

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. W. DOERR)

Placentarzotte bei Schwangerschaftstoxikose und fetaler Erythroblastose im fluoreszenzmikroskopischen Bilde

Von

VOLKER BECKER und UWE BLEYL

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 23. Mai 1961)

Die mikroskopische Erforschung pathophysiologischer Funktionsstörungen der Placenta dient dem Bestreben, morphologische Äquivalentbilder für Störungen im „Funktionswert“ (A. MAYER 1929) des Organes zu finden. Die Schwierigkeiten der Placentadiagnostik bestehen in der Hauptsache darin, daß eine placentare Diagnostik ohne Kenntnis des *Reifezustandes des Kindes*, des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufes und dessen Komplikationen schlechterdings unmöglich ist. Erst so wird die Erkennung einer asynchronen Ausreifung zwischen Mutterkuchen und Kind möglich (BECKER 1960). Während die anatomischen Reifezeichen des Kindes, vor allem seine Größe und sein Gewicht, eine Beurteilung des Ausreifungszustandes in gewissen Grenzen erlauben, ist dies für die Placenta durch einfache Messung und Wägung nicht möglich, da, wie KNOPP (1960) hervorhob, Größe und Gewicht nichts über den Funktionswert des Organes auszusagen vermögen.

Ein morphologisches Hilfsmittel, den placentaren Ausreifungsgrad in Verbindung mit pathophysiologischen Funktionsänderungen des Organs zur Darstellung zu bringen, bietet sich in der *Fluoreszenzmikroskopie*. Seit EPPINGER ist diese Untersuchungsmethode zur histologischen Prüfung von Permeabilitätsverhältnissen vielfach bewährt.

Als Untersuchungsmaterial dienten uns jeweils 10 Placenten von *Schwangerschaftstoxikosen* einerseits und *fetaler Erythroblastose* andererseits. Beide Erkrankungen gehen mit einer Permeabilitätsstörung einher, so daß es aussichtsreich erschien, die *Art* und den *Ort* der Permeabilitätserhöhung bei beiden Erkrankungen zu vergleichen, um aus der Gegenüberstellung „Permeabilitätsverhältnisse — Reifegrad“ des Placentargewebes Aufschlüsse über den Funktionswert des untersuchten Mutterkuchens zu erhalten.

Die klinischen Daten der Fälle von Schwangerschaftstoxikose sind in der Tabelle zusammengefaßt. Aus der Tabelle sind Blutdruckhöhe und Eiweißausscheidung im Urin als Kennzeichen des Grades der Schwangerschaftstoxikose ersichtlich. Die Placenten wurden in Formol fixiert und in Paraffin eingebettet. Schnittdicke 5—7 μ . Die Schnitte wurden entparaffiniert und nach 10 min langem Aufenthalt in — entsprechend dem folgenden Fluorochromierungsprozeß — gepufferter physiologischer Kochsalzlösung mit verschiedenen auf optimale Wasserstoffionenkonzentration eingestellten Fluorochromen und Fluorochrom-Kombinationen gefärbt (Näheres bei BLEYL). Wir haben bewußt eine Vielzahl von Farbstoffen untersucht; einerseits, um ihre Eignung zur Darstellung der placentaren Gewebsstrukturen im Sinne einer Elektionsfärbung nach PAUL EHRLICH (1878) zu erproben, andererseits, um aus farbanalytischen Vergleichen Aufschluß über pathophysiologische Funktionsstörungen zu erhalten. Für die vorliegenden Untersuchungen haben sich neben AcridinOrange und Fluorescein besonders die Doppelfluorochromierung mit Auramin und Thiazinrot im Succedanverfahren (BLEYL) und die Dreifach-Fluorochromierung Methode Eppinger II mit den Farbstoffen Euchrysin-GGNX-Thioflavin-S-Thiazinrot-R nach HATTINGER und GEISER (1944) bewährt.

Tabelle

Nr. der Sektion	Zahl der Geburten	Schwangerschaftsmonat	RR	Eiweiß im Urin	Ödeme	Bemerkungen
527/57 (bzw. 530/57)	I	X	210/140	nicht mehr kontrolliert	+++	Totgeburt
539/57	I	IX	120/115	++++ über Marke	+++	Totgeburt
46/58	I	IX	195/130	++ $6\frac{1}{2}\%$	++++	Totgeburt
348/58	II	X	180/130	+ $1\frac{1}{2}\%$	+++(+)	Totgeburt
158/59	II	X	190/110	++++ über Marke	+++(+)	Totgeburt
233/59	I	X	145/90	++	++	Totgeburt
329/59	I	IX	195/120	++ $7\frac{0}{00}$	+++	Totgeburt
204/59	I	X	175/110	++ $4\frac{0}{00}$	+++	Totgeburt
205/59	I	X	160/105	++	+++(+)	Kind lebt
78/59	I	X	—	+++ $12\frac{0}{00}$	+++	Kind lebt

Nach Fluorochromierung wurden die Schnitte in gleichfalls gepufferter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Eindeckung in Paraffinum liquidum. Zur Verbesserung der Haltbarkeit der Schnitte wurden die Präparate nach farbanalytischer Untersuchung entsprechend den Angaben von SCHÜMMELFEDER (1950) in Eukitt „umeingedeckt“.

Zur Kontrolle der farbanalytischen Befunde wurden bei jeder Färbung Schnitte einer normal ausgereiften Placenta von unkomplizierter Schwangerschaft mitfluorochromiert. Einige Schnitte wurden nach Fluorochromierung mit der Trichromfärbung nach MASSON mit Lichtgrün in der Modifikation von GOLDNER überfärbt und lichtmikroskopisch untersucht.

Die fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen wurden mit der Quecksilber-Fluoreszenz-Leuchte des Photomikroskopes der Firma Zeiss durchgeführt.

Ergebnisse

a) Reife, nichtpathologisch veränderte Placenta. In der typischen, reifen Placenta sind die Zottendurchmesser in gehöriger Weise verkleinert, das Stroma ist weitgehend reduziert, feinfaserig, kernarm. Die ektatischen Sinusoide haben Kontakt aufgenommen mit dem Syncytiotrophoblast, allorts finden sich reichlich syncytio-sinusoidale Stoffwechselmembranen. Die syncytialen Zellkerne sind „zur Seite getreten“ und haben eine nähere Nachbarschaft zwischen maternem und fetalem Capillarsystem ermöglicht. Es ist das charakteristische Bild des „Lochmusters“ als Zeichen der regelrecht ausgeformten, synchron ausgereiften Placenta (BECKER 1960) des 10. Schwangerschaftsmonats entstanden (Abb. 1a).

Der Cytotrophoblast, die Langhanssche Zellschicht, ist vollständig zurückgebildet, überall aber finden sich die Riesenzellen des basalen, intervillösen und Stammzottentrophoblast, teilweise eingeschlossen von dichten Fibrinoidablagerungen. Die Stammzotten zeigen faserreiche Stromaorganisation. Die großen, nichtrandständigen Gefäße sind teils konzentrisch, teils nur einseitig durch fibröse Einlagerungen eingeengt.

Um einen Überblick über den jeweiligen Ausreifungszustand der Placenta zu erlangen, bedienten wir uns *viererlei Indizien*, die uns einen vergleichbaren Eindruck des Standes der Ausreifung vermitteln sollten: Die präpartale Verkleinerung des Zottenvolumens (I. Reifezeichen), die Fetalisation (HÖRMANN 1958),

d. h. die capilläre und weiter sinusoidale Erschließung des Zottenbinnenraumes (II. Reifezeichen), die Ausbildung von Kernbrücken und syncytio-sinusoidalen Stoffwechselmembranen (III. Reifezeichen) und die Verfaserung und Wandverdickung der Gefäße in den Stammzotten (IV. Reifezeichen) bilden die Indikatoren für die Beurteilung der Reife (BECKER 1960). Mit der Charakterisierung dieser Reifezeichen läßt sich ein *Merkmalmuster der Ausreifung* aufstellen, so daß z. B.

$$\text{I} +, \text{II} +, \text{III} +, \text{IV} +$$

das oben beschriebene Merkmalmuster der reifen Placenta darstellt.

Die Sekundärfluoreszenz nach Fluorochromierung mit der Methode Eppinger II oder mit Auramin-Thiazinrot bestätigt diese morphologischen Ergebnisse. Bei beiden Methoden erscheint die Zotte relativ arm an fluoreszierendem Material. Dafür sind mehrere Gewebsstrukturen bestimmend: die filigranartig feinfaserige und weitmaschige Stromaarchitektur der ausgereiften und regelrecht geformten Resorptionszotte mit den fluoreszenzoptisch leeren, d. h. schwarz erscheinenden, interfibrillären Maschenräumen, die fluoreszenzoptisch gleichfalls leeren weitgestellten Sinusoide und die infolge Ausknospung des Syncytiotrophoblast kernlosen syncytio-sinusoidalen Stoffwechselmembranen fluoreszieren nach Färbung mit Thioflavin-S-Euchrysin-GGNX-Thiazinrot relativ kontrastarm grün bis höchstens hellgrün, nach Färbung mit Auramin und Thiazinrot fluoreszenzschwach dunkelrot bis purpurfarben. Nur die Zellknospen des Syncytiotrophoblast mit den syncytialen Kernanhäufungen, die Fibrocytenkerne, die Riesenzellen und das Fibrinoid treten kontrastreicher hervor und hellen das fluoreszenzmikroskopische Bild der Zottenkomplexe im reifen Mutterkuchen auf (Abb. 1d).

b) Placenta bei Schwangerschaftstoxikose. Die Placenta eines Falles von *Eklampsie* ergibt folgenden histologischen Befund (Masson-Goldner-Trichrom-Färbung): Strotzende Blutfülle im intervillösen Capillarsystem. Syncytiotrophoblast-Knospen sind in allen Schnitten reichlicher als normal zu finden. Dagegen ist die Zahl der syncytio-sinusoidalen Stoffwechselmembranen auffallend vermindert. Die Fetalisation und Umwandlung der Capillaren in Sinusoide erscheint ungenügend, überall breiten sich zwischen Syncytiotrophoblast und den nicht normal weitgestellten fetalen Sinusoiden noch breite faserreiche Stromazüge aus (Abb. 1b). Die Größe der Resorptionszotten ist im Vergleich mit voll ausgereiften Placenten annähernd normal, ohne daß sich das charakteristische „Lochmuster“ zeigt. Durch das Fehlen syncytio-sinusoidaler Stoffwechselmembranen, durch die faserreichen breiten Stromazüge und durch die fehlende Umwandlung der fetalen Capillaren in Sinusoide wirken die Resorptionszotten verdichtet und substanzreicher.

Die Stammzottengefäße sind ausreichend wandstark, ausreichend verfasert. Der basale, intervillöse und Stammzottentrophoblast läßt keine Besonderheiten erkennen. Fibrinoid liegt allorts sehr reichlich, Kalk dagegen ist nur vereinzelt sichtbar.

Bezüglich des Ausreifungsprozesses ergab sich aus der Zusammenschau dieses Befundes mit den in der Tabelle zusammengefaßten Placenten folgendes Ergebnis: Bei der Schwangerschaftstoxikose liegt in den meisten Fällen nur eine gering oder ungleichmäßig ausgereifte Placenta vor, bei der das II. Reifezeichen (die

vasculäre Erschließung des Zottenbinnenraumes durch Sinusoide) fehlt. Das Merkmalmuster der toxischen Placenta ist

I +, II —, III(+), IV +.

Im fluoreszenzoptischen Bild zeigt sich bei der Toxikose-Placenta neben der Bestätigung der Befunde konventioneller histologischer Untersuchungsmethoden gegenüber normal ausgereiften „gesunden“ Placenten eine auffällige färberische und morphologische Verdichtung der Zottenbinnenstrukturen. Die lichtstark fluoreszierenden faserigen Bindegewebszüge sind auch dort, wo Sinusoidlumina sich dem Syncytiotrophoblast nähern, sehr dicht ausgebildet. Anstelle der grünen Fluoreszenz des Zottenstroma der ausgereiften, nichttoxisch veränderten Placenta ist bei Fluorochromierung mit der Methode Eppinger II (Thioflavin-S-Euchrysin-GGNX-Thiazinrot-R) an der Toxikose-Placenta eine intensiv hellgrüne bis grasgrüne Sekundärfluoreszenz zu sehen, die Fasern erscheinen gegenüber der ausgereiften Stromaarchitektur hier verbreitert, dichter, farbfreudiger und fluoreszenzstärker. Nur die interfibrillären Maschenräume der Resorptionszotten lassen einzelne Fasern durch den fluoreszenzlosen (d.h. schwarzen) Kontrast stärker hervortreten. Aber auch diese Maschenräume erscheinen im Vergleich mit denen in reifen Resorptionszotten verkleinert, zusammengesintert, zusammengepreßt und tragen damit wesentlich zu der fluoreszenzmikroskopischen Verdichtung und färberischen Intensivierung — infolge gesteigerter Farbstoffverteilung und -adsorption pro Flächeninhalt — bei (Abb. 1e). Die lichtstärkere und farbreichere Sekundärfluoreszenz der Zottenkomplexe bei Fluorochromierung mit der Methode Eppinger II läßt sich objektivieren durch die Verkürzung der automatisch regulierten Belichtungszeiten im Photomikroskop von Zeiss.

Nur zu einem geringen Grade hat an der fluoreszenzoptischen Verdichtung und Farbintensivierung der breite, durch syncytio-sinusoidale Stoffwechselmembranen nur in geringem Maße dünner gewordene Syncytiotrophoblast Anteil. Dagegen ist die Beteiligung der schon bei Färbung mit der Trichrom-Methode hervorstechenden, verzögerten Ausbildung von weithumigen Sinusoiden augenfällig. Deswegen entsteht im Fluoreszenzbild ein farbanalytischer Befund, der durch seine Farbdichte abweicht von dem Bild normal ausgereifter Zotten mit weiten interfibrillären Maschenräumen und feinfaseriger bzw. faserarmer Stromaarchitektur.

Grundsätzlich gleiche, wenn auch unterschiedlich reiche und starke Ausprägung der fluoreszenzoptischen Verdichtung der Zottenbinnenstruktur konnten wir an den neun anderen Toxikose-Placenten beobachten.

c) **Placenta bei fetaler Erythroblastose.** Die Masson-Goldner-Färbung der Kontrollschnitte der Erythroblastose-Placenta läßt gleichfalls mangelnde Ausreifung erkennen. Die Zotten sind groß, voluminös, faserreich; das Stroma ist als Folge des Hydrops teils stark ödematös verquollen und bildet zwischen Syncytiotrophoblast und fetalem Capillarsystem weite Maschenräume und bindegewebsreiche Faserzüge, teils zeigt sich die für Erythroblastose-Placenten typische Sklerosierung der Stromafasern (Abb. 1c). Das Sinusoidgeflecht ist unzureichend entwickelt, die weitgehend zentral liegenden Gefäße sind klein, eng, kaum entfaltet. In einigen wenigen Zotten kann man eine überschießende Capillarisation erkennen, die für die morphologische Ausreifung charakteristische Umwandlung

der Capillaren in Sinusoide fehlt jedoch gänzlich. Auch die Ausbildung der syncytio-sinusoidalen Stoffwechselmembranen ist unzureichend. Der Syncytiotrophoblast umzieht als breiter, aber weitgehend einreihiger Zellsaum das Stroma, ohne Zellknospen und Kontaktzonen. Epitheliale Zottenbrücken sind nur ganz vereinzelt erhalten. Der intervillöse Capillarspalt ist frei von mütterlichem Blut. Fibrinoid ist nur an einigen wenigen Stellen abgelagert. Die Riesenzellen des intervillösen, basalen und Stammzottentrophoblast lassen auch hier keine Besonderheiten erkennen, während die Verfaserung und Wandverdickung der Stromazottenarterien dem Reifegrad der Placenta entsprechen.

Wie ein Vergleich dieses Befundes mit den übrigen Erythroblastose-Placenten zeigt, ist das *Ausreifungsbild* bei der Rh-Inkompatibilität dem der Toxikose-Placenta scheinbar sehr ähnlich. Auch hier fehlt das II. Reifezeichen, die Umwandlung der Capillaren in weitgestellte Sinusoide, völlig. Das I. Reifezeichen, die präpartale Zottenvolumenverkleinerung (KNOPP 1960), ist aber bei der fetalen Erythroblastose im Gegensatz zur Toxikose-Placenta ebenfalls nicht vorhanden:

I—, II—, III(+), IV+.

Das fluoreszenzoptische Bild bestätigt die Befunde der Masson-Goldner-Färbung in allen Einzelheiten. Darüber hinaus aber zeigt sich die hervorragende Eignung der Fluorochromgemische zur Darstellung von geringfügigen Dichteänderungen gerade an der fluorochromierten Erythroblastose-Placenta. Die *substantielle Verdichtung* der verquollenen interfibrillären Maschenräume zwischen den teils filigranartig feinfaserigen, teils verdichteten, teils sklerosierten Bindegewebsfasern führt auch hier zu einer Intensivierung der Farbstoffverteilung und -adsorption pro Zottenquerschnitt und damit bei Fluorochromierung mit Thioflavin-S-Euchrysin-GGNX-Thiazinrot R zu einer merklichen Fluoreszenzsteigerung. Die Fluoreszenz-Intensivierung entsteht durch die teils ödematös, teils fibröse Verdichtung der interfibrillären Maschenräume des Stroma und durch die Sklerose ganzer Zottenkomplexe (Abb. 1f).

Diskussion

Die Kenntnisse von der funktionellen Pathologie und der morphologischen Reaktionsweise der Placenta bei Schwangerschaftstoxikose beschränken sich im wesentlichen auf mehr oder weniger unbestimmte und wenig charakteristische histologische Symptome, Angaben, die sich in den Schlagworten: Verbreiterung des Syncytiotrophoblast, vermehrte syncytiale Zellbrücken und Syncytiotrophoblast-Knospen, Ektasie der Zottensinusoide, Blutfülle im intervillösen Capillarspalt, gesteigerte Fibrinoid- und Kalkablagerung erschöpfen.

Die hier betrachteten Krankheitsbilder, die Schwangerschaftstoxikose und die fetale Erythroblastose, gehen mit erheblichen Permeabilitätsstörungen einher. Bei beiden Krankheitsbildern ließ sich daher erwarten, daß die Placenta als das Kontakt- und Schrankenorgan zwischen Mutter und Kind bei Schädigung des fetalen Organismus (Erythroblastose) oder der Mutter (Schwangerschafts-Toxikose) sehr differenziert reagiert. Diese Reaktion könnte sich in Größenbereichen abspielen, die konventioneller histologischer Untersuchungsmethodik nicht zugänglich sind und daher bisher nicht eindeutig gekennzeichnet werden konnten. Wir bedienten uns daher der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung.

Die Eignung dieser Methode zur morphologischen Diagnostik submikroskopischer Permeabilitätsstörungen beruht auf der Fähigkeit der Fluorochrome, fluoreszenzoptische Effekte in Konzentrationsbereichen zu erzielen, die für Diachromierungen zu gering sind. STRUGGER (1931) konnte zeigen, daß für lichtmikroskopische Farbeffekte intraplasmatische Diachrom-Konzentrationen von 1:100 bis minimal 1:1000 benötigt werden. Zur Erzielung einer Sekundärfluoreszenz von Fluorochromen genügen dagegen schon Farbstoffkonzentrationen von 1:1000000 bis 1:100000. Die zur Fluorochromierung ausreichende, geringgradig elektro-adsorptive Bindung an die Grenzfläche des toten Gewebes erlaubt, lichtmikroskopisch nicht sichtbare *Dichteänderungen* im Gewebe durch verminderte oder vermehrte Farbstoffverteilung und -adsorption zur Darstellung zu bringen.

EPPINGER, bei dem die genaue Technik nachzulesen ist, hat die Fluorochromierung dazu benutzt, die seröse Entzündung in Parenchymen, die „Albuminurie ins Gewebe“ darzustellen. Er war der Meinung gewesen, mit der Fluorochromierung durch Thioflavin S-Euchrysin-GGNX-Thiazinrot R einen Indicator zu besitzen, mit dem Albumine im Gewebe nachgewiesen und damit auf deren Herkunft aus dem Blute geschlossen werden könnte. Diese hat sich später als nicht zutreffend erwiesen. In subtilen Fluorochrom-Untersuchungen haben BRUNS und BEERHALTER dargelegt, daß dieser Methode *keine Spezifität* im Nachweis von Albuminen im serös durchtränkten Gewebe zukommt. Dagegen hat die Methode Haitinger II ihren Wert zur Darstellung von Dichteänderungen, die jenseits der Diachromierbarkeit liegen, behalten, weil auch geringgradige intraplasmatische und intercelluläre substantielle Verdichtungen im Gewebe sich durch kontrastreiche Sekundärfluoreszenz in Abhängigkeit von differenzierter Farbstoffverteilung und -adsorption darstellen lassen.

Die Fluorochromierung ergibt bei Fällen von Schwangerschaftstoxikose als Charakteristikum der nur wenig ausgereiften, gering fetalisatorisch aufgeschlossenen Zotte eine unscharfe *Zeichnung des verbreiterten Syncytium* und eine *intensive Anfärbbarkeit des Zotteninnenraumes*, deren Grad und Ausdehnung weder mit den während der Schwangerschaft festgestellten Eiweißausscheidungen noch mit der Höhe des Blutdruckes parallel gehen.

Die kennzeichnende Veränderung, die wir im „Blindversuch“ bestätigt haben, mögen die Abbildungen verdeutlichen (Abb. 1a—f). Neben der Verbreiterung des Syncytiotrophoblast ist die vermehrte Dichte des Zottenstromas auffällig, ein Sachverhalt, der mit der Färbung nach MASSON-GOLDNER nur angedeutet zur Darstellung kommt (Abb. 1a—c). Die Tatsache, daß die Fluorochromierung diese Stromaverdichtung herausarbeitet, kann grundsätzlich zwei Erklärungen haben:

1. Im Sinne der Eppingerschen Grundkonzeption („Albuminurie ins Gewebe“) könnte eine Durchtränkung des Zottenstroma mit einer eiweißreichen Flüssigkeit durch die Fluorochromierung nachgewiesen werden. Die ödematöse Durchtränkung müßte dann analog der Durchsaftung des mütterlichen Organismus gedeutet werden. Dies würde voraussetzen, daß die allgemeine Permeabilitätsvermehrung der Mutter auf das Syncytium und auf das Capillarsystem des Zottenstromes übergreifen hat. Die Verbreiterung und „unscharfe“ Darstellbarkeit des Syncytiotrophoblast im Fluoreszenzbild könnte in diesem Sinne gedeutet werden. Die Tatsache, daß dann eine isolierte Durchsaftung der Zotten-capillaren, nicht aber der übrigen kindlichen Capillaren von diesen Permeabilitätsschäden betroffen wird, wirft die Frage auf, wo der *kindliche* Permeabilitätsschaden bei der Toxikose beginnt und wo er im Bereiche des kindlichen Organismus endet.

2. Analytische und klinische Untersuchungen des Wasserhaushaltes der normalen und der gestörten Schwangerschaft weisen einen Weg, der uns das Phänomen der Innenraumverdichtung in einem anderen Licht erscheinen läßt. Durch

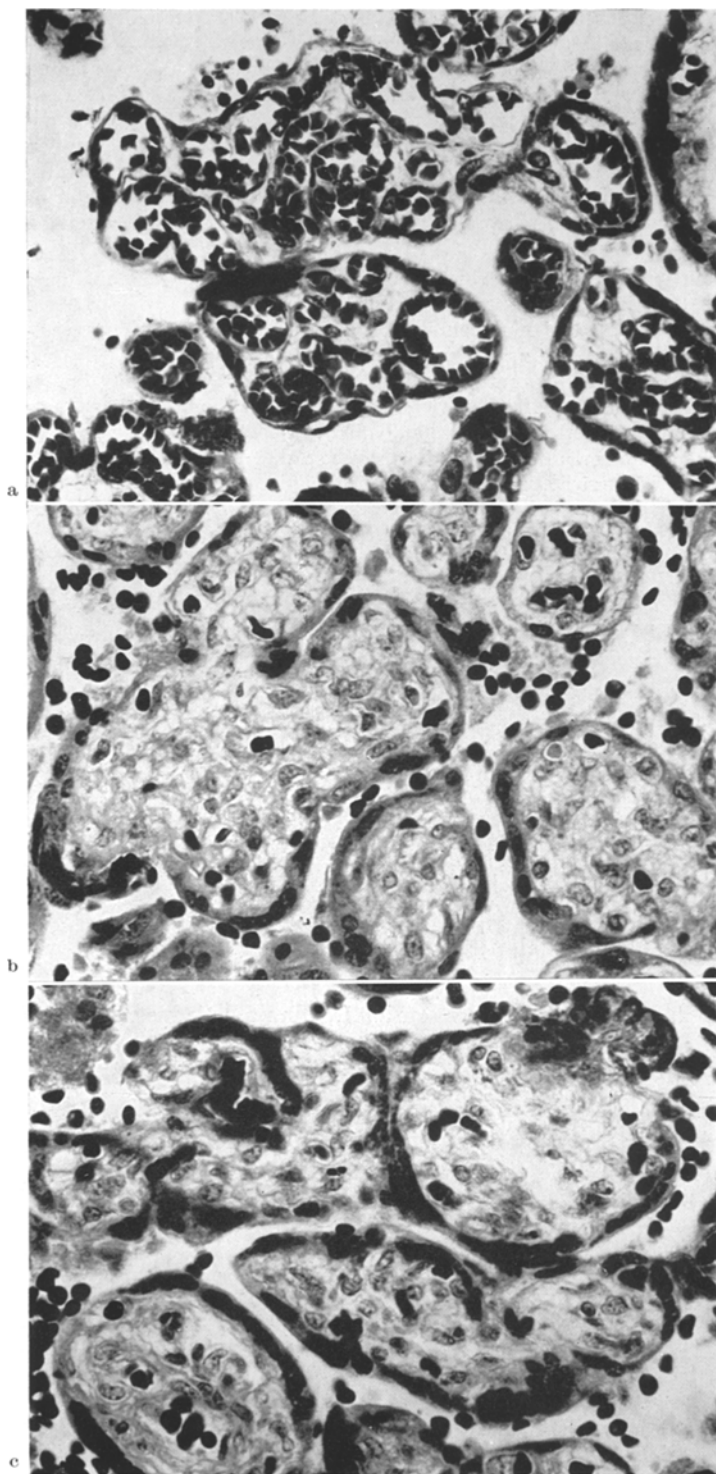


Abb. 1 a—c

Abb. 1. a Reife Placenta am Ende des 10. Schwangerschaftsmonats. Blutfülle der Sinusoide. b Placenta bei Schwangerschaftstoxikose (Eklampsie). Zottenverdichtung, Blutfülle des intervillösen Raumes. c Placenta bei fetaler Erythroblastose (Hydrops universalis). Fehlende Vascularisierung des Zottenbinnenraumes. Formalinfixierung, Paraffin, Masson-Schaeffer-Trichrom, Mikrophotogramm, Vergr. 1:400

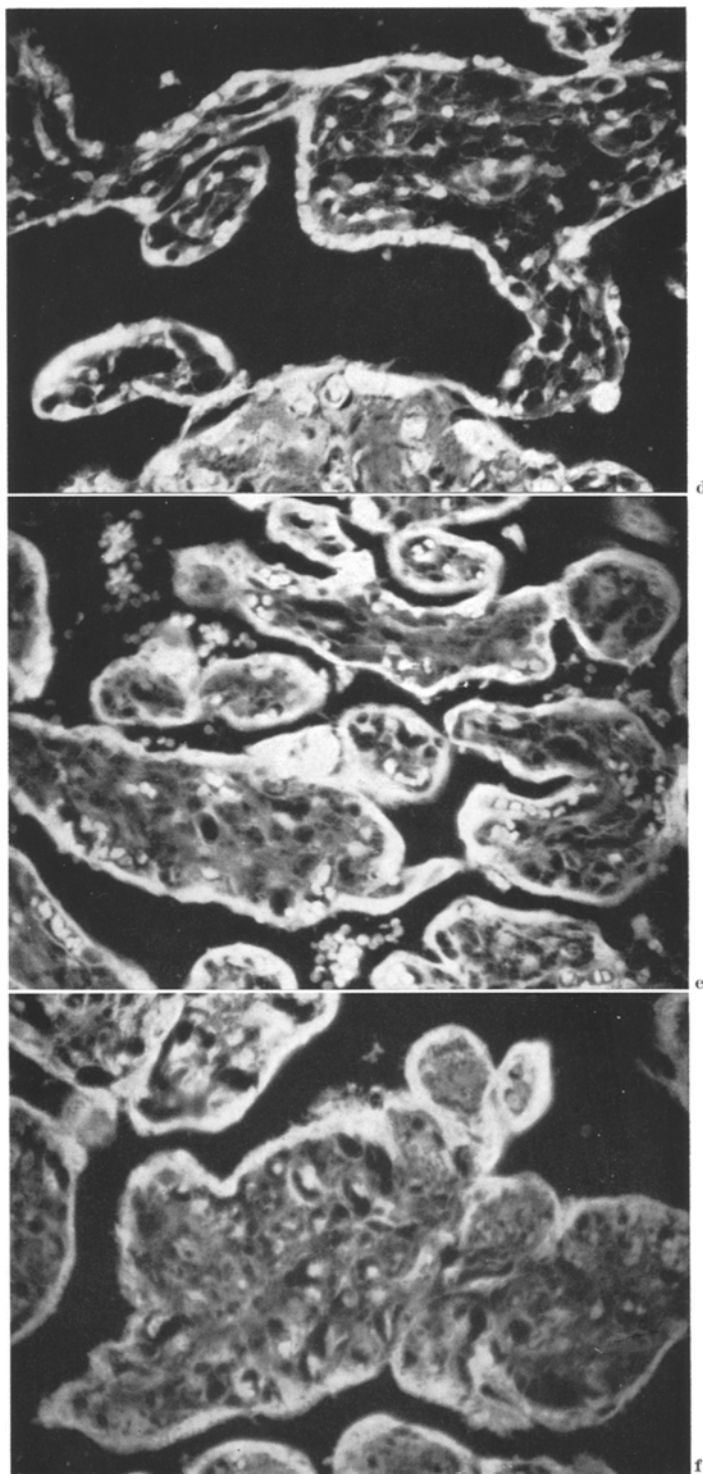


Abb. 1. d Reife Placenta am Ende des 10. Schwangerschaftsmonats. Zottenbinnenraum fast ausschließlich von Sinusoiden eingenommen. e Placenta bei Schwangerschaftstoxikose (Ödem, 12‰ Eiweiß im Harn, Blutdruckerhöhung).

Verdichtung des Fasergerüsts in dem Zottenbinnenraum. Zwischenräume zwischen den Faserstreifungen optisch leer (schwarz). f Placenta bei fetaler Erythroblastose (Hydrops fetus universalis). Zotten vergrößert. Zottenbinnenraum mit eiweißhaltiger Flüssigkeit überschwemmt, angedeutete Vermehrung des Zottengerüsts. Formalinfixierung, Paraffin, Fluorochromierung nach HATTINGER II. Mikrophotogramm mit Quecksilberfluoreszenzleuchte, Photomikroskop Zeiss, Vergr. 1:200

Abb. 1 d—f

biochemische Untersuchungen vor allem von MISCHEL (1958) wurde aufgezeigt, daß der Wassergehalt der Placenta während der Toxikose vermindert ist, daß also die Permeabilitätserhöhung der Mutter *nicht* auf die Placenta übergeht. Es geht dies deutlich und zahlenmäßig belegt aus den Untersuchungen von MISCHEL und von STARK (1959) über die anorganische Substanz der Placenta hervor, die bei Toxikose und extrem bei der Eklampsie eine Wasserverminderung und eine relative Vermehrung der anorganischen Bestandteile des Mutterkuchens nachweisen. Wird aber der Zotteninnenraum wasserärmer, dann wird das Gerüst relativ dichter. Betrachtet man die *absoluten* Werte, die MISCHEL angibt, so beträgt der durchschnittliche Wassergehalt der normalen Placenta 83,25%, der der Toxikose-Placenta 81,47%. Diese Unterschiede, die bei der Eklampsie zwar größer sind, erscheinen absolut gesehen gering. Sie sind tatsächlich so gering, daß sie im konventionellen histologischen Bilde unterhalb der Differenzierungsmöglichkeit einer gewöhnlichen histologischen Färbung liegen, so daß nur die mangelnde Fetalisation des Zotteninnenraumes mit dem nicht reduzierten Bindegewebe bei der Diagnostik auffällt [Merkmalmuster I+, II—, III(+), IV+]. Der Fluoreszenztest ist indessen gegenüber Konzentrationszunahmen an organischer Substanz so empfindlich, daß sich daraus die Verschiedenartigkeit des Placentabildes bei Toxikose und bei normaler Schwangerschaft, aber auch der fehlende Unterschied gegenüber den Präparaten z.B. bei der Masson-Goldner-Färbung erklärt. Der verschiedene Wassergehalt der normalen und toxikotischen Placenta ist nach den Untersuchungen von MISCHEL zwar gering, man gewinnt aber vor diesen Zahlen mehr Achtung, wenn man bedenkt, daß die Toxikose-Placenta ebensoviel *weniger* Wasser als die Erythroblastose-Placenta („Hydrops fetus et placentae“) *mehr* enthält. Hinzu kommt, daß die Trockensubstanz bei der Toxikose- und Eklampsie-Placenta zunimmt, dabei aber die Relation von organischer zu anorganischer Substanz zugunsten der organischen Bestandteile, die fluoreszenzoptisch erfaßt werden, verschoben ist.

Das Zottenstroma, das sich sowohl bei der Schwangerschaftstoxikose als auch bei der Rh-Inkompatibilität als nicht ausreichend fetalisiert und sinusoidal umgewandelt erweist, das sich damit im Merkmalmuster *proportional* verhält [Rh-Inkompatibilität: I—, II—, III(+), IV+], erscheint bei den chemisch-anatomischen Untersuchungen umgekehrt *proportional*, d.h. die Toxikose-Placenta verhält sich stets *reziprok* zu dem Mutterkuchen bei dem Hydrops universalis, also bei der fetalen Erythroblastose. Betrachten wir das Fluoreszenzbild der Placenta bei einer fetalen Erythroblastose, so sehen wir ebenfalls eine vermehrte Fluorochromierung des Zotteninnenraumes (Abb. 1f). — Bei dem Vergleich mit der Placenta bei der Toxikose (Abb. 1e) aber finden wir Unterschiede, ja Gegensätze:

Das Zottenstroma bei der Schwangerschaftstoxikose weist eine Verdichtung durch eine distinkt gezeichnete, farbstarke *Faserzeichnung* auf. Die Räume zwischen den Fasern sind zwar eng, aber optisch leer (schwarz). Im Gegensatz dazu ist eine Faserzeichnung bei einer fetalen Erythroblastose eher geringer, das ganze Zottenstroma ist diffus, ja fast homogen angefärbt. Hier ist das Zottenstroma durchtränkt von einer fluorochromierbaren Flüssigkeit. Bei der Schwangerschaftstoxikose ist also das *Gerüst* dichter, die Zotten sind eher flüssigkeitsärmer, zusammengesintert, die Verdichtung ist eine *relative*. Bei der Erythro-

blastose ist der *interstitielle Raum* angefüllt mit Flüssigkeit, die Zotte ist ödematös vergrößert und auseinandergequollen, die Verdichtung eine *absolute*. Das Fluoreszenzbild zeigt über die Eiweißdurchtränkung hinaus — wiederum als Ausdruck der zur Erzielung von sekundären Fluoreszenz-Effekten an Grenzflächen benötigten, geringgradigen elektroadsorptiven Konzentrierung — auch noch eine verstärkte Ausbildung von Fäserchen. Wie jedes Ödem, das länger liegen bleibt und nicht abtransportiert wird, bilden sich im Zotteninnenraum am Orte des Ödems neue Fasern.

Die Fluorochromierung mit Thioflavin-S-Euchrysin-GGNX-Thiazinrot R (Eppinger II) — aber auch mit anderen Fluorochromen und Fluorochromgemischen, von denen wir besonders das Auramin-Thiazinrot-R-Fluorochrompaar (Bleyl) verwandten — ist *nicht spezifisch* für einen Nierenschaden, für eine Toxikose oder eine Eklampsie der Mutter. Sie zeigt lediglich feiner und empfindlicher als die gewöhnliche histologische Färbung die Verdichtung des Zottenstroma an. Diese Deutung der unspezifischen Verdichtung mindert nicht den diagnostischen Wert der Fluoreszenztechnik an der Placenta als Hinweis auf das Vorliegen einer Nephropathie oder einer Toxikose.

Nach dem Ausfall der Farbreaktion im Fluoreszenzbild und der biochemischen Wasserbestimmung der Placenta stellen sich die Toxikose und die fetale Erythroblastose — im Merkmalmuster der Ausreifung sehr ähnlich — geradezu als entgegengesetzte *Erkrankungen* für das Bindeglied zwischen Mutter und Kind, für den Mutterkuchen, dar. Die Permeabilitätserhöhung, die Ödemneigung der Mutter während der Toxikose, geht *nicht* auf die Placenta über; vielmehr wird der Mutterkuchen im Falle einer Nephropathie bzw. Eklampsie wasserärmer. Die Placenta dichtet sich gleichsam gegenüber dem extravasalen Saftstrom der Mutter ab. Ebenso wenig überträgt sich ein Hydrops fetus universalis auf die Mutter; das Placentaödem, der Hydrops placentae, wird nicht in das mütterliche Capillarsystem abtransportiert, bei der Mutter werden im allgemeinen keine Ödeme gefunden (die, wenn sie doch vorhanden sind, auf die besonders ungünstigen hämodynamischen Verhältnisse bei dem Hydramnion zurückgeführt werden können, aber nicht auf einer generellen Permeabilitätserhöhung beruhen). Die fetale Erythroblastose mit der Permeabilitätserhöhung des gesamten *Kyema* (Hydrops fetus et placentae, Hydramnion) steht in einem reziproken Verhältnis zu der Permeabilitätserhöhung der Mutter bei der Schwangerschaftstoxikose. Die Placenta aber, die ihrem Wesen nach auf einen engen Kontakt zwischen dem mütterlichen und kindlichen Kreislauf abgestimmt ist, hat *auch* die Aufgabe, die reziproken Einflüsse von mütterlicher und kindlicher Seite zu trennen und auszugleichen.

Es gibt mit ganz anderer Zielsetzung vorgenommene Untersuchungen, die diese Auffassung einer strengen Trennung der Permeabilitätsverhältnisse, ja eines reziproken Verhaltens der Permeabilität bei verschiedenen Erkrankungen von Mutter und Kind unterstützen. So fand MITTELSTRASS — um nur *eine* einschlägige Untersuchung zu nennen — bei der Präeklampsie einen verminderten Übergang von radioaktivem Phosphor oder Badional auf das Kind und zeigt somit, daß die erhöhte Permeabilität der Mutter vor der Placentaschranke Halt macht. Die vielfältigen physiologischen Untersuchungen, insbesondere mit Isotopen, sind in der Monographie von SNOECK (S. 319, 343, 350 ff.) zusammengestellt.

Strenge Scheidung bei engster Kontaktnahme, Schutz vor schädlichen Einflüssen bei ausreichender Permeierungsmöglichkeit und Ausgleich reziproker Krankheitseinflüsse sind die Aufgaben, die im Bauprinzip der Placenta, bei ihren Ausreifungsvorgängen und auch bei pathologischen Prozessen deutlich werden: Ausgleich, Trennung und Verbindung zugleich.

Zusammenfassung

Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen an der Placenta lassen morphologische Anhaltspunkte für Permeabilitätsstörungen in mikroskopischen Größenbereichen gewinnen, die für die konventionelle histologische Technik nicht zugänglich sind. Die Fluorochromierung mit den Fluorochromen Acridin-Orange und Fluorescein, besonders aber mit dem Mehrfach-Fluorochromierungsverfahren Eppinger II und Auramin-Thiazin-Rot (als Succedan-Fluorochromierung) macht bei der Schwangerschaftstoxikose und bei der Erythroblastose eine Verdichtung des Zottenstroma sichtbar. Diese Verdichtung wird bei der Erythroblastose durch Vermehrung der interfibrillären Substanzen des Bindegewebes bewirkt, bei der Toxikose sintern dagegen die Stromafasern zusammen, die Stromaorganisation wird dichter durch Verkleinerung der interfibrillären Maschenräume. Die Placenta dichtet sich und den kindlichen Organismus vor dem extravasalen Saftstrom bei der Toxikose der Mutter gleichsam ab.

Summary

Fluorescent microscopic studies of the placenta revealed morphologic evidence of disturbances in permeability at magnifications that were unobtainable with the conventional histologic technics. With the fluorochromation with acridine orange and with fluorescein, but especially with the multiple fluorochromation processes of Eppinger II and with auromine-thiacin-red (as succedan fluorochromation), a condensation of the stroma of the villi became evident in erythroblastosis and in toxemia of pregnancy. In erythroblastosis this condensation resulted from an increase in the interfibrillary substance of the connective tissue. In contrast, in the toxemia of pregnancy the stromal fibers sintered together and the stroma became denser by virtue of a reduction of the interfibrillary spaces. With the toxemia of the mother, the placenta and the fetus become sealed off from the flow of fluid in the extravascular spaces.

Literatur

- BECKER, V.: Über Maturitas praecox placentae. Verh. dtsch. Ges. Path. **44**, 256 (1960).
 BLEYL, U.: Die Plazenta im fluoreszenzmikroskopischen Bilde. Inaug.-Diss. Med. Kiel 1961.
 BRUNS, G., u. H. BEERHALTER: Farbstoffanalysen. Das Fluorochromgemisch Thioflavin-S. Acta histochem. (Jena) **1**, 254 (1955).
 EHRLICH, P.: Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung. Inaug.-Diss. Leipzig 1878. In PAUL EHRLICH, Gesammelte Werke. Berlin-Göttingen-Heidelberg-London-New York 1856.
 EPPINGER, H.: Die Permeabilitätspathologie als Lehre vom Krankheitsbeginn. Wien: Springer 1948.
 HAITINGER, M., u. P. GEISER: Über ein neues Fluorochromierungsverfahren und seine Anwendung. Fluoreszenzmikroskopischer Beitrag zur Eiweiß- und Permeabilitätspathologie. Virchows Arch. path. Anat. **312**, 116 (1943).

- HÖRMANN, G.: Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Plazenta. Arch. Gynäk. **191**, 297 (1958).
- KNOPP, J.: Morphologie reifer Chorionzotten bei behandelter Lues und bei Diabetes. Verh. dtsch. Ges. Path. **39**, 158 (1955).
- Über Störungsbilder der Plazenta. Verh. dtsch. Ges. Path. **40**, 172 (1956).
- Das Wachstum der Chorionzotten vom II. bis X. Monat. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. **122**, 42 (1960).
- MAYER, A.: Biologie der Plazenta. I. Physiologischer Teil. Arch. Gynäk. **137**, 1 (1929).
- MISCHEL, W.: Die anorganischen Bestandteile der Plazenta. I. Der Wassergehalt, die Trockensubstanz und der Aschegehalt der reifen und unreifen, normalen und pathologischen menschlichen Plazenta. Arch. Gynäk. **190**, 8 (1957).
- MITTELSTRASS, H.: Die Durchgängigkeit der Plazenta bei Schwangerschaftserkrankungen. Arch. Gynäk. **178**, 215 (1950).
- , u. W. HORST: Zur Frage des plazentaren Erythrozytenübertritts unter der Geburt. Untersuchung mit radioaktiv markierten Erythrozyten. Klin. Wschr. **1951**, 412.
- SCHÜMMELFEDER, N.: Die Fluorochromierung des lebenden, überlebenden und toten Protoplasma mit dem basischen Farbstoff Acridinorange und ihre Beziehung zur Stoffwechselaktivität der Zelle. Virchows Arch. path. Anat. **318**, 1119 (1950).
- SNOECK, J.: Le placenta humain. Aspects morphologiques et fonctionnels. Paris: Masson & Cie. 1958.
- STARK, G., u. W. JUNG: Phosphatasen in den Zellstrukturen der Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften. Arch. Gynäk. **191**, 437 (1959).
- STRUGGER, S.: Zur Analyse der Vitalfärbung pflanzlicher Zellen mit Erythrosin. Ber. dtsch. bot. Ges. **49**, 453 (1931).

Dozent Dr. VOLKER BECKER
Pathologisches Institut der Universität Kiel, Hospitalstraße 42