrscheinlich, die beide diese Schleimhautinseln auf Implantationen von Epithel von den überhängenden Rändern



Abb. 3. Drüsen-schläuche wuchern am Rande eines tbc. Knötchens in die Tiefe. a = tbc. Knötchen.

auf die Geschwürsfläche zurückführen wollen. Mir ist die Beweisführung von Habicht nicht verständlich, der schreibt: „Von dem Geschwürsrande abgelöste Epithelien implantierten sich auf den gegenüberliegenden Geschwürsgrund und bildeten den Ausgangspunkt der Behäutung des Grundes. Für die Annahme dieser Herkunft der Zylinderepithelien war ihre Lage maßgebend (gerade unter dem Geschwürsrand). Die Epithelien erschienen, wie an den Geschwürsgrund angeklebt und waren mit der Breitseite nach außen gerichtet mit dem spitzen Ende in entsprechende Vertiefungen des neuen Mutterbodens eingesenkt.“

Man findet sehr häufig solche Schleimhautinseln auch in der Mitte der Ulceration, die von den überhängenden Rändern gar nicht erreicht werden kann. Von einer „breiten Seite“ und einem „spitzen Ende“ habe ich mich nicht überzeugen können. Einen solchen höchst eigenartigen Befund, wie ihn hier Habicht beschreibt, habe ich nicht ein einziges Mal erhoben; ich kann den Zweifel an der Richtigkeit deshalb auch nicht unterdrücken. Auch ließ sich an zweifelhaften Stellen, die dicht unter dem Geschwürsrand gelegen waren, durch die Serienschritte stets der Ausgangspunkt der Überhäutung in einer ins Gewebe eingesenkten Krypte finden, von der in der oben beschriebenen Weise kelchartig das Epithel vorgeschoben wurde. Dabei muß ich erwähnen, daß sich nach Schaper und Cohen normalerweise im Dickdarm im unteren Drittel im Dünndarm dicht über dem Boden der Krypte eine Indifferenzzone findet, die für die Regeneration des physiologisch dauernd zugrunde gehenden Epithels Sorge zu tragen hat, da die differenzierten Zellen ihre Proliferationsfähigkeit verloren haben. Es werden also von diesen geschützt gelegenen Stellen aus immer neue Zellen nachgeschoben. Schaper und Cohen schreiben aber weiter: „Ob bei Lieberkühnschen Krypten die differenzierten Zellen wieder proliferationsfähig werden, ist meines Wissens nicht festgestellt . . . , ausgeschlossen ist bei dem niederen Differenzierungsgrad dieser epithelialen Elemente die Möglichkeit hierzu nicht . . . Die Indifferenzzone bleibt aber der Prädilektionsort.“ So ist schon bei der normalen Regeneration der Anhaltspunkt für das auffällige Wachstum der verlagerten Drüsen gegeben. Ich habe aber, wenn auch vereinzelt, Mitosen auch in den oberflächlichen Teilen gefunden. Auch spricht die Vielzeitigkeit des Epithels an diesen Stellen für eine lebhaftige Teilung. Man muß also wohl annehmen, daß unter pathologischen Verhältnissen das Epithel sich nicht gleich so vollständig differenziert, daß eine Vermehrung nicht mehr stattfinden kann. Oder aber differenzierte Zellen bilden sich zurück und erlangen ihre Proliferationsfähigkeit wieder. Immerhin kommt wohl in der Hauptsache die Indifferenzzone als Quelle der Zellenneubildung in Frage, und eine solche konnte fast

stets mit einer oberflächlichen Schleimhautinsel in Verbindung gebracht werden. Man kann dagegen einwenden, daß ein flächenhaft ausgebreitetes Darmepithel die Tendenz hat, sich in vorhandene Lücken und Spalten schlauchartig einzusenken. Es könne also zuerst eine Implantation stattgefunden haben, und die Krypten seien sekundär entstanden. Ich kann den Einwand nicht völlig zurückweisen, er erscheint mir aber äußerst unwahrscheinlich. Die Indifferenzonen in den erhaltenen Schläuchen sind meist bedeutend deutlicher zu sehen als in sekundären Einsenkungen. Daß sich solche Schleimhautinseln häufiger unter den überhängenden Geschwürsrändern finden als in der Mitte, ist wohl dadurch zu erklären, daß diese Stellen vor mechanischen Insulten mehr geschützt sind; sich also viel eher Reste alter Drüsenschläuche dort erhalten können, und dann auch eine bedeutend bessere Entwicklungsmöglichkeit für das junge Epithel infolge der geschützten Lage gegeben ist.

Amenomiya beschreibt in seinem zweiten Geschwür eine „bogenförmige Überbrückung des spitzwinkligen Raumes zwischen dem hohen Geschwürsrand und der Geschwürsfläche“. Derartige Bildungen habe ich nicht zu Gesicht bekommen.

Nachdem somit die Implantation als unwahrscheinlich zurückgewiesen werden muß, ist nach dem oben Gesagten der weitere Vorgang der Regeneration folgender: Die durch den tuberkulösen Prozeß abgestorbenen Teile werden abgeschwemmt, und es bleibt ein Geschwürsgrund zurück, in dem sich noch Reste der eingewucherten Drüsen befinden. Diese fangen an lebhaft zu wuchern und schieben hauptsächlich von ihrer Indifferenzzone aus kelchartig ein Epithel über die Geschwürsfläche. Jede Unebenheit, jeder Spalt des Granulationsgewebes wird zu einer Einsenkung ausgenutzt, so daß mit der Zeit immer neue Schläuche entstehen. Für diese Annahme gaben viele Präparate Anhaltspunkte, auch erklärt sich Amenomiya den weiteren Verlauf ähnlich.

Es ist nur noch auf einen Punkt näher einzugehen. Amenomiya schreibt an einer Stelle: „Zwischen den polypösen Gebilden und der Granulationsschicht gibt es keine Reste von Muscularis mucosae, so daß jene Gebilde nicht als Überreste unversehrt gebliebener Schleimhautinseln anzusehen sind, sondern als Neuschöpfungen angesprochen werden müssen.“ An anderer Stelle betont er nochmals: „Diese neugebildeten Epithelien — denn als solche müssen wir sie ansprechen, da sie ohne eine Abgrenzung durch eine Muscularis mucosae unmittelbar auf dem Granulationsgewebe der Submucosa aufsitzen — weisen . . . usf.“

Die Muscularis mucosae spielt für die „Neuschöpfung“ nach meinen Befunden gar keine Rolle, denn die Ernährung kann durch ein gefäßreiches Granulationsgewebe ebenso gut geliefert werden. Die Proliferation von Resten allerdings nicht normaler, sondern gewucherter Drüsen-

schläuche kann ohne Muscularis mucosae vor sich gehen. Amenomiya läßt für das „Vorfinden von Epithel und Drüsengebilden auf defekten Stellen“ nur „zwei Herkunftsmöglichkeiten zu: Entweder sind die sich vorfindenden Gebilde wirklich Neuschöpfungen, erzeugt durch größere Teilungsaktivität der in den Krypten befindlichen Proliferationszentren, oder es sind bei der Schädigung unverletzt gebliebene oder vom Defektrande auf die Defektstelle verschlagene Reste alter Darmoberflächenbildungen“. Die erste Möglichkeit muß unbedingt zugegeben werden, denn neben der oben beschriebenen Bildung der Schleimhautinseln kommt natürlich auch eine Überkleidung der Geschwürsfläche vom Rande her vor, indem durch stärkere Proliferation sich Epithel (zunächst platt, dann kubisch, später zylindrisch) von den alten Drüsenschläuchen vorschiebt. Dies geschieht aber immer wieder kelchartig von den Krypten ausgehend, wie das oben beschrieben wurde. Vom Defektrand auf die Defektstelle verschlagene Reste habe ich nicht gefunden. Dagegen geht von den Resten in die Tiefe gewucherter Drüsenschläuche eine Regeneration aus, die auf die erhalten gebliebenen Regenerationszentren und auch in geringem Grade auf eine Teilung der oberflächlichen Zellen zurückzuführen ist, und die grundsätzlich nichts anderes darstellt als die Regeneration „vom Rande her“, von der sie nur insofern verschieden ist, als eben das Tiefertreten schlauchförmiger Epithelformationen dabei die Wachstumszentren im Geschwürsgrunde liefert. Mir scheint dieser Verlagerung regenerationsfähiger Epithelformationen in die tieferen Wandschichten des Darmes bisher nicht die Bedeutung beigemessen worden zu sein, die ihr zukommt, und diese Überlegung veranlaßte mich zur kurzen Mitteilung meines Befundes.

Zum Schluß möchte ich noch bemerken, daß irgendwelche cystische Bildungen, wie sie bei der Heilung dysenterischer Geschwüre durch vermehrte Schleimsekretion zustande kommen, nicht gefunden habe. Ab und zu habe ich wohl vereinzelt kleine Cysten an den Rändern der Geschwüre angetroffen, die durch Verschuß eines gewucherten Drüsenschlauches entstanden waren. Diese Bilder haben aber mit der dysenterischen Cystenbildung keine Ähnlichkeit.

Literaturverzeichnis.

Amenomiya, Über die Regeneration des Darmepithels und der Lieberkühnschen Krypten an tuberkulösen Darmgeschwüren. Virchows Archiv **201**. — Habicht, Ein Fall von tuberkulösen Geschwüren des Darmes, Heilung derselben mit excedierenden Granulationen und Regeneration der Schleimhaut. Inaug.-Diss. Würzburg 1897. — Marchand, Wundheilung. — Schaper und Cohen, Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums. II. Arch. f. Entwicklungsmechanik. **19**. 1905.