

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. H. HAMPERL).

Über die „hellen“ Flimmerepithelzellen der menschlichen Uterusschleimhaut*.

Von

H. HAMPERL.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. Juni 1950.)

Das Vorkommen von Flimmerepithelien in den Drüsen des Fundusendometrium, besonders in seinen Wucherungen ist wohl bekannt. Wenn über diese Zellen kaum genauere Angaben vorliegen, so dürfte das auf die technischen Schwierigkeiten bei der Darstellung ihrer empfindlichen Strukturen zurückgehen. Ich habe nun Untersuchungen an Polypen und der hyperplastischen Schleimhaut des Uterusfundus angestellt, da gerade in diesen wuchernden Gewebe Aufschlüsse über Entstehen und eventuell Vergehen von Flimmerepithelien eher zu erwarten waren als an den mehr „stabilen“ Flimmerepithelien anderer Schleimhäute, in denen Zelluntergang und besonders Zellneubildung offenbar in viel langsameren Tempo ablaufen; außerdem liegen die Flimmerzellen in der Uterusschleimhaut vielfach einzeln in einem nicht flimmernden Cylinderepithel, so daß die Zellindividuen leicht abzutrennen und zu beobachten sind.

Die folgende Mitteilung wird sich also zunächst (1.) mit den Methoden der Darstellung der Flimmerepithelzellen, insbesondere ihres Flimmerapparates zu beschäftigen haben; die Anwendung dieser Methoden erlaubt uns Aussagen über die Beschaffenheit der voll ausgebildeten Flimmerepithelzelle (2.); weiter soll besprochen werden die Entwicklung des Flimmersaumes (3.), sowie Entstehen und Vergehen der Flimmerepithelzellen selbst (4.); schließlich (5.) wären noch die Beziehungen der Flimmerepithelzellen zu den „Hellen Zellen“ FEYRTERS zu erörtern.

1. Die histologische Darstellung der Flimmerepithelzellen.

Bei der üblichen Fixierung, Einbettung und Färbung kann man den Flimmersaum der Uterusepithelien manchmal mehr erraten als erkennen, weil die Härchen meist verklebt erscheinen, wie die nassen Haare eines Pelzes. Die feinen Einzelheiten, die — wie ich zu zeigen

* Auszugswise vorgetragen in der Sitzung der Marburger Ärztevereinigung vom 26. 6. 50.

hoffe — mit der Entstehung des Flimmersaumes zusammenhängen, bleiben unsichtbar. Als einfachstes und schonendstes Verfahren zur Darstellung aller Einzelheiten an den Flimmerepithelien hat sich mir die *Einschlußfärbung* nach FEYTER (1) bestens bewährt, bei der Gefrierschnitte formolfixierten Materials aus Wasser unmittelbar auf den Objektträger gebracht und in der Farblösung eingeschlossen werden. Dabei sind chemische und mechanische Manipulationen auf ein Mindestmaß eingeschränkt.

Das mit Weinstein angesäuerte *Thionin* färbt die Kerne in sehr klarer Weise bläulich und ruft je nach der Art des verwendeten Thionin eine mehr oder weniger starke metachromatische Färbung bestimmter Gewebsbestandteile hervor. So zeigt der apikale Pol der Uterusepithelien eine rötliche Metachromasie, die auch nach Alkoholbehandlung der Schnitte nachweisbar bleibt, also nicht auf die Anwesenheit von Lipoiden zurückgeht, sondern eher durch schleimige Substanzen bedingt ist. Metachromatisch gefärbt ist eine schmale Linie, die die gewöhnlichen Cylinderzellen gegen die Lichtung zu abschließt; manchmal erkennt man hier eine feine cuticulare Streifung, die auch noch an den zapfenförmig sich abschnürenden Protoplasmateilen nachweisbar ist, wenn die Zelle sich in apokriner Sekretion befindet. Durch den geänderten Verlauf der Streifung in einem solchen Zapfen bekommen diese Protoplasmafortsätze eine gewisse Ähnlichkeit mit Tannenzapfen (siehe Abb. 4, A). Abgesehen von dem apikalen Zellsaum färbt sich auch noch in wechselnder Dicke eine die Zelloberfläche bedeckende Schicht metachromatisch rot. In ihr stecken die Flimmerhaare, die man also nur dort richtig erkennt, wo ihre Spitzen aus dieser Masse herausragen. (Wahrscheinlich geht die Tatsache, daß die Flimmerhaare im gewöhnlichen Paraffinschnitt so leicht verkleben, auf Ausfällung und Schrumpfung dieser Masse zurück.) Will man die Flimmerhaare in ihrer ganzen Ausdehnung sehen, so muß man also die Metachromasie der Masse, in der sie eingeschlossen sind, zurückdrängen. Das geschieht z. B. durch Verwendung einer abgekühlten Thioninlösung oder Färbung im Eisschrank. So erzielt man Schnitte, die fast oder überhaupt keine Metachromasie zeigen und an denen doch die Kerne deutlich, das Protoplasma schwächer blau, die Flimmerhaare aber ungefärbt in voller Länge erkennbar sind.

Um die Flimmerhaare selbst zur farberischen Darstellung zu bringen, habe ich verschiedene Protoplasmafarbstoffe im Einschlußverfahren versucht. Am besten geeignet hat sich dabei das *Ponceau de Xyliidine* erwiesen. Die Schnitte erscheinen bei dieser Färbung fast kontrastlos rot gefärbt; bei starker Vergrößerung sind aber gerade die Flimmerhaare mit außerordentlicher Deutlichkeit überall zu erkennen. Ich habe mehrfach versucht, Schnitte, die mit Kernfarbstoffen vorgefärbt waren, mit Xylidin nach der Einschlußmethode nachzufärben. Die Flimmerhaare

waren aber fast durchwegs schlecht oder überhaupt nicht mehr nachweisbar. Offenbar sind sie so empfindlich, daß sie die aufeinanderfolgenden Manipulationen mit dem Schnitt nicht aushalten.

Gute Bilder erzielt man auch bei der Einschlußfärbung mit *Kern-echtrot*, das gegenüber dem Xylinid den Vorteil hat, die Kerne klar darzustellen, so daß die Orientierung im Gewebe leicht fällt. Außerdem erkennt man auch die mit der Entstehung der Flimmerhaare zusammenhängenden Strukturen im Zelleib sehr deutlich.

Die Einschlußfärbung, so einfach der Vorgang an sich ist, hat natürlich auch ihre Tücken. Zum wirklichen Genuß der Färbung gelangt man erst dann, wenn man dünne Schnitte verwendet und die Metachromasie des Thionins richtig abstimmt. Im allgemeinen kann man sie verstärken durch Warmhalten der Lösung und durch Kälte unterdrücken. Auch der Einschluß und die Umrahmung des Präparates erfordert gewisse Geschicklichkeit, damit sich die Schnitte über längere Zeit halten, wie das für Vergleiche erforderlich ist. Trotzdem blassen sie manchmal in einigen Wochen hinsichtlich ihrer Metachromasie merklich ab.

2. Die ausgebildete Flimmerepithelzelle.

Zwischen den schmalen Cylinderepithelien sind in wechselnder Menge Zellen mit Flimmerhaaren eingestreut. Manchmal handelt es sich um einzelstehende Elemente (Abb. 1¹), manchmal liegen die Zellen zu 2 (Abb. 2) oder 3 oder in kleinen Gruppen beisammen, manchmal kleiden sie fast die ganze Innenfläche eines Drüsenraumes aus. Die Flimmerhaare stehen wie Borsten von der Zelloberfläche ab und enden in der Zelle in einer Reihe stark lichtbrechender Basalknötchen. An glücklich getroffenen Zellen dünner Schnitte erkennt man, daß der Zelleib solcher Flimmerepithelien umfangreicher und heller ist als der der benachbarten Cylinderzellen. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir diese Helligkeit des Zelleibes darauf zurückführen, daß das Protoplasma nur wenig färbbare Eiweißstoffe, dafür aber reichlich Wasser enthält. In diesem *starken Wassergehalt* möchte ich auch den Grund sehen, warum sich die Zellen so schlecht im eingebetteten, d. h. mit wasserentziehenden Mitteln behandelten Material darstellen lassen, während sie bei der ausschließlich im wäßrigen Medium sich abspielenden Einschlußfärbung gut erhalten bleiben. Aber auch bei Anwendung dieser schonenden Methoden reißen oft genug die Zelleiber im Schnitt aus, so daß an Stelle der Zelle bzw. des Zell-Leibes nur eine entsprechende Lücke im Epithelverband zurückbleibt.

¹ Alle Abbildungen, mit Ausnahme der Abb. 11 und 12, entstammen operativ gewonnenen, frisch in Formol fixierten Korpuspolypen. Die Gefrierschnitte wurden mit verschiedenen, jeweils bei den einzelnen Abbildungen genannten Farbstoffen in Einschlußverfahren gefärbt. Alle Mikrophotographien sind mit derselben Immersionsvergrößerung aufgenommen (Vergrößerung etwa 1600fach).

Einzelne liegende Zellen, die man von der Basis bis zur Lichtung überblicken kann, zeigen eine ausgesprochen bauchige *Gestalt*, d. h. Basis und apikales Ende sind schmäler, während die Zellmitte am breitesten erscheint. Daher kommt es, daß in Schnitten meist der umfanglichste,

bauchige Mittelteil der Zellen getroffen ist, während die schmäleren Fortsätze des Zelleibes zur Lichtung und zur Basis weniger in Erscheinung treten. Nur selten gelingt es, eine so in der Längsachse getroffene Zelle zu finden, daß man sie durch die ganze Dicke des Epithels verfolgen kann. Für die Zwecke der mikrographischen Abbildung wurden natürlich gerade solche Zellen ausgesucht. Liegen 2 oder mehr derartige Zellen nebenein-

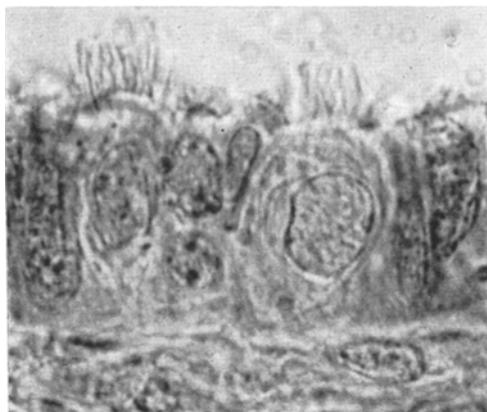


Abb. 1. Färbung mit nicht metachromasierendem Thionin. Zwei helle Flimmerepithelzellen zwischen Cylinderzellen.

ander, so verläuft ihre gegenseitige Berührungsfläche fast geradlinig, da sich offenbar hier der Druck beider Zellen die Waage hält. Nur

dort, wo sie an die gewöhnlichen Cylinderzellen anstoßen, ist die bauchige Begrenzung deutlich (Abb. 2). Die benachbarten Cylinderzellen zeigen dementsprechend deutliche Verdrängungsscheinungen, so daß man annehmen kann, daß der Zelleib, infolge seines Wassergehaltes, einen erhöhten Turgor gegenüber den angrenzenden Zellen besitzt.

In dem bauchigen Teil der Zelle liegt auch der *Kern*, der sich durch seine rundliche Form, Größe und

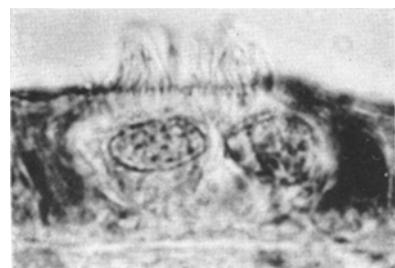


Abb. 2. Färbung mit nicht metachromasierendem Thionin. Zwei nebeneinanderliegende helle Flimmerepithelzellen haben die benachbarten Cylinderzellen zur Seite gedrängt.

Chromatinarmut deutlich von dem chromatinreicherem, stäbchenförmigen Kern benachbarter Cylinderzellen unterscheidet. Flachschnitte durch solche Stellen zeigen den Größenunterschied der Kerne sehr eindrucksvoll. Zwischen zahlreichen, kleinen, rundlichen Kernen, die Querschnitte von stäbchenförmigen Kernen der Cylinderzellen entsprechen, sind die doppelt oder dreifach so großen, kugelrunden Kernquerschnitte der Flimmerepithelien eingestreut.

Wenn die Flimmerepithelzellen auf längere Strecken hin eine Lichtung auskleiden, sind die hier geschilderten Eigentümlichkeiten ihres Kernes, ihres Protoplasmas und ihrer Gestalt nicht mehr so deutlich: Der Kern ist zwar immer noch größer als der der Cylinderepithelzellen, neigt aber zu einer mehr ovalen Form, erscheint etwas kleiner und dementsprechend chromatinreicher; auch das Protoplasma ist dichter und nicht mehr so hell; die Gestalt der Zellen zylindrisch. Es hat also den Anschein, als würden nur die in Entwicklung begriffenen Flimmerepithelzellen durch einen größeren Wassergehalt ausgezeichnet sein.

3. Entstehung des Flimmersaumes.

Die Entstehung des Flimmersaumes wird seit v. LENHOSSEK und HENNEGUY allgemein in engen Zusammenhang gebracht mit den Zentralkörperchen. BENDA beschrieb als erster eine starke Vermehrung der Zentralkörperchen, die sich auf einem Haufen zwischen Zellkern und Zelloberfläche ansammeln. Dieser „Zentralkörperchenballen“ rücke gegen die Oberfläche zu, wobei die einzelnen Körperchen sich entlang der Zelloberfläche ausbreiten und durch einseitige Verlängerung die Härchen aus sich hervorziehen lassen, ähnlich wie der Schwanz der Spermatozoen aus den Zentralkörperchen entsteht (IKEDA, WALTER, KINDRED, JORDAN und HELVESTINE). An Hand meiner Präparate komme ich zu einer grundsätzlich anderen Vorstellung über die Entwicklung der Flimmerhaare.

Ich gehe aus von einer hellen, bauchigen Zelle mit einem großen, rundlichen, chromatinarmen Kern (s. Abb. 3), einer Zelle also, die alle Kennzeichen der Flimmerepithelien zeigt bis auf das Fehlen der Flimmerhaare. Auch reicht diese Zelle nicht bis an die Oberfläche, sondern drängt nur die anliegenden Cylinderzellen zurück, wie an ihren etwas eingedellten Kernen zu erkennen ist. Zwischen dem basalen Kern und dem der Lichtung am nächsten gelegenen, nur durch eine dünne Protoplasmalage von ihr getrennten apikalen Zellteil findet sich nun ein eigentümliches Gebilde, das bei Thionin-Einschlußfärbung eine sehr deutliche rote Metachromasie aufweist. Sie ist auch nach Alkoholbehandlung der Schnitte nachweisbar, geht also nicht auf Lipoideinlagerung zurück. Es dürfte sich viel eher um einen schleimigen Stoff handeln, der zwar mit Thionin, nicht aber mit Mucicarmin darstellbar ist. Dieses Gebilde lässt nun eine feinstreifige Beschaffenheit erkennen,

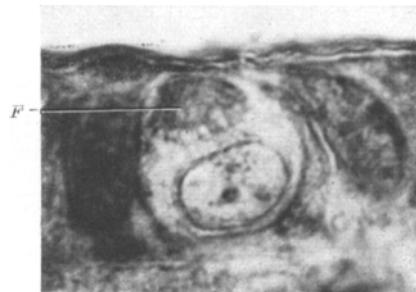


Abb. 3. Färbung mit mäßig metachromatisierendem Thionin. Flimmerblase (F) noch geschlossen, aber fast bis an die Zelloberfläche reichend. An ihrer zum Kern zu liegenden Umgrenzung sind Basalknötzchen erkennbar.

so als ob sich viele Fäden gegen ein Zentrum zusammenneigen würden. An der dem Kern zunächst gelegenen Seite sieht man solche Fäden, die in feinsten, stärker lichtbrechenden Knötchen endigen. Man wird geneigt sein, diesen Zelleinschluß am ehesten als veränderte Sphäre zu deuten. Dafür spricht auch die Metachromasie. Konnte ich doch feststellen, daß die abnorm großen Sphären, welche man an den Epitheloidzellen tuberkulösen Granulationsgewebes insbesondere bei der Boeck-

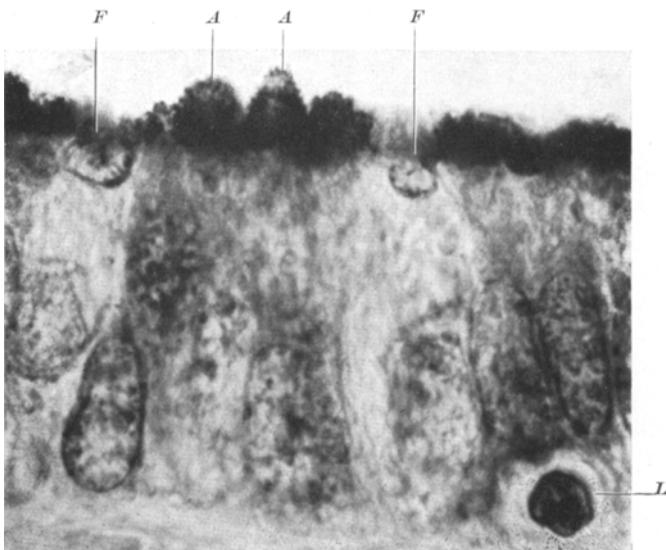


Abb. 4. Färbung mit stark metachromasierendem Thionin. Oberflächensaum der Cylinderepithelien stark rot gefärbt. Cuticularsaum der apokrinen Zellfortsätze (A) streifig-körnig („Tannenzapfen“). Zwei sich an der Oberfläche öffnende Flimmerblasen (F) zeigen nur am Blasenboden einen stark metachromasierenden Saum. An der Basis ein eingewandter Lymphocyt (L) mit hellem Protoplasma.

schen Krankheit findet (HAMPERL), sich ebenfalls, allerdings nicht so stark mit Thionin (bei Einschlußfärbung), metachromatisch rot färben. Auch hier handelt es sich offenbar um eine schleimige Substanz, wie die Blaufärbung bei *Masson*-Trichromfärbung und eine eben angedeutete Rotfärbung mit Mucicarmin zeigt. Dieses rundliche, durch seine metachromatische Rotfärbung ausgezeichnete Gebiet in den Uterusepithelzellen, sehe ich an anderen Schnitten ganz an die Oberfläche gerückt, mit ihr in Verbindung und sich gewissermaßen an der Oberfläche öffnen (s. Abb. 4, F). An Schnitten, die mit stark metachromasierendem Thionin eingeschlossen wurden, hat man den Eindruck etwa einer Becherzelle (s. Abb. 4, F), deren Schleim bis auf einen geringen Rest entleert ist, so daß nur ein schmaler, den Boden des fast kugeligen oder halbkugeligen „Bechers“ erfüllender Saum zurückbleibt. Aber schon in solchen Schnitten sieht man wieder die fädigen, gegen das

Zentrum der nunmehr nach oben zu offenen Hohlkugel konvergierenden Strukturen mit Basalknötchen. Die Masse des stark metachromatisierenden Stoffes verdeckt uns aber weitere, feinere Einzelheiten. Betrachtet man nunmehr Präparate, deren Metachromasie ausgebleicht ist oder die mit nicht metachromatisierenden Thionin, Xylin oder Kernechtrot gefärbt sind, so wird ein Saum von Basalknötchen deutlich, von denen unzweifelhafte Flimmerhaare entspringen (s. Abb. 5). Sie ragen wie ein Büschel konvergierender Halme durch die Öffnung der Kugel bzw. Halbkugel gegen die Lichtung vor.

Hält man diese Bilder zusammen, so kommt man zwangsläufig zu folgender Vorstellung: In einem besonderen, offenbar der Centrosphäre entsprechenden runden Zellgebiet bilden sich die Flimmerhaare derart, daß sie vom Rand einer mit schleimiger Masse erfüllten Hohlkugel ausgehen und in der Lichtung der Hohlkugel sich überkreuzen. Diese „Flimmerblase“ rückt gegen die Oberfläche vor und bricht schließlich auf; dabei werden die fertigen Flimmerhaare an der Oberfläche frei. Es ist leicht vorstellbar, daß mit dem weiteren Höherrücken des „Bodens“ der Halbkugel (s. Abb. 12c u. f) infolge des Turgordruckes der Zelle schließlich aus der konkaven Einbuchtung der Zelloberfläche eine ebene Fläche wird und so schließlich die fertige Flimmerepithelzelle vor uns liegt.

Diese Darstellung der Entstehung von Flimmerhaaren unterscheidet sich in einem Punkt grundsätzlich von der oben erwähnten. Während nach BENDA und den übrigen Verfassern die Flimmerhaare aus den an die Oberfläche rückenden, vermehrten Zentralkörperchen aus der Zelle herauswachsen, entstehen sie nach meiner Darstellung in der Zelle selbst, sind also bereits fertig gebildet, wenn die Flimmerblase die Zelloberfläche erreicht und brauchen sich nurmehr nach Öffnung der Blase zu entfalten. Ich habe im Schrifttum nur eine Darstellung gefunden, die dieser Auffassung entspricht. v. MHALIK hat offenbar dieselben Vorgänge am Tubenepithel des Kaninchens und des Menschen gesehen und abgebildet. Es gelang ihm überdies, die Entstehung der Flimmerblase aus sich teilenden Centrosomen zu beobachten, welche an dem Rand der Centrosphäre rücken und gegen die Mitte die strahlenartig konvergierenden Flimmerhaare bilden. Bei Infusorien hat LUCAS einen ganz analogen Vorgang beobachtet. Auch KOLMER und sein Schüler LUBAN haben offenbar dieselben Bilder gesehen, sie aber anders gedeutet.

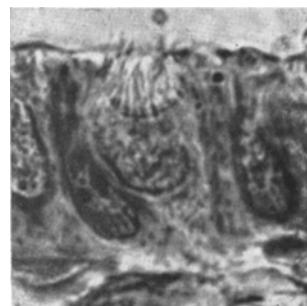


Abb. 5. Färbung mit Kernechtrot. Eben sich an der Oberfläche öffnende Flimmerblase. Durch die Öffnung ragen die Flimmerhaare an die Oberfläche heraus.

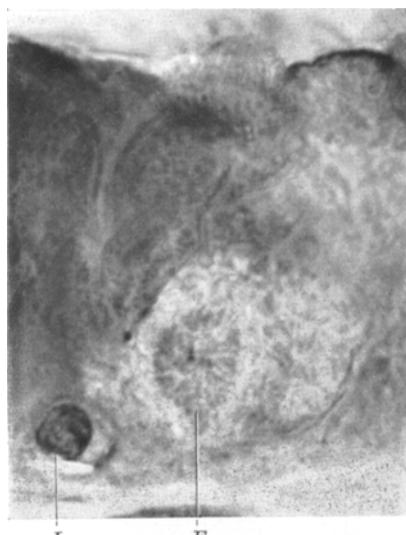
Sie nahmen nämlich an, daß der ganze Vorgang sozusagen in umgekehrter Richtung ablaufe, daß sich nämlich die Flimmerblase durch eine Einstülpung der flimmernden Zelloberfläche bilde und so die Flimmerhaare zu einer Blase abgeschlossen in die Zelle hinein verlagert würden. Das Schicksal dieser Flimmerblase bleibt nach ihnen unklar. Offenbar erschien KOLMER die von BENDA inaugurierte Entstehung der Flimmerhaare aus Zentralkörperchenballen so sicher, daß er sich

gezwungen fühlte, die Bildung von Flimmerblasen als regressiven Vorgang zu deuten.

Ich vermag derzeit nicht sicher zu sagen, ob die Entwicklung der Flimmerhaare im Organismus überhaupt nicht vielleicht doch nach zwei grundsätzlich verschiedenen Arten vor sich geht: Über den Weg von Zentralkörperchenballen an der Zelloberfläche und über den Weg von Flimmerblasen im Zellinneren. Ich möchte aber doch eher annehmen, daß die Flimmerhaare *überall in derselben Weise, nämlich über Flimmerblasen entstehen*. Jedenfalls habe ich — ohne darüber systematische Untersuchungen anzustellen wie am Uterusepithel — auch in der Tube (s. Abb. 6) und in der Schleimhaut des Respirationstraktes Flimmerblasen in ein-

Abb. 6. Tubenepithel. Färbung mit schwach metachromasierendem Thionin. In einer an der Basis gelegenen Zelle eine Flimmerblase (F) mit deutlich erkennbaren, zusammengeballten Flimmerhaaren. Der Zellkern nicht am Schnitt getroffen. Bei L ein eingewandter Lymphocyt mit hellem Protoplasmasaum.

zelnen Zellen nachweisen können. möglich, daß der Unterschied in beiden Auffassungen sich sehr einfach durch die angewendete Untersuchungsmethode erklärt. Die Vertreter der Entwicklung aus Zentralkörperchenballen haben nämlich ihre Untersuchungen vorwiegend am eingebetteten Material von Nebenhoden und Tuben angestellt, meine Untersuchungen beziehen sich auf das gewucherte Uterusepithel und bedienten sich der Einschlußfärbung. Da, wie früher erwähnt, die Flimmerblasen sehr empfindliche Gebilde und die Flimmerzellen selbst in diesem Zeitpunkt ihrer Entwicklung sehr wasserreich sind, wäre es durchaus denkbar, daß z. B. die von BENDA und IKEDA angewendete Fixierung mit dem wasserentziehenden 96%igen Alkohol zu einer so starken Schrumpfung jener Gebilde geführt hat, daß schließlich nur ein Körnchenhaufen in der Zelle nachweisbar war.



4. Entstehen und Vergehen der Flimmerepithelzellen.

Durch den Nachweis von Flimmerblasen in den Zellen des Uterus-epithels sind wir nun in der Lage versetzt, eine sich entwickelnde Flimmerzelle eindeutig zu erkennen und können an Hand dieses Wegweisers sozusagen die Entstehung dieser Zellart bis an die Quelle zurückverfolgen. Dabei treffen wir auf Zellen, die noch weiter von der Oberfläche abgerückt sind als die Zelle der Abb. 3, ja schließlich auf Zellen, die fast ganz an der Basis des Epithels gelegen sind (s. Abb. 7). Auch sie besitzen schon eine recht deutlich ausgebildete metachromatisch färbbare Flimmerblase, die eine Zusammensetzung wie aus wirr durcheinanderlaufenden Haaren zeigt und so an ein durch einen zentralen Magneten zusammengehaltenes Büschel von Nadeln erinnert. Freilich ist dieses Bild nur bei richtig abgestufter Metachromasie oder besser noch bei Einschlußfärbung mit Kernechtrot zu sehen. Wurde die Metachromasie zu weit getrieben, dann überdeckt sie jede feinere Struktur der Flimmerblase und wir sehen nur eine stark rot gefärbte, so gut wie homogene Kugel (Abb. 8). Gleich bleibt auch die auffallend helle Beschaffenheit des Zelleibes, der die anliegenden Cylinderzellen zur Seite gedrängt hat. Zum Unterschied von den bisher beschriebenen Bildern fällt aber an solchen Zellen auf, daß der Zellkern zwar auch recht chromatinarm ist, jedoch nicht immer die runde Form der senkrecht zur Oberfläche eingestellten, bauchigen Zellen aufweist. Er erscheint vielmehr durch die Flimmerblase wie seitlich eingedellt (s. Abb. 7); die Längsachse der Zelle ist eher parallel zur Oberfläche bzw. Basalmembran eingestellt. Schließlich treffen wir auf Zellen, in denen die Flimmerblase unterhalb des Zellkernes, d. h. zwischen ihm und der Basalmembran gelegen ist (s. Abb. 8). Solche der Basalmembran aufsitzende Zellen liegen zumeist einzeln, aber oft genug habe ich sie zu kleinen und größeren Gruppen vereinigt gefunden, sozusagen zu einer Art Brutkapsel zusammengeballt.

Auf Grund aller dieser Befunde komme ich zu dem Schluß, daß die künftige Flimmerepithelzelle zunächst an der Basalmembran gelegen ist, sich aber weiterhin gegen die Lichtung zu streckt, wobei also die Zellachse aus einer parallelen in eine senkrechte Richtung zur Oberfläche übergeht. Gleichzeitig wandert die Flimmerblase aus ihrer Lage

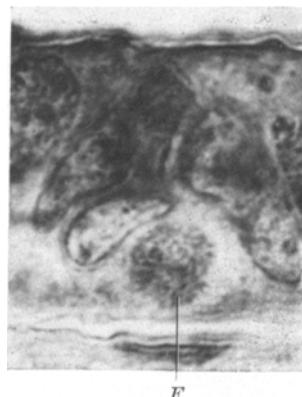


Abb. 7. Färbung mit mäßig metachromasierendem Thionin. In einer an der Basis gelegenen Zelle eine Flimmerblase (F') mit erkennbaren, zusammengeballten Härchen. Der chromatinarme Kern von ihr seitlich eingedellt.

unterhalb des Kernes an ihm vorbei zum apikalen Zellende gegen die Zelloberfläche zu, an der sie sich unter Entfaltung der Flimmerhaare öffnet.

Dafür, daß sich der Vorgang in der geschilderten Weise abspielt, spricht auch folgender Umstand: Eine Flimmerblase hat sich nie in Zellen nachweisen lassen, die bereits einen Flimmersaum tragen, sondern nur in solchen, die noch nicht an die Lichtung heranreichen. Frei-

lich ist sie nicht allen, nicht an die Lichtung reichenden und eventuell an der Basis liegenden Zellen zu finden, mögen diese auch sonst unserer Beschreibung hinsichtlich Protoplasma und Kernbeschaffenheit vollkommen entsprechen. Entweder besitzen diese Zellen noch keine Flimmerblase, wären also als noch frühere Entwicklungsstadien anzusehen oder, was mir wahrscheinlicher vorkommt, Flimmerblase und Zellkern sind auf verschiedenen Schnitten zu finden. Bei dem Umfang der Zellen wäre eine solche künstliche Trennung der beiden Zellbestandteile keineswegs verwunderlich. Finden wir doch oft genug nicht blos Zellen mit dem typischen Kern ohne Flimmerblase, sondern auch Zellen mit Flimmerblase ohne Kern. Ich mußte oft lange suchen bis ich glücklich getroffene Zellen fand, die beide

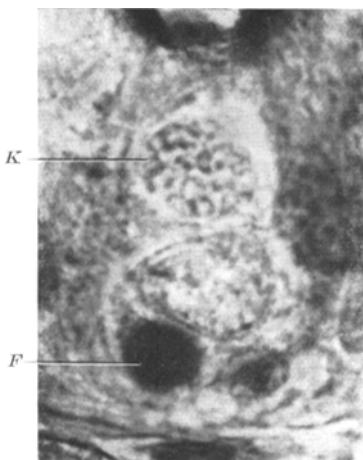


Abb. 8. Färbung mit stark metachromasierendem Thionin. An der Basis gelegene Zelle mit strukturlos rot gefärbter Flimmerblase (F) basal vom Kern. Darüber eine zweite helle Zelle, deren Kern (K) sich in der Prophase befindet.

Gebilde, Kern und Flimmerblase, gleichzeitig zeigten. Mit der Größe der Flimmerblase und der Schnittführung hängen sicherlich — wenigstens zum Teil — ihre an den Präparaten feststellbaren Größenunterschiede zusammen. Man kann sich zwar vorstellen, daß durch ein Abkappen die Größe der Blase künstlich verringert wird, nicht aber daß ihr Durchmesser vergrößert würde. Der an den Bildern sichtbare Umfang entspricht also der Maximalgröße. Über die Minimalgröße läßt sich schwer eine sichere Aussage machen.

An unserem Material lassen sich aber nicht blos Befunde bezüglich des Werdens der Flimmerepithelien erheben, man trifft auch auf Bilder, die nur als Abstoßung des kennzeichnenden Flimmerapparates gedeutet werden können. Gelegentlich nehmen nämlich die Flimmerepithelzellen an der apokrinen (Kuppel-) Sekretion teil, die an den nicht flimmernden Cylinderzellen so häufig zu sehen ist. Die apikale Zelloberfläche buchtet sich dann halbkugelig vor (s. Abb. 9), wodurch die Flimmerhaare,

welche noch immer an ihr haften, ihren parallelen Verlauf verlieren und ähnlich wie die Strahlen einer aufgehenden Sonne auseinanderstreben. Geht die Ausstülpung des Zellfortsatzes bis zu seiner Abschnürung weiter (Abb. 10), so entsteht schließlich eine, an einem dünnen Stiel mit der Zelle zusammenhängende Kugel, von der die Flimmerhaare nach allen Seiten radiär abstehen (Abb. 11). Nur an einzelnen Stellen sieht man den Zerfall solcher allseitig mit Flimmerhaaren besetzter Kugeln, wobei dann schließlich nur ungeregelt auf einem lockeren

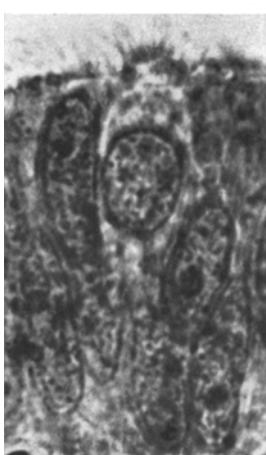


Abb. 9. Färbung mit Kernechtrot. Apokrine Vorwölbung der Oberfläche einer Flimmerepithelzelle. Die Flimmerhaare auseinanderstrebend.

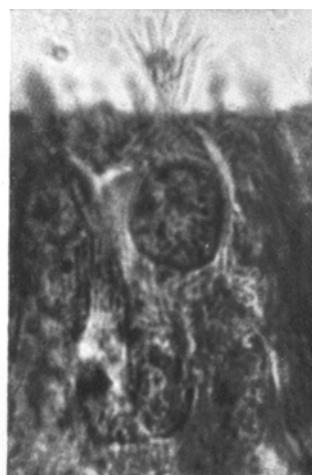


Abb. 10. Färbung mit Kernechtrot. Apokrine Abschnürung des Flimmersaumes in Form einer Kugel.

Haufen beieinanderliegend Flimmerhaare sichtbar sind, an denen man noch deutlich ein knotiges Ende erkennt. Man wird wohl annehmen müssen, daß nach Abstoßung ihres apikalen, mit Flimmerhaaren besetzten Endes eine Zelle mit glatter Oberfläche zurückbleibt, die sich dann nur noch durch Gestalt, helle Protoplasmabeschaffenheit und Kernform von den benachbarten Cylinderepithelien unterscheidet. Die beschriebene Abstoßung des Flimmersaumes trifft man zwar regelmäßig, aber doch nicht sehr häufig an. Es handelt sich also um einen Vorgang der zwar auftreten kann, aber keineswegs gesetzmäßig an den Flimmerepithelzellen auftreten muß. Die meisten der einmal gebildeten Flimmerzellen bleiben wohl als solche lange Zeit erhalten.

An Hand von mikroskopisch belegten Befunden haben wir nunmehr einen gewissen Zeitabschnitt aus dem Leben der Flimmerepithelzelle kennengelernt, der vom Auftreten der Flimmerblase in einer basal liegenden Zelle bis zur Abstoßung des Flimmersaumes führt. Die nach den Abbildungen angefertigten, halbschematischen Zeichnungen mögen

dies noch einmal plastisch vor Augen führen (s. Abb. 12). Für die Zeit vor und nach dieser Zeitspanne können wir uns nicht auf Befunde stützen, sondern nur auf Vermutungen.

Man muß wohl annehmen, daß die künftige Flimmerepithelzelle, die an der Basalmembran infolge ihrer gestaltlichen Besonderheiten erkennbar wird, durch Teilung und Differenzierung aus den gewöhnlichen Cylinderzellen hervorgeht; auch eine mitotische Teilung, entweder in Bildung begriffener oder vielleicht sogar ausgebildeter Flimmerepithelzellen ist denkbar. Ich habe jedenfalls in Zellen die bis zur Lichtung reichten und sich durch ihr helles Protoplasma auszeichneten typische, große, runde Zellkerne im Stadium der Prophase beobachten können (s. Abb. 8). Die aus der Teilung hervorgehende, mehr gegen die Basis zu gelegene Tochterzelle mag dann mit der Ausbildung ihres Flimmerapparates in den oben geschilderten Cyclus eintreten.

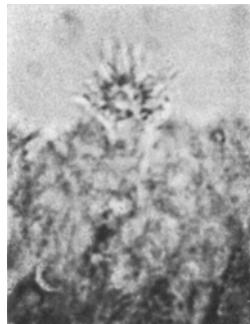


Abb.11. Färbung mit nicht metachromasierendem Thionin. Fast ganz abgestoßener, zu einer Kugel abgeschnürter Flimmersaum.

Ebenso wie die allererste Entstehung bleibt auch das weitere Schicksal der Flimmerepithelzelle, wenn sie den Flimmersaum in der oben beschriebenen Weise einmal abgestoßen hat, im Dunkeln. Ich habe keinen Anhaltspunkt dafür gefunden, daß sich in den Zellen die einmal die Lichtung erreicht haben, der geschilderte Vorgang der Entstehung der Flimmerhaare

über eine Flimmerblase wiederholt. Freilich wollen BENDA und IKEDA Zellen gesehen haben, in denen eine Neubildung des Flimmerapparates in Form der Zentralkörperchenballen in Gang ist und zwar zu einem Zeitpunkt, in dem noch der alte Flimmersaum die Zelloberfläche bedeckt (!).

Nach Abstoßung ihres Flimmersaumes mag die Zelle noch eine Zeitlang an ihrem großen Kern und hellen Protoplasma erkennbar bleiben. Ich möchte es aber für sehr wahrscheinlich halten, daß sie unter Wasserverlust ihres Protoplasmas und Umformung ihres Kernes mehr und mehr den gewöhnlichen Cylinderzellen ähnlich oder überhaupt nicht mehr von ihnen unterscheidbar wird.

5. Flimmerepithelzellen und helle Zellen.

In den vorhergehenden Abschnitten wurde wiederholt darauf hingewiesen, daß die Flimmerepithelzellen in allen Stadien ihrer mikroskopisch verfolgbaren Entwicklung durch einen hellen Zelleib ausgezeichnet sind. Auch anderen Untersuchern ist diese Tatsache aufgefallen (v. MHALIK, WALTER). Wir müssen uns deshalb die Frage

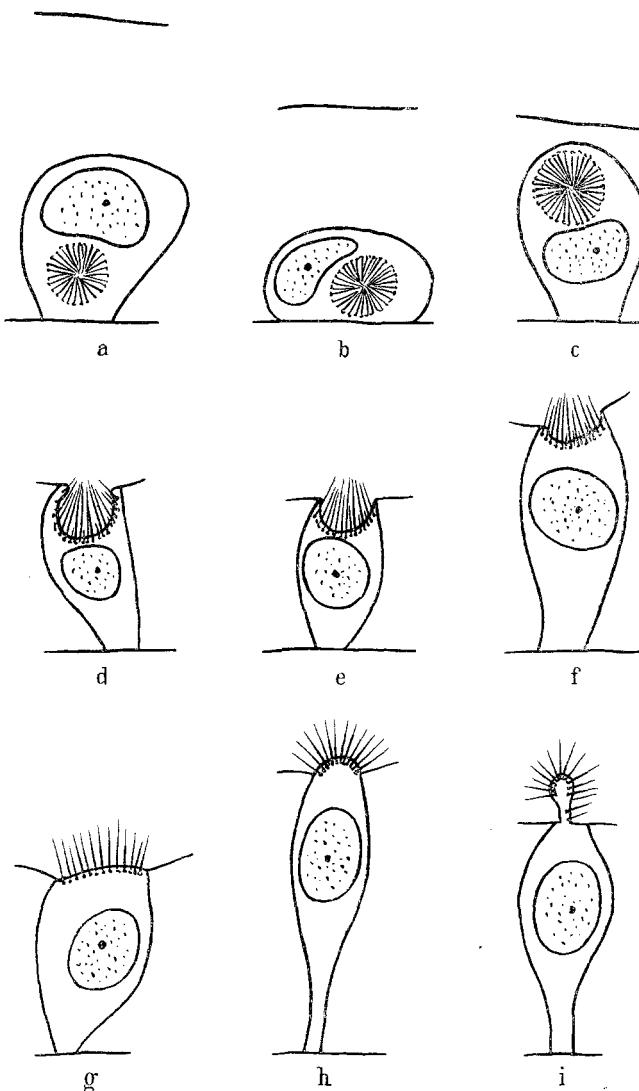


Abb. 12 a-i. Der Lebenslauf der Flimmerepithelien. Nach Mikrophotogrammen angefertigte Umrisszeichnungen, geringfügig ergänzt nach den Originalpräparaten, da die Photographie nur eine Ebene zur Darstellung bringt. a-c Erste Entstehung der Flimmerepithelzellen an der Basis des Epithels; Wanderung der Flimmerblase gegen die Lichtung zu: a s. Abb. 8; b s. Abb. 7; c s. Abb. 3; d-f Eröffnung der Flimmerblase und Entfaltung des Flimmersaumes an der Zelloberfläche: d s. Abb. 5; g-i Apokrine Abschnürung des Flimmersaumes an der Zelloberfläche: g s. Abb. 1; h s. Abb. 9; i s. Abb. 10.

vorlegen, wie sich die Flimmerepithelzellen zu den von FEYRTER (2, 3, 4) beschriebenen hellen Zellen der Uterusschleimhaut verhalten, denen GIESEMANN eine eingehende Untersuchung gewidmet hat; auch haben

ja erst jüngst FEYRTER und FROEWIS das reichlichere Vorkommen solcher hellen Zellen in der hyperplastischen Uterusschleimhaut betont.

Das Problem wird eigentlich durch die Beantwortung zweier Fragen erschöpft:

1. Sind alle Flimmerepithelzellen in der gewucherten Uterusschleimhaut helle Zellen?

2. Sind alle hellen Zellen der gewucherten Uterusschleimhaut Flimmerepithelien?

Die erste der beiden Fragen ist hinsichtlich der in Entwicklung begriffenen Flimmerepithelzellen durchaus zu bejahen. Ich habe in keinem Schnitt eine in Entwicklung begriffene Flimmerepithelzelle gefunden, die nicht durch ihre helle Protoplasmabeschaffenheit aufgefallen wäre. Aber auch voll ausgebildete Flimmerepithelien zeichnen sich, wenn sie einzeln oder in kleinen Gruppen liegen, immer durch die helle Beschaffenheit ihres Zelleibes aus. Nur dann, wenn eine größere Lichtung ganz von Flimmerepithelien ausgekleidet wird, tritt diese helle Beschaffenheit des Protoplasmas mehr und mehr zurück (s. Abschnitt 2), zum Teil vielleicht auch deswegen, weil die dunklen Cylinderzellen als benachbartes Vergleichsobjekt fehlen.

Die Beantwortung der zweiten Frage ist nicht so einfach. Zunächst ist festzustellen, daß wir außer den hellen Flimmerepithelzellen im Epithel noch eine andere, von ihr meist leicht zu unterscheidende Zellart mit auffallend hellem, ja wasserkarem Protoplasma antreffen. Es handelt sich um Zellen mit einem kleinen, runden, selten ovalen Kern, der sich auch durch sein dichtes Chromatingerüst von den großen blässen Kernen der Flimmerepithelien unterscheidet (Abb. 4, *L* und 6, *L*). Solche Zellen liegen so gut wie ausschließlich im basalen Drittel des Cylinderepithels eingestreut. Da Form und Beschaffenheit des Kernes durchaus die von Lymphocyten (oder Gewebsmastzellen) sind, wäre der Gedanke naheliegend, diese Zellen als eingewanderte Lymphocyten aufzufassen, wenn nicht der umfängliche wasserkare Zelleib wäre, den wir ja an Lymphocyten nicht kennen. Nun haben aber schon TÖRO, WOLF-HEIDEGGER und ANDREW darauf hingewiesen, daß auch an anderen Orten (Darm, Haut) die in den Epithelverband einwandernden Lymphocyten eine eigentümliche Aufblähung ihres Zelleibes offenbar durch Wasseraufnahme erfahren können. Ich möchte daher annehmen, daß dasselbe Verhalten auch auf die in das Uterusepithel einwandernden Lymphocyten zutrifft und glaube, diese hellen Zellen trotz ihres großen Protoplasmaleibes als eingewanderte Lymphocyten deuten zu dürfen. Aus den gleichen Gründen möchte ich gelegentlich in derselben Gegend zu findende helle Zellen mit lappigen, dichten Kernen als eingewanderte Leukocyten ansehen.

Stellen wir also die zweite Frage noch einmal präziser: Sind alle hellen Zellen der gewucherten Uterusschleimhaut, wenn wir von jenen als eingewanderte Zellen gedeuteten Elementen absehen, Flimmerepithelien? Die Frage läuft letzten Endes darauf hinaus, ob es gelingt Zellen nachzuweisen, die zwar ein helles Protoplasma besitzen, aber bestimmt keine Flimmerzellen sind. Dies ist freilich kaum möglich. Sicht man nämlich eine bis zur Lichtung reichende Zelle, an der man keinen Flimmersaum zu erkennen glaubt, dann könnte es sich noch immer um eine Flimmerepithelzelle handeln, die ihren Flimmerapparat eben auf die oben beschriebene Weise abgestoßen hat. Liegt eine helle Zelle mehr an der Basis als an der Lichtung, so hängt ihre Erkennung als werdende Flimmerepithelzelle davon ab, ob es gelingt in ihr die Flimmerkugel nachzuweisen. Nun habe ich schon oben (Abschnitt 4) erwähnt, daß es bei der Größe von Kern und Flimmerblase nur allzu leicht geschieht, daß diese beiden Gebilde durch den Schnitt getrennt werden, so daß dann also eine helle Zelle ohne Kern mit Flimmerkugel und eine mit Kern ohne Flimmerblase entstehen müssen. Letzteren Fall können wir also kaum je mit Sicherheit ausschließen. Weiters steht keineswegs fest, daß die vielleicht durch Teilung gewöhnlicher Cylinderzellen entstehende, werdende Flimmerzelle zuerst die Blase bildet und dann erst ein helles Protoplasma erhält. Es scheint mir vielmehr umgekehrt zu sein, daß die Zelle zunächst durch Wasseraufnahme „hell“ wird und dann erst die kennzeichnende Flimmerblase entwickelt. Auch hier wäre das Ergebnis eine helle Zelle ohne die kennzeichnende Flimmerkugel, die aber doch dem Lebenszyklus des Flimmerepithels angehört. Es läßt sich also — wenn man besonders vorsichtig sein will — keineswegs ausschließen, daß nicht alle hellen Zellen der gewucherten Uterusschleimhaut in Wirklichkeit Flimmerepithelien sind bzw. in den Entwicklungskreis dieser Zellart gehören. Hat doch schon FEYRTER (4) davon gesprochen, daß die hellen Zellen „in bemerkenswerter Beziehung zu den Flimmerzellen zu stehen scheinen“. Zumindest ein Teil dieser Beziehungen erscheint mir durch die vorliegende Untersuchung geklärt.

Damit ist gleichzeitig auch die Richtung festgelegt, in der sich künftige Untersuchungen bewegen sollten. Einmal wären die hellen Zellen der normalen Uterusschleimhaut während ihrer cyclischen Veränderungen von diesem Standpunkt aus genauer daraufhin zu untersuchen, ob es vielleicht hier gelingt helle Zellen zu finden, deren Zugehörigkeit zum Lebenskreis des Flimmerepithels mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Rein mengenmäßig sind in der proliferierenden Uterusschleimhaut helle Zellen recht häufig, während Flimmerepithelien oder gar Flimmerblasen nur spärlich gefunden werden. Es erscheint daher nicht ohne weiteres angängig, alle diese hellen Zellen in den

Entwicklungskreis der Flimmerepithelien einzubeziehen. Ihr Auftreten könnte auch mit dem schnelleren Wachstum des regenerierenden Epithels zusammenhängen: es sei nur daran erinnert, daß schon ADLER (1904) in der regenerierenden Leber das regelmäßige Auftreten von auffallend hellen Zellen beschrieben hat. Weiter bedürfen auch die Befunde über die hellen Zellen anderer flimmerepithelenthaltender Schleimhäute einer Nachprüfung. Meine eigenen, mehr tastenden Untersuchungen haben mir jedenfalls das Vorkommen von Flimmerblasen in mehr an der Basis gelegenen hellen Zellen im Bereich der Tube (Abb. 6) und Nasenschleimhaut gezeigt.

Schließlich möchte ich gleich einem Mißverständnis vorbeugen. Wenn auch im gewucherten Uterusepithel Flimmerzellen helle Zellen sind und nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann, daß alle hellen Zellen des gewucherten Uterusepithels zum Lebenskreis der Flimmerepithelzellen gehören, so ist mit diesen Feststellungen natürlich nichts ausgesagt über die hellen Zellen anderer Standorte, wie z. B. in der nicht flimmernden Schleimhaut des Magen-Darmtraktes und seiner Anhangsdrüsen.

Zusammenfassung.

1. Die Flimmerstrukturen an den Epithelzellen der gewucherten Uterusschleimhaut sind sehr empfindlich, so daß sie am besten bei Einschlußfärbung (FEYRTER) mit Thionin, Xylin oder Kernechtrot untersucht werden.
2. Die ausgebildeten Flimmerepithelien zeichnen sich aus durch ein helles, sehr wasserreiches Protoplasma und einen großen, runden chromatinarmen Kern. Sie üben auf die benachbarten Cylinderzellen einen Druck aus.
3. Die Flimmerhaare bilden sich innerhalb der Zelle in Form einer „Flimmerblase“, die gegen die Zelloberfläche vorrückt, dort aufbricht und die Flimmerhaare entfaltet.
4. Die Flimmerepithelzellen entstehen an der Basis des Epithels. Sie zeigen dort bereits die helle Protoplasmabeschaffenheit der ausgebildeten Flimmerepithelzelle und sind an ihrer „Flimmerblase“ erkennbar. Im Laufe ihrer Entwicklung strecken sie sich zur Lichtung hin, wobei die Flimmerblase gegen die Zelloberfläche wandert. Derselbe Entwicklungsgang von hellen Flimmerepithelzellen ist auch an anderen flimmerepitheltragenden Schleimhäuten, wie Tube und Nasenschleimhaut zu beobachten.

Der Flimmersaum kann durch eine apokrine (Kuppel-)Sekretion der Zelloberfläche in Form einer allseits mit Flimmerhaaren besetzten Kugel abgestoßen werden.

5. Die Flimmerepithelzellen imponieren in jedem Stadium ihrer Entwicklung als „helle“ Zellen. Manche an der Basis des Epithels gelegenen „hellen“ Zellen in der gewucherten Uterusschleimhaut sind als eingewanderte Lymphocyten (eventuell Leukocyten) zu deuten. Außer diesen eingewanderten Zellen und den Flimmerepithelzellen dürfte im Uterusepithel noch eine besondere „Helle Zelle“ vorkommen.

Literatur.

ADLER: Beitr. path. Anat. **35**, 127 (1904). — ANDREW, W., and N. V. ANDREW: Anat. Rec. **104**, 217 (1949). — BENDA: Arch. f. Physiol. **147** (1901). — Verh. Phys. Ges. Berlin, 1900/1901, Nr 1/2. Zit. nach IKEDA. — FEYRTER: (1) Virchows Arch. **296**, 645 (1936). — (2) Über diffuse, endokrine, epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — (3) Wien. Z. inn. Med. **27**, 9 (1946). — (4) Virchows Arch. **316**, 435 (1949). — FEYRTER u. FROEWIS: Gynaecologia **127**, 33 (1949). — GIESEMANN: Beitr. path. Anat. **108**, 153 (1942). — HAMPERL: Med. Welt **14**, 702 (1940). — HENNEGUY: Arch. Anat. microsc. **1** (1898). — IKEDA: Anat. Anz. **29**, **1**, 76 (1906). — JORDAN and HELVESTINE: Anat. Rec. **25**, 7 (1923). — KINDRED: J. Morph. a. Physiol. **43** (1927). — KOLMER: Mschr. Ohrenheilk. **58**, 626 (1924). — MOELLENDORFS Handbuch, Bd. 3/1, S. 192 (s. S. 209). 1929. — LENHOSSEK, v.: Verh. anat. Ges. **12**, Kiel (1898). — LUBAN: Anat. H. **56**, 271 (1918). — LUCAS: Arch. Protistenkde **77**, 407 (1932). — MIHALIK, v.: Anat. Anz. **79**, 255 (1934/35); **81**, 60 (1935/36). — Z. mikrosk.-anat. Forsch **36**, 459 (1934). — RÉNYI: Z. Anat. **73**, 338 (1929). — TÖRÖ: Z. Anat. **94**, 1 (1931). — WALTER: Anat. Rec. **42**, 177 (1929). — WOLF-HEIDEGGER: Z. mikrosk.-anat. Forsch **45**, 90 (1939).

Prof. Dr. H. HAMPERL, Marburg a. d. Lahn,
Pathologisches Institut der Universität.