

Aus dem Department of Pathology, Dartmouth Medical School,
Hanover, New Hampshire, USA

Über die Schaumzellen im Stroma des Endometriums: Vorkommen und histochemische Befunde*

Von

GISELA DALLENBACH-HELLWEG

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Juni 1964)

Bei systematischer Durchsicht einer größeren Serie von Endometriumcarcinomen fiel das ziemlich häufige Vorkommen von Schaumzellen im Stroma gerade der gut differenzierten Carcinome besonders auf (DALLENBACH-HELLWEG). Entstehung und Bedeutung dieser Zellen sind noch unklar. Morphologische und histochemische Untersuchungen der Schaumzellen und ihres Vorkommens im normalen, hormonbehandelten, hyperplastischen und carcinomatösen Endometrium sollten, wenn möglich, diese Fragen klären.

Auf das Vorkommen von lipoidhaltigen Schaumzellen („Xanthomzellen“) im Stroma reifer Endometriumcarcinome hat als erster DUBS an Hand von zwei Fällen aufmerksam gemacht. Da weder Entzündungsscheinungen noch Anzeichen für eine Hypercholesterinämie vorlagen, konnte sie sich die Entstehung dieser Zellen nicht erklären. SCHILLER beschrieb „Xanthomzellen“ im Stroma von zwei Uteruscarcinomen, zwei Endometriumhyperplasien und einem ruhenden Endometrium und nahm an, daß sich diese Zellen durch Speicherung cholesterinartiger Substanzen aus den Stromazellen entwickeln. Er zitierte einen von STOERK bereits 1906 berichteten Fall von Adenocarcinom des Endometriums mit „Pseudoxanthomzellen“. Einen weiteren einschlägigen Fall teilte NUNES mit. CHIARI wies auf das Vorkommen von „Pseudoxanthomzellen“ im Stroma der Endometriumcarcinome hin. HARRIS fand Schaumzellen im Stroma in 11% von 150 untersuchten reifen Adenocarcinomen des Corpus uteri und in 0,5% von 400 Cervixpolypen, dagegen nicht im normalen und hyperplastischen Endometrium. KRONE und LITTRIG wiesen Schaumzellen in 13% von 317 Korpuscarcinomen nach, dagegen in keinem Fall von 72 Adenocarcinomen der Cervix und nie im gutartigen Endometrium. Sie glaubten an eine besondere Reaktion der endometrialen Stromazellen auf einen vermutlich entzündlichen Reiz beim Carcinom. v. NUMERS und NIEMINEN fanden ebenfalls derartige Schaumzellen in einem Teil ihrer Endometriumcarcinome und darüber hinaus in zwölf glandulär-cystischen Hyperplasien. SALM beschrieb im Carcinomstroma in 7,5% seiner Fälle „Lipophagen“, die mit diesen Zellen wohl identisch sind, und die im normalen Endometrium fehlten. Er hielt sie für stark verdächtig auf das Vorliegen eines Carcinoms. ISAACSON u. Mitarb. fanden Schaumzellen in 43% von 100 Korpuscarcinomen, in 1% von 100 glandulär-cystischen Hyperplasien, dagegen nie im normalen Cyclusendometrium und nie in Polypen der Cervixschleimhaut.

FROBOESE untersuchte das Endometrium systematisch auf das Vorkommen von Fett und beschrieb neben einzelnen Fettkörnchen in fast allen Stromazellen außerdem große runde, mit Fettkörnchen beladene Zellen im Stroma, die er vor allem bei zwei Fällen von glandulär-cystischer Hyperplasie sah. BLACK u. Mitarb. fanden bei einer Kastratin nach sechsjähriger Therapie mit Oestrogen Fetttröpfchen in zahlreichen Stromazellen des hyperplastischen Endometriums. Ganz ähnliche Befunde erhob GILBERT. FEYRTER fand unter den „ruhenden Wanderzellen“ des Endometriums unter anderem auch Lipophagen.

* Herrn Prof. H. HAMPERL zum 65. Geburtstag gewidmet.

Diese Arbeit wurde mit Mitteln des United States Public Health Service, Grant GM-09472-02 durchgeführt.

Material und Methode

Untersucht wurden Paraffin- und Gefrierschnitte von 41 normalen Cyclus-endometrien, 29 glandulär-cystischen Hyperplasien, 60 adenomatösen Hyperplasien, 24 Carcinomata *in situ*, 93 Adenocarcinomen des Endometriums und 65 hormonbehandelten Endometrien nach Kastration mit zahlreichen histologischen

und histochemischen bzw. physikalischen Färbemethoden auf Vorkommen und Verhalten der Schaumzellen im Stroma. Von einigen Fällen wurden zusätzlich unfixierte Kryostatschnitte angefertigt und diese, zum Teil mit Nachfixierung in Formalin, auf Doppelbrechung, Eigen- und Sekundärfluoreszenz, und im Phasenkontrastmikroskop untersucht.

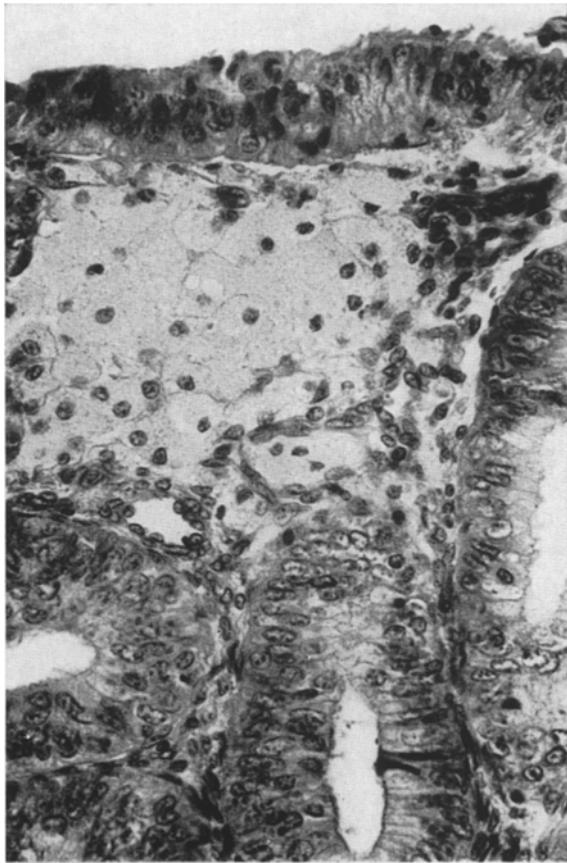


Abb. 1. Reifes Adenocarcinom des Endometriums. Im Stroma zwischen oberflächlichem Epithel und Drüsenschläuchen Gruppe von Schaumzellen. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 325mal

Befunde

1. Im Stroma des *Endometriumcarcinoms* sind typische Schaumzellen häufig anzutreffen (Abb. 1). Ihr zentral gelegener Kern unterscheidet sich wenig oder gar nicht von dem der benachbarten Stromazellen; er ist meist rund, mittelgroß, mit netzigem Chromatin und einem mehr oder weniger deutlich erkennbaren Nucleolus ausgestattet. Einzelne dieser Zellen enthalten auch mehrere Kerne. Das Cytoplasma ist im Paraffinschnitt erfüllt von feinsten, dicht liegenden, stark licht-

brechenden Körnchen oder zum Teil auch leeren Bläschen. Körnchen und Bläschen liegen in den einzelnen Zellen in wechselnder Menge vor und sind im wesentlichen verantwortlich für die schaumige Struktur des Cytoplasmas. Sie lassen sich mit den meisten histologischen Methoden nicht oder nur schwach anfärben. Die Zellen fallen daher schon bei der Lupenvergrößerung durch ihr helles Aussehen auf. In Hämatoxylin-Eosin-Schnitten sind die Körnchen und die Umrandungen der Bläschen ganz blaß rosa, mit Phloxin-Tartrazin färben sie sich schwach gelb-bräunlich, mit Masson-Trichrom schwach grün-bräunlich an, in der Pentachrom-Färbung sind sie hellgrünlich, und mit Azan stellen sie sich größtenteils hellrosa, nur vereinzelt blaßblau dar. Die Reticulumimprägnation

ist an den Körnchen und Bläschen negativ. — Im unfixierten Kryostatschnitt, sowie im Gefrierschnitt nach Formol- und nach Formol-Calcium-Fixierung erkennt man anstelle der nach Paraffineinbettung leeren Bläschen jetzt stark licht- und doppelbrechende Tröpfchen, so daß die „Schaumzellen“ hier von dicht liegenden kleinsten bis größeren Granula erfüllt sind. Ihre rundliche Form und homogene Struktur wird im Phasenkontrastmikroskop besonders deutlich. Die Granula besitzen keine Eigenfarbe. Die Schaumzellen zeigen eine sehr intensive grüne Eigenfluorescenz ihres Cytoplasmas (Abb. 2).

Physikalischen und histochemischen Reaktionen gegenüber verhalten sich die Körnchen und Bläschen bzw. im Paraffinschnitt die Bläschenumrandungen folgendermaßen:

PAS-Reaktion¹: positiv; im Gefrierschnitt auch einzelne Körnchen negativ.

PAS nach Diastase¹: positiv.

PAS nach Azetylierung¹: negativ.

Sudanschwarz B¹: positiv.

Sudan III und IV¹: positiv.

Sudan III und IV nach Vorbehandlung in kaltem Azeton¹: negativ.

Aldehydfuchsin ohne Oxydation²: negativ.

Aldehydfuchsin nach Oxydation²: positiv.

Plasmal-Reaktion¹: negativ.

¹ Nach PEARSE.

² Nach HUMASON.

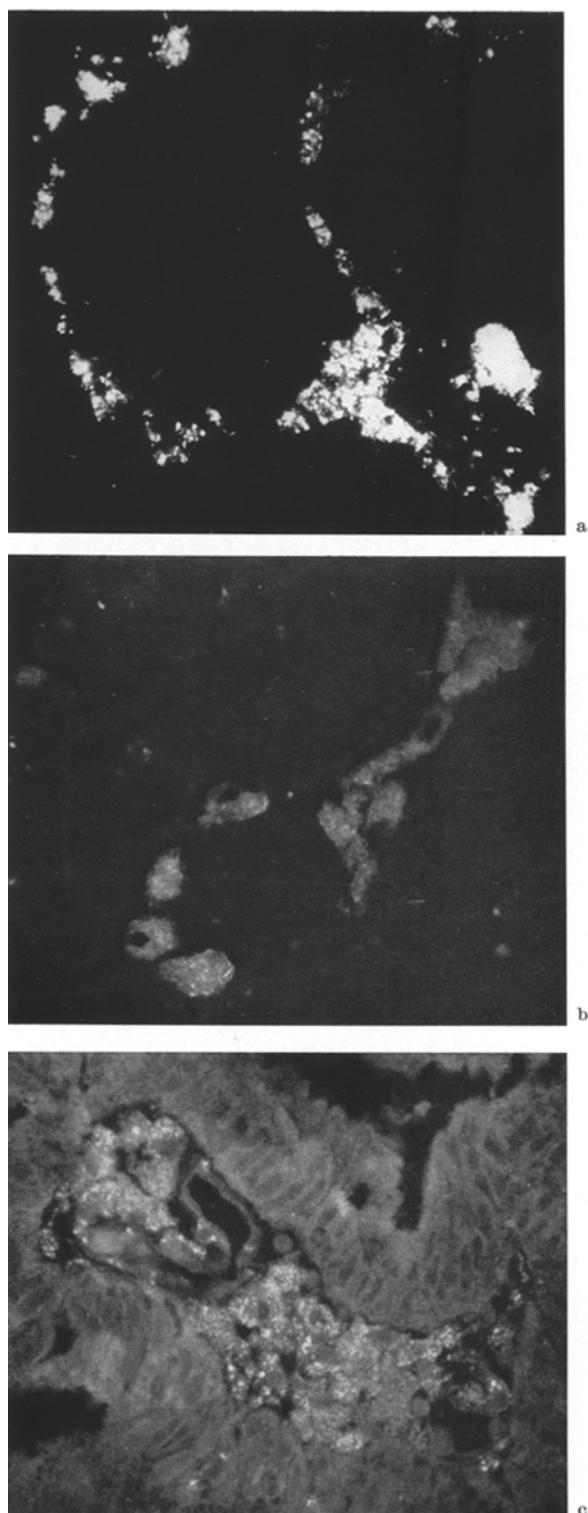


Abb. 2a—c. Reifes Adenocarcinom des Endometriums. Ungefärbter Kryostatschnitt. Gruppe von Schaumzellen im Stroma zwischen carcinomatösen Drüsenschläuchen. a Doppelbrechung, b und c Eigenfluorescenz der Schaumzellen. Vergr. 270mal (auf 10/20 verkleinert)

Pseudoplasmal-Reaktion¹: positiv; wie PAS-Reaktion.

Toluidinblau¹: negativ.

Alcianblau bei pH 2,5¹: negativ (nur vereinzelte positive Bläschenumrandungen).

Luxolblau¹: negativ.

Molisch-Reaktion (nach DIEZEL)¹: negativ.

Eigenfluoreszenz: grün.

Sekundärfluoreszenz (nach BURKL): grün.

Sekundärfluoreszenz mit Phosphin 3R (nach HAITINGER und HAMPERL, sowie POPPER): silberweiß.

Doppelbrechung am Paraffinschnitt: negativ.

Doppelbrechung am Gefrierschnitt: positiv, teilweise mit Malteserkreuzen.

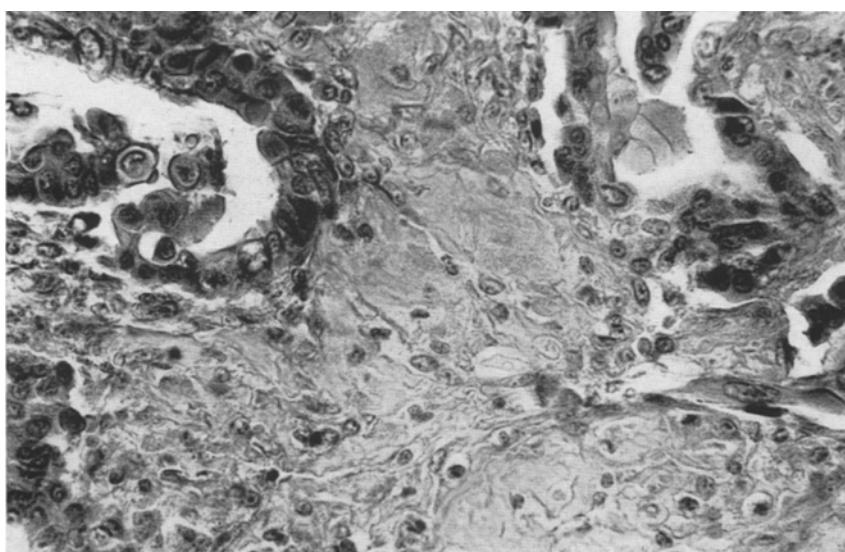


Abb. 3. Adenocarcinom des Endometriums. Im Stroma teilweise hyalin umgewandelte Schaumzellen. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 325mal (auf $1^{1/2}$ verkleinert)

Tetrazolium (nach WATTENBERG und nach LEVY et al.): negativ.

Cholesterin und -ester (nach ADAMS und nach SCHULTZ¹): ein Teil der Körnchen positiv, die anderen negativ.

Okamoto-Methode für Cholesterin (nach UEDA)¹: negativ.

Berliner Blau-Reaktion¹: negativ.

Methylgrün-Pyronin¹: negativ.

Die Schaumzellen erreichen die *Größe* von ausgereiften Deciduazellen und sind oft gegeneinander abgeflacht, so daß sie eine angedeutet eckige *Gestalt* annehmen können. Sie werden von ganz zarten Reticulumfasern einzeln umspinnen. Diese Zellen liegen meist in Gruppen beisammen in den stromareicheren, meist oberflächlichen Anteilen des Carcinoms (Abb. 1) oder drängen in stromaarmen Bezirken die carcinomatösen Drüsenschläuche auseinander und reichen dann direkt bis an das Drüsenepithel heran. Sie umgeben oft kleinere Gefäße des Stromas und sind überhaupt immer in gut erhaltenen und gut durchbluteten Bezirken anzutreffen. Eine entzündliche Reaktion ist in ihrer Umgebung nicht nachweisbar. Die *Zahl* und *Ausdehnung* der Schaumzellen ist in den einzelnen Carcinomen unterschiedlich: von wenigen Schaumzellen im ganzen histologischen Präparat bis zur schaumzelligen Umwandlung des gesamten Stromas gibt es alle Übergänge. Ihr *Vorkommen* ist zum Teil abhängig vom Reife-grad des Tumors: im hier vorliegenden Material finden sich Schaumzellen in 25% der unreifen, 38% der reifen Adenocarcinome und in 43% der Adenocarcinome.

¹ Nach PEARSE.

Von typischen großen Schaumzellen bis zu kleineren Stromazellen mit einzelnen Lipoidkörnchen im Cytoplasma finden sich bei näherer Durchmusterung der Präparate alle Übergänge. Selbst in den Carcinomen, die keine typischen Schaumzellen enthalten, sind fast regelmäßig kleinere, lipoidkörnchenhaltige Stromazellen auch im Paraffinschnitt nachweisbar. — Andererseits finden sich in einigen Carcinomen Gruppen von hyalinisierten großen Stroma zellen von gleicher Form und Lagerung wie die Gruppen typischer Schaumzellen; auch hier lassen sich fließende Übergänge zwischen diesen beiden Zelltypen auffinden, so daß es sich bei den hyalinisierten Zellen sehr wohl um Endstadien der Schaumzellen handeln könnte (Abb. 3).

Im Gefrierschnitt fällt bei Sudanrotfärbung auf, daß viele kleine Stromazellen in ihrem länglichen Cytoplasmaleib feinste, kräftig rote Fettröpfchen enthalten, denen gegenüber die

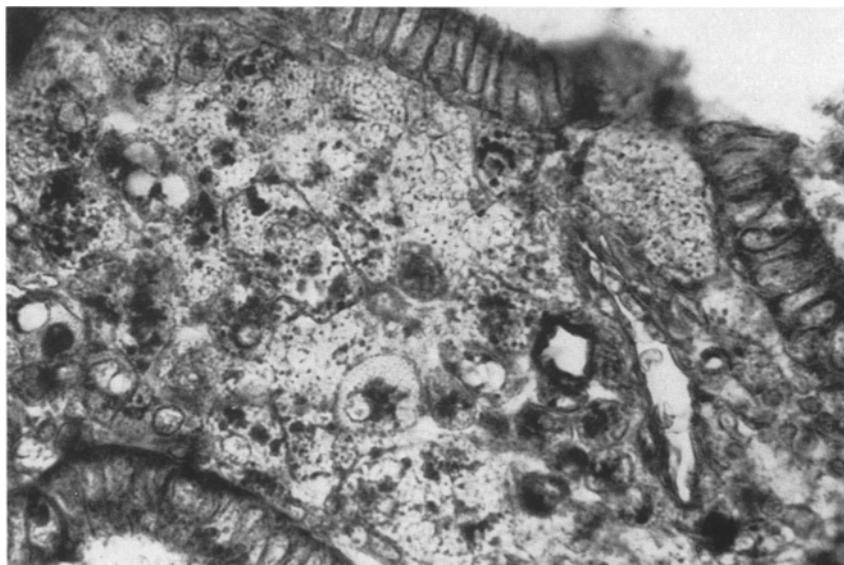


Abb. 4. Adenomatöse Hyperplasie des Endometriums bei einer 69jährigen Patientin, die 20 Jahre lang kontinuierlich mit Stilboestrol behandelt wurde. Das gesamte Stroma ist schaumzellig umgewandelt. Färbung: Sudanschwarz B. Vergr. 520mal

Körnchen der Schaumzellen heller orange erscheinen. Diese kräftig roten Tröpfchen geben eine positive Plasmalreaktion und weisen eine intensiv gelbe Eigenfluorescenz auf, wie sie schon HAMPERL im Endometrium und im Ovarstroma in derartigen Zellen auffiel. Sie müssen daher von den Lipoidgranula der Schaumzellen und der kleineren Stromazellen unterschieden werden.

2. Untersucht wurden weiterhin verschiedene Formen der *Hyperplasien des Endometriums*, von denen bekannt war, daß sie aus dem nicht carcinomatösen Restendometrium eines Carcinoms stammten, oder später in ein Carcinom übergegangen waren. Diese Endometriien enthalten Gruppen von Schaumzellen im Stroma, die mit den im Carcinom gefundenen identisch sind. Ihre Häufigkeit schwankt je nach dem Grad der Hyperplasie: 30 % der glandulär-cystischen Hyperplasien, 53 % der adenomatösen Hyperplasien und 40,9 % der als Carcinoma in situ bezeichneten präcancerösen Form der adenomatösen Hyperplasie enthalten derartige Zellgruppen. Dabei ist die Ausdehnung der Schaumzellen in den adenomatösen Hyperplasien nicht nur prozentuell, sondern auch zahlenmäßig am größten; in einigen adenomatösen Hyperplasien besteht das gesamte Stroma nur noch aus Schaumzellen (Abb. 4). Es fällt auch hier wieder auf, daß die Schaumzellen nur in gut erhaltenen und von entzündlichen oder degenerativen Veränderungen freien Stromabezirken zu finden sind. Stellenweise könnte man den Eindruck gewinnen, daß einige dieser Zellen das Drüsenepithel durchwandern, da sie dieses gelegentlich lumenwärts oder seitwärts wegzudrängen scheinen, und da man ihnen sehr ähnliche abgerundete Zellelemente ab und zu auch im Lumen der Drüsen antrifft. Im Verband

des Drüsenepithels selbst aber sind sie in unseren Präparaten nicht nachweisbar, so daß die Durchwanderung in Frage gestellt bleiben muß.

3. Die bereits in einer früheren Arbeit (HELLWEG, FERIN, OBER) ausgewerteten 65 *Endometrien von Kastratinnen* nach Behandlung mit verschiedenen oestrogenen und gestagenen Hormonen wurden auf das Vorkommen von Schaumzellen systematisch durchgesehen. Die atrophischen Endometrien der nicht hormonell behandelten Kastratinnen sind frei von Schaumzellen. Nach alleiniger Behandlung mit Oestrogenen dagegen sind Gruppen von großen hellen Zellen im Stroma dieser hyperplastischen Endometrien nachweisbar, die den Schaumzellen zum Teil sehr ähnlich sehen. Wir wollen sie hier als Schaumzellen bezeichnen, obwohl ihre Identität mit diesen nicht einwandfrei bewiesen werden kann, da keines dieser Endometrien nach Kastration gleichzeitig oder später ein Carcinom aufwies. Diese Zellen sind um so zahlreicher, je länger das Oestrogen verabreicht wurde. Die Gesamtdosis scheint dabei eine geringere Rolle zu spielen als die Länge der Behandlungsdauer. Die meisten derartigen Zellen weist ein hyperplastisches Endometrium nach 93tägiger Verabreichung von täglich viermal 50 mg Ovocyclin M auf, während ein anderes Endometrium nach 22tägiger Ovocyclinverabreichung gleicher Tagesdosis sehr viel weniger Schaumzellen enthält, ein weiteres nach 37tägiger Therapie schon etwas mehr. Ein 26 Tage lang mit nur zweimal 10 mg Ovocyclin M behandeltes Endometrium enthält etwa die gleiche Zahl an Schaumzellen wie ein gleich lange mit 50 mg täglich behandelter Fall. Schaumzellen sind auch noch in den Fällen nachweisbar, die nach längerer alleiniger Medikation von Oestrogen bis zu 2 Tage zusätzlich Gestagene erhielten. Nach längerer zusätzlicher Gabe von Gestagenen erfolgt die der Umwandlung zu Schaumzellen ähnliche, aber doch gut davon unterscheidbare Umwandlung der Stromazellen zu prädezidualen Zellen mit Größerwerden der Kerne und Zellabrundung. Gruppen von ziemlich großen, hell erscheinenden Stromazellen sind ab und zu noch im Stroma dieser Fälle erkennbar. Ob es sich hier um zugrundegehende Schaumzellen oder nur ödematos aufgequollene degenerierende Stromazellen handelt, lässt sich aber nicht sicher entscheiden. Auffallend ist, daß typische Schaumzellen immer nur in Abwesenheit von prädezidualen Zellen und von endometrialen Körnchenzellen nachweisbar sind.

4. Im *normal proliferierenden und sezernierenden Endometrium* sind keine typischen Schaumzellen nachweisbar. Man erkennt lediglich bei Sudanschwarzfärbung in einigen Fällen einzelne kleine oder mittelgroße Stromazellen mit spärlichen oder reichlicheren Lipoidkörnchen im Cytoplasma, die den im Carcinom als mögliche Übergangsstadien zu Schaumzellen bezeichneten Elementen gleichen könnten. Markante Unterschiede zwischen proliferierenden und sezernierenden Endometrien haben sich dabei nicht ergeben; jedoch erscheinen die lipoidkörnchenhaltigen Stromazellen in der Proliferationsphase im allgemeinen größer als in der Sekretionsphase. Die prädezidualen Zellen der Sekretionsphase sind regelmäßig frei von Fettkörnchen.

Besprechung

Frage man sich nach Herkunft und Entstehung der Schaumzellen, so lässt sich, übereinstimmend mit früheren Autoren (DUBS, SCHILLER, HARRIS), eine entzündliche Genese im Sinne von Pseudoxanthomzellen ausschließen, da entzündliche Veränderungen in Umgebung dieser Zellen regelmäßig fehlten. Auch ein Zusammenhang der Schaumzellenentstehung mit einem schnellen Zerfall von Carcinomgewebe kann nicht bestehen, da gerade die reifen Carcinome die meisten Schaumzellen enthielten. Echte Xanthomzellen können ebenfalls nicht vorliegen, da in keinem bisher beschriebenen Fall eine Hypercholesterinämie bestand.

Auffallend dagegen ist ein *Zusammenhang* dieser Zellen mit einem Überangebot oder einer Alleinwirkung von *Oestrogen*, sei es aus exogener oder endogener Quelle. Ein derartiges Überangebot war bei den nur mit Oestrogenen behandelten Kastratinnen unseres Materials direkt nachweisbar (wie auch bei BLACK et al. und bei GILBERT) und hatte dort auch zur Entwicklung einer glandulär-cystischen Hyperplasie geführt. Bei den nicht kastrierten Patientinnen andererseits enthielten nur 30% der glandulär-cystischen Hyperplasien Schaumzellen. Das

könnte daran liegen, daß gelegentliche Progesteronreize in diesen Fällen die Entwicklung typischer Schaumzellen unterdrücken. Der Prozentsatz der so gut wie immer unter alleinigem Oestrogeneinfluß sich entwickelnden adenomatösen Hyperplasien mit Schaumzellen war daher auch viel höher (53%).

Eine Patientin mit adenomatöser Hyperplasie, bei der das ganze Stroma schaumzellig umgewandelt war, hatte in der Menopause 20 Jahre lang Stilboestrol erhalten (Abb. 4), eine andere mit genau gleichem Stromabefund 12 Jahre lang. Bei 24 % der anderen Hyperplasien und Carcinome mit Schaumzellen im Stroma waren Oestrogenbehandlungen bis zu 10 Jahren nachweislich vorausgegangen, übrigens auch bei einem Fall von HARRIS, KARPAS und BRIDGE beschrieben ein Korpuscarcinom bei einer 55jährigen Frau nach 10jähriger Oestrogentherapie mit „Psammomkörpern“ im Stroma, bei denen es sich den Abbildungen nach offensichtlich um hyalin umgewandelte Schaumzellen gehandelt haben könnte.

Das besonders auffallende Vorkommen der Schaumzellen beim Endometriumcarcinom könnte in der gleichen Richtung sprechen, da beim Endometriumcarcinom in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein primärer oder sekundärer Hyperoestrogenismus nachweisbar ist. Von den insgesamt neun Fällen unserer Carcinome mit übermäßig reichlichen Schaumzellen im endometrialen Stroma waren vier vorher jahrelang mit Oestrogenen behandelt worden, und eine Patientin hatte eine einseitige Oophorektomie durchgemacht. In den übrigen vier Fällen ließ sich eine genaue Anamnese nicht mehr erheben. Bemerkenswert häufig fand sich in der Vorgeschichte eine zum Teil längere Zeit vorher erfolgte Entfernung eines Ovars, so z.B. bei DUBS, und auch in 12,5 % der hier beschriebenen Carcinome und Hyperplasien mit reichlichen Schaumzellen im Stroma. BRINKLEY u. Mitarb. haben gezeigt, daß nach einseitiger Ovarioktomie im verbliebenen Ovar die Zahl der großen Follikel beträchtlich steigt bei gleichzeitiger Verminderung des Corpus-luteum-Gewebes. RYWLIN u. Mitarb. beschrieben zwei Fälle von eigentümlichen Myomen, die nach früherer Entfernung eines Ovars auftraten, und bei denen sich Gruppen von „klaren Zellen“ in Myom, Myometrium und Endometrium fanden. Den Abbildungen nach könnte es sich hier sehr wohl um Schaumzellen gehandelt haben. — Im normalen, unter hormonellem Gleichgewicht von Oestrogen und Progesteron stehenden Endometrium wurden Schaumzellen nie gesehen. —

Den morphologischen Befunden nach ist es als sicher anzunehmen, daß sich die Schaumzellen *aus den endometrialen Stromazellen entwickeln*. Diese sprechen bekanntermaßen sehr leicht auf hormonelle Reize an. Es wäre gut vorstellbar, daß die gleichen Stromazellen, die sich unter dem Einfluß von Progesteron zu dezidualen Zellen und Körnchenzellen umwandeln, unter dem alleinigen Einfluß von Oestrogen zu Schaumzellen werden. Die Entwicklung der Stromazellen zu Schaumzellen beginnt auch an den gleichen Orten, an denen die ersten prädezidualen Zellen zu finden sind: in den oberflächlichen und pericapillären Gebieten.

Die *histochemischen Befunde* der Körnchen im Cytoplasma der Schaumzellen erlauben folgende vorsichtige Deutung: Die positive Reaktion der Schaumzellgranula mit Sudanschwarz B läßt auf die Anwesenheit von Lipoiden schließen. Da diese Granula nach Paraffineinbettung nur teilweise aus der Zelle gelöst sind, und da sie sich mit einigen histologischen Reaktionen anfärbaren lassen, ist eine lockere Bindung dieser Lipide an Trägersubstanzen zu vermuten. Die Gruppe der in Frage kommenden Lipide wird durch die positive PAS-Reaktion weiter eingeengt: es könnte sich danach um Glykolipide (Cerebroside, Ganglioside)

oder Lipoide mit reaktionsfähigen Aldehyd- oder Ketogruppen (Acetalphosphatide, Steroide) oder mit Doppelbindungen (Lipopigmente) handeln. Das Vorliegen von Glykolipoiden wird durch die negative Molisch-Reaktion, das negative Verhalten gegenüber Luxolblau und die fehlende Metachromasie sehr unwahrscheinlich. Lipopigmente müßten eine Eigenfarbe aufweisen, die den Schaumzellkörnchen fehlt, und eine positive Plasmalreaktion zeigen. Außerdem dürften sie im Paraffinschnitt auch nicht zum Teil aus der Zelle herausgelöst sein. Die diastase-resistente positive Reaktion mit PAS und die positive Pseudoplasmalreaktion werden also höchstwahrscheinlich durch das Vorliegen von Aldehyd- oder Ketogruppen bedingt sein. Für die Anwesenheit von Aldehydgruppen spricht auch bei fehlender Metachromasie die nur nach Oxydation positive Reaktion mit Aldehydfuchsin. Dabei lassen sich Acetalphosphatide durch die negative Plasmalreaktion ziemlich sicher ausschließen und Phosphatide allgemein durch das negative Verhalten gegenüber Luxolblau. Somit bleiben die Steroide als möglicher Bestandteil der Schaumzellgranula übrig. Eigenfluoreszenz zeigen außer den Steroiden unter den Lipoiden noch die Lipopigmente, die wir als Bestandteil der Schaumzellgranula ausschließen könnten. Wohl aber dürfte es sich bei den in den kleinen Stromazellen gefundenen intensiv gelb fluoreszierenden Fettkörnchen mit positiver Plasmalreaktion um derartige Lipopigmente gehandelt haben (HAMPERL). Die intensiv grüne Eigenfluoreszenz der Körnchen und des Schaumzellecytoplasmas stimmt mit der Eigenfluoreszenz oestrogenproduzierender Zellen, z. B. im Syncytium der Placenta und in den Thecazellen des Ovars (HAMPERL; DEMPSEY und WISLOCKI; ROCKENSCHAUB), überein. Die silberweiße Sekundärfluoreszenz der Schaumzellkörnchen nach Fluorochromierung mit Phosphin 3R läßt vermuten, daß daneben auch Cholesterinester vorliegen könnten (LENNERT). Dafür sprechen auch die an einem Teil der Körnchen positiven Reaktionen nach ADAMS, die für 3-Hydroxy- Δ^5 -Steroide spezifisch ist, und nach SCHULTZ. Die Reaktionen auf Cholesterin selbst waren dagegen negativ (entsprechend dem Fehlen von Aldehyd- oder Ketogruppen im Cholesterin). Für Ketosteroide gibt es bis heute keinen spezifischen histochemischen Nachweis. Eine Reihe der an den Schaumzellen positiv gefundenen Reaktionen waren aber auch an den Lipoidkörnchen im Syncytium der Placentarzotten positiv, so z. B. Sudanschwarz B, Pseudoplasmal-Reaktion, Schultz-Reaktion, Eigenfluoreszenz, Doppelbrechung (s. WISLOCKI und PADYKULA). PFLEIDERER und DIEZEL fanden an den Thekazellen des Ovars fast identische histochemische Befunde. Progesteron und Testosteron lassen sich ziemlich sicher durch die negative Tetrazoliumreaktion (WATTENBERG, LEVY u. Mitarb.) ausschließen, die auf das Fehlen der für die Synthese dieser Ketosteroide wichtigen Steroid- 3β -ol-dehydrogenase hindeutet. Oestrogene dagegen werden durch die negative Tetrazoliumreaktion nicht ausgeschlossen (GOLDBERG u. Mitarb.). Danach könnten die Körnchen der Schaumzellen möglicherweise Oestrogene oder Cholesterinester oder höchstwahrscheinlich beide nebeneinander in mehr oder weniger lockerer Bindung an Trägersubstanzen (teilweise Löslichkeit und zum Teil unterschiedliche Färbbarkeit) enthalten. Daß sich die Körnchen in der gleichen Schaumzelle einigen Reaktionen gegenüber teils positiv, teils negativ verhalten, deutet darauf hin, daß zweierlei Körnchen verschiedener Zusammensetzung vorliegen müssen. Bekanntlich spielt Cholesterin als Vorstufe bei der Oestrogensynthese eine Rolle (INHOFFEN; WERBIN und LEROY; DORFMAN; RYAN).

Theoretisch ergeben sich aus den hier zusammengetragenen Befunden zwei Möglichkeiten für die *kausale Genese* der Schaumzellen:

1. käme eine reaktive Entstehung auf *Oestrogenmangel* in Frage, eine kompensatorische Produktion von Oestrogen in diesen Zellen, wie man sie nach Entfernung eines oder beider Ovarien (Kastration) unter Umständen erwarten könnte.

FROEWIS und ULM fanden in Ratten injizierten Extracten aus proliferierenden, hyperplastischen und carcinomatösen Endometriien eine starke Oestrogenwirksamkeit, die dem sezernierenden Endometrium fehlte. Woher stammt dieses Oestrogen? GIESEMANN; FEYERER und FROEWIS sowie MÜLLER sahen die hellen Zellen im Drüseneipithel als peripheres endokrines Organ an und brachten sie mit der Oestrogenproduktion in Zusammenhang (s. auch JAKOBOWITS). Der größte Teil dieser hellen Zellen enthält aber kein Fett und ist wohl sicher anderer Genese (HAMPEL; SARBACH; FUCHS; SCHÜLLER; WESSEL). Nur in einigen Drüsenzellen wurden Lipoidkörnchen nachgewiesen (SIRTORI und MORANO; WESSEL). Hier könnte es sich vielleicht um das Drüseneipithel durchwandernde Schaumzellen handeln („Stromazelltyp“ nach WESSEL). Es wäre aber denkbar, daß das Endometrium-stroma dem Ovarstroma vergleichbare Potenzen hat, und daß diese beiden Gewebe auch auf den gleichen Reiz in ähnlicher Weise, vielleicht im Sinne einer Anpassungshyperplasie, reagieren könnten. Die bei Vorliegen eines Endometriumcarcinoms häufig im Rinden-stroma des Ovars nachweisbaren Thecazellwucherungen einerseits (s. Abb. 5) und die nachweislich oestrogen-produzierenden Zellen der Theca interna andererseits sind morphologisch und histochemisch den Schaumzellgruppen im Endometrium vergleichbar. Auch die hyalinisierten Endstadien der Schaumzellen sehen den Narben der Thecazellherdchen zum Verwechseln ähnlich. Das im Ovar und vielleicht im Endometrium sozusagen kompensatorisch im Übermaß gebildete Oestrogen könnte sekundär zum Hyperoestrogenismus mit seinen weiteren Folgen (glandulär-cystische Hyperplasie, adenomatöse Hyperplasie, und gegebenenfalls bei anhaltendem ungehemmtem Oestrogeneinfluß zum Carcinom) führen.

2. Die zweite Möglichkeit ist die einer reaktiven Entstehung der Schaumzellen im Endometrium und möglicherweise auch der Thecazellherdchen im Ovar auf ein Oestrogenüberangebot, wie wir es unter anderem bei alleiniger Medikation von Oestrogen über einen längeren Zeitraum zu erwarten haben, oder bei Vorliegen eines endogenen Hyperoestrogenismus, wie z.B. bei oestrogen-produzierendem Ovartumor oder einer übergeordneten endokrinen Störung.

In diesem Falle wären die Entwicklung der glandulär-cystischen und adenomatösen Hyperplasie einerseits und die Entwicklung der Schaumzellen andererseits nur Folgen des gleichen, zum Hyperoestrogenismus führenden Geschehens. Es ist bekannt, daß Oestrogen die Phagocytose von Plasmalipoiden durch das RES anregt (NICOL; HELLER u. Mitarb.; NICOL u. Mitarb.). Eine reaktive Entstehung auf Oestrogenüberangebot nahm SCULLY auch für die Thecazellherdchen an. SOMMERS und MEISSNER beobachteten Stromazellwucherungen im Ovar sogar bis zur Bildung oestrogenaktiver Tumoren bei Kaninchen nach Stilboestrolgaben.

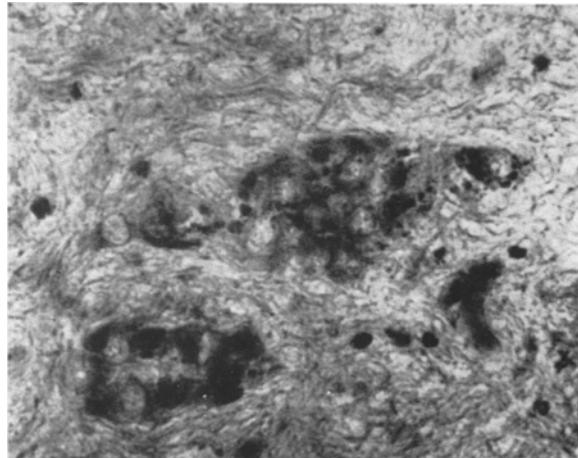


Abb. 5. Fettkörnchenhaltige Thecazellherdchen in der Ovarial-rinde bei Endometriumcarcinom. Färbung: Sudanschwarz B. Vergr. 520mal

Die Frage, um welche der beiden Möglichkeiten es sich bei der Entstehung der Schaumzellen handelt, oder ob das Geschehen durch Einschalten übergeordneter Regulationen seitens der Hypophyse oder Nebenniere noch komplizierter oder andersartig ist, wird man erst nach weiteren diesbezüglichen Untersuchungen genauer beantworten können. Daß das menschliche Endometrium grundsätzlich imstande ist, auf Hormone nicht nur anzusprechen, sondern sie unter Umständen auch selbst zu produzieren, wird nach neueren Untersuchungen immer wahrscheinlicher. Für das Relaxin glauben wir, seine Produktion in den endometrialen Körnchenzellen gezeigt zu haben (DALLENBACH und DALLENBACH-HELLWEG). Für Oestrogen (und vielleicht Progesteron) sollte eine derartige Möglichkeit immerhin diskutiert werden. Einen Hinweis in dieser Richtung gibt vielleicht auch die Beobachtung, daß in der Gewebekultur explantiertes Endometrium sich seinem Cyclus entsprechend weiterentwickelt, obwohl es von den Ovarialhormonen getrennt ist (HELLWEG und SHAKA; EHRMANN et al.).

Praktische Bedeutung könnte der Nachweis von Schaumzellen im Endometrium dadurch gewinnen, daß diese Zellen höchstwahrscheinlich Ursache oder Folge eines Hyperoestrogenismus sind. Da der Hyperoestrogenismus bei der Entwicklung des Korpuscarcinoms eine wesentliche Rolle spielt, könnten die Schaumzellen einen Hinweis auf die Möglichkeit der Carcinomentstehung in einem derartigen Endometrium geben.

Zusammenfassung

Im Stroma des reifen Adenocarcinoms des Endometriums kommen in etwa 38% der Fälle Gruppen von großen Schaumzellen vor. Sie liegen in gut erhaltenen, gut durchbluteten und entzündungsfreien Anteilen des Carcinoms. Gleich aussehende Zellgruppen fanden sich in 30% der glandulär-cystischen Hyperplasien, 53% der adenomatösen Hyperplasien und 40,9% der Carcinomata *in situ* des Endometriums, und weiterhin in den hyperplastischen Endometrien der nur mit Oestrogenen behandelten Kastratinnen. Histochemisch ließen sich in den feinen Granula der Schaumzellen Lipoide nachweisen, die eine grüne Eigenfluoreszenz zeigen, und bei denen es sich höchstwahrscheinlich um Cholesterinester und/oder Oestrogen handelt.

Ein Zusammenhang der Schaumzellen mit einem ungehemmten Oestrogen-einfluß ist anamnestisch sehr auffallend. Die Entwicklung aus endometrialen Stromazellen könnte entweder kompensatorisch durch Oestrogenmangel angeregt werden, oder reaktiv durch Oestrogenüberangebot, oder vielleicht durch eine übergeordnete Regulationsstörung im Hypophysen- oder Nebennierensystem.

Foam cells in the Stroma of the Endometrium: Occurrence and Histochemical Studies

Summary

Groups of large foam cells may be found in the stroma in about 38% of mature adenocarcinomas of the endometrium. These cells are located in viable, well vascularized regions of the carcinoma that are free from inflammation. Similar appearing groups of cells are found in 30% of the endometria showing glandular-cystic hyperplasia, in 53% of those showing adenomatous hyperplasia, and in 40.9% of those with carcinoma *in situ*. The foam cells are also found in the

hyperplastic endometria of castrated women treated only with estrogens. Lipoids may be demonstrated histochemically in the fine granules of the foam cells. These lipoids give a green autofluorescence, indicating most probably cholesterol esters or estrogens. The association of the foam cells with an unopposed estrogen effect is clinically very striking. The foam cells apparently develop from the stromal cells. This development might be induced either compensatorily by an estrogen deficiency or reactively by estrogen overdosage and storage, or perhaps brought about by altered hypophyseal or adrenal regulating mechanisms.

Ich danke Herrn Dr. HOUSE (Hanover) und Herrn Dr. CUNNINGHAM (Springfield, Vermont) für Untersuchungsmaterial.

Literatur

- ADAMS, C. W. M.: A perchloric acid-naphthoquinone method for the histochemical localization of cholesterol. *Nature (Lond.)* **192**, 331 (1961).
- BLACK, J., O. S. HEYNS, and J. GILLMAN: The value of basal fat in the human uterus as an indicator of optimum progesterone activity. *J. clin. Endocr.* **1**, 547 (1941).
- BRINLEY, H. J., E. W. WICKERSHAM, N. L. FIRST, and L. E. CASIDA: Effect of unilateral ovariectomy on the structure and function of the corpora lutea of the pig. *Endocrinology* **74**, 462 (1964).
- BURKL, W.: Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis der Sexualhormone im Rattenhoden. *Z. Zellforsch.* **40**, 379 (1954).
- CHIARI, H.: Pathologische Anatomie des Gebärmutterkarzinoms. In: SEITZ-AMREICH, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. IV, S. 534. München: Urban & Schwarzenberg 1955.
- DALLENBACH, F. D., u. G. DALLENBACH-HELLWEG: Immunohistologische Untersuchungen zur Lokalisation des Relaxins in menschlicher Placenta und Decidua. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 301 (1964).
- DALLENBACH-HELLWEG, G.: Das Karzinom des Endometriums und seine Vorstufen. Verh. Dtsch. Ges. Path. **48**. Tagg 1964 (im Druck).
- DEMPSEY, E. W., and G. B. WISLOCKI: Observations on some histochemical reactions in the human placenta, with special reference to the significance of the lipoids, glycogen and iron. *Endocrinology* **35**, 409 (1944).
- DORFMAN, R. I.: Comments on the metabolism of steroid hormones. *Cancer Res.* **17**, 535 (1957).
- DUBS, I.: Xanthomzellenbildung in der Uterusschleimhaut bei Funduskarzinom. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **34**, 145 (1923).
- EHRMANN, R. L., H. A. MCKELVEY, and A. T. HERTIG: Secretory behavior of endometrium in tissue culture. *Obstet. and Gynec.* **17**, 416 (1961).
- FEYRTER, F.: Über den zelligen Bestand des Stroma der menschlichen Corpusmucosa. *Arch. Gynäk.* **190**, 47 (1957).
- , u. J. FROEWIS: Zur Frage der „Hellen Zellen“ in der Schleimhaut der menschlichen Gebärmutter. *Gynaecologia (Basel)* **127**, 33 (1949).
- FROBOESE, C.: Die Verfettung des Endometriums. Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Uterusschleimhaut. *Virchows Arch. path. Anat.* **250**, 296 (1924).
- FROEWIS, J., u. R. ULM: Weitere tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der inneren Sekretion des Uterus. *Acta neuroveg. (Wien)* **15**, 101 (1957).
- FUCHS, M.: Über die „hellen Zellen“ im Epithel der menschlichen Uterusschleimhaut. *Acta anat. (Basel)* **39**, 244 (1959).
- GISEMAN, E.: Die helle Zelle in der Uterusschleimhaut. *Beitr. path. Anat.* **108**, 153 (1943).
- GILBERT, C.: The distribution of fat in the endometrium of the castrate rabbit after treatment with estradiol benzoate and progesterone. *Endocrinology* **30**, 773 (1942).
- GOLDBERG, B., G. E. S. JONES, and J. D. WOODRUFF: A histochemical study of steroid 3β -ol dehydrogenase activity in some steroid-producing tumors. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **86**, 1003 (1963).

- HAITINGER, M., u. H. HAMPERL: Die Anwendung des Fluoreszenzmikroskops zur Untersuchung tierischer Gewebe. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **33**, 193 (1933).
- HAMPERL, H.: Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe. *Virchows Arch. path. Anat.* **292**, 1 (1934).
- Über die hellen Flimmerepithelzellen der menschlichen Uterusschleimhaut. *Virchows Arch. path. Anat.* **319**, 153 (1950).
- HARRIS, H. R.: Foam cells in the stroma of carcinoma of the body of the uterus and uterine cervical polyps. *J. clin. Path.* **11**, 19 (1958).
- HELLER, J. H., R. M. MEIER, R. ZUCKER, and G. W. MAST: The effect of natural and synthetic estrogens on the reticulo-endothelial system function. *Endocrinology* **61**, 236 (1957).
- HELLWEG, G., J. FERIN u. K. G. OBER: Über die Bildung von endometrialen Körnchenzellen bei Kastratinnen unter Hormoneinfluß. *Acta endocr. (Kbh.)* **33**, 261 (1960).
- , and J. A. SHAKA: Endometrial granulocytes. Tissue culture studies of endometrium and decidua with special attention to the endometrial granulocytes. *Obstet. and Gynec.* **13**, 519 (1959).
- HUMASON, G. L.: *Animal tissue techniques*. San Francisco and London: W. H. Freeman & Co. 1962.
- INHOFFEN, H. H.: Übergang von Sterinen in aromatische Verbindungen. *Angew. Chemie* **53**, 471 (1940).
- ISAACSON, P. G., L. M. J. R. PILOT, and J. G. GOOSELAW: Foam cells in the stroma in carcinoma of the endometrium. *Obstet. and Gynec.* **23**, 9 (1964).
- JAKOBOVITS, A.: Experimentelle Beiträge zum Problem der sogenannten hellen Zellen der Gebärmutter schleimhaut. *Z. Geburtsh. Gynäk.* **142**, 313 (1955).
- KARPAS, C. M., and M. F. BRIDGE: Endometrial adenocarcinoma with psammomatous bodies. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **84**, 935 (1963).
- KRONE, H. A., u. G. LITTIG: Über das Vorkommen von Schaumzellen im Stroma von Adenokarzinomen des Corpus uteri. *Arch. Gynäk.* **191**, 432 (1959).
- LENNERT, K.: Die Histochemie der Fette und Lipoide. *Z. wiss. Mikr.* **62**, 368 (1955).
- LEVY, H., H. W. DEANE, and B. L. RUBIN: Visualization of steroid-3 β -ol-dehydrogenase activity in tissues of intact and hypophysectomized rats. *Endocrinology* **65**, 932 (1959).
- MÜLLER, H. G.: Das Vorkommen heller epithelialer Zellen in der Mucosa uteri der Frau. *Zbl. Gynäk.* **73**, 1187 (1951).
- NICOL, T.: The effect of estrogen on the reticulo-endothelial system. *Trans. roy. Soc. Edinb.* **58**, 449 (1935).
- D. L. J. BILBEY, and C. C. WARE: Effect of various stilbene derivatives on the reticulo-endothelial system. *Nature (Lond.)* **181**, 1538 (1958).
- NUMERS, C. v., u. U. NIEMINEN: Beobachtungen über das Vorkommen von Schaumzellen im Endometriumstroma bei Hyperplasie. *Acta path. microbiol. scand.* **52**, 133 (1961).
- NUNES, A.: Três tumores raros do útero: papiloma xantomatoso, adenocárcino-condrosarcoma, polipo mucoso do corpo invadido por endometriose. *Anat. lusit.* **4**, 461 (1945).
- PEARSE, A. G. E.: *Histochemistry — theoretical and applied*. London: J. and A. Churchill Ltd. 1961.
- PFLEIDERER, A., u. P. B. DIEZEL: Histochemische Untersuchung der Fette und Lipoide im Gelbkörper. *Frankfurt. Z. Path.* **70**, 207 (1959).
- ROCKENSCHAUB, A.: Eigenfluoreszenz und Hormonbildung in der Plazenta. *Mikroskopie* **7**, 56 (1952).
- RYAN, K. J.: Hormones of the placenta. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **84**, 1695 (1962).
- RYWLIN, A. M., L. RECHER, and J. BENSON: Clear cell leiomyoma of the uterus. *Cancer (Philad.)* **17**, 100 (1964).
- SALM, R.: Macrophages in endometrial lesions. *J. Path. Bact.* **83**, 405 (1962).
- SARBACH, W.: Über helle Zellen im Endometrium unter besonderer Berücksichtigung der glandulär-cystischen Hyperplasie. *Inaug.-Diss. Basel* 1955.
- SCHILLER, W.: Über Xanthomzellen im Uterus. *Arch. Gynäk.* **130**, 346 (1927).
- SCHÜLLER, E.: Epithelien und Stromazellen des menschlichen Endometriums. *Arch. Gynäk.* **196**, 49 (1961).
- SCULLY, R. E.: Hyperestrinism in old women. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **65**, 1248 (1953).

- SIRTORI, C., e E. MORANO: Formazioni osmiofile citoplasmatiche nell'adenocarcinoma endometriale umano al microscopio elettronico. *Tumori* **47**, 429 (1961).
- SOMMERS, S. C., and W. A. MEISSNER: Host relationships in experimental endometrial carcinoma. *Cancer (Philad.)* **10**, 510 (1957).
- STOERK: Zit. nach SCHILLER (1927), S.-B. d. Akad. d. Wissensch. Wien, Math.-nat. Kl. (1906).
- WATTENBERG, L. W.: Microscopic histochemical demonstration of steroid- 3β -ol-dehydrogenase in tissue sections. *J. Histochem. Cytochem.* **6**, 225 (1958).
- WERBIN, H., and G. V. LE ROY: Cholesterol, a precursor of tetrahydrocortisone in man. *J. Amer. Chem. Soc.* **76**, 5260 (1954).
- WESSEL, W.: Die glandulär-cystische Hyperplasie des menschlichen Endometriums im elektronenmikroskopischen Bild. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 181 (1961).
- WISLOCKI, G. B., and H. A. PADYKULA: Histochemistry and electron microscopy of the placenta. In: W. C. YOUNG, *Sex and internal secretions*, p. 883. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1961.

Doz. Dr. GISELA DALLENBACH-HELLWEG,
Dept. of Pathology, Dartmouth Medical School,
Hanover, New Hampshire, U.S.A.