

## Licht- und elektronenmikroskopischer Beitrag zur Frage der granulierten Zellen im Endometrium des Menschen\*

G. BERG, CH. GRUND und HEDI NEMETSCHKE-GANSLER  
Institut für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie  
(Direktor: Prof. Dr. W. Doerr)

G. BRÄUNIG

Frauenklinik der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. J. Zander)

Eingegangen am 12. Dezember 1969

### Histology and Ultrastructure of Endometrial Granulocytes

*Summary.* Various types of granulated cells in human endometrium are described as functional states of phagocytic stromal cells; they can be seen to digest erythrocytes and glycogen in electron micrographs.

*Zusammenfassung.* Die verschiedenen Formen granulierter Zellen im menschlichen Endometrium werden als Funktionsstadien ortsständiger phagocytotisch tätiger Zellen beschrieben, wobei Erythrocyten- und Glykogenabbau elektronenmikroskopisch erfaßt werden kann.

Das menschliche Endometrium der späten Sekretionsphase ist u.a. durch das Auftreten zahlreicher polymorphkerniger Granulocyten und Lymphocyten charakterisiert (v. Numers, 1942, 1953). Neben histiogenen „Körnchenzellen“ (Hamperl, 1954), Abräumzellen und echten Entzündungszellen (Feyrter, 1963) werden auch eosinophile Granulocyten (Schmidt-Matthiesen, 1963) beschrieben. Sowohl hinsichtlich der Genese dieser Zellen als auch hinsichtlich ihrer Funktion gibt es verschiedene Deutungen.

Im folgenden soll daher eine Bestandsaufnahme der verschiedenen Formen granulierter Zellen des Endometrium gegeben und versucht werden, über ihre Entstehung und ihre mögliche Funktion weitere Informationen zu gewinnen.

### Material und Methodik

Als Untersuchungsgut standen 15 Gewebeproben aus menschlichen Endometrien zur Verfügung (s. Tabelle 1). Alle Präparate wurden sofort nach Entnahme der Uteri lebensfrisch in einer 4%igen auf pH 7,2 gepufferten isoosmotischen Glutardialdehyd-Lösung (Millonig, 1961) fixiert. Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurden kleine Würfel von 1—3 mm Kantenlänge in der Fixierungsflüssigkeit zugeschnitten. Fixierung sowie Auswaschen mit isoosmotischem Phosphatpuffer je 1 Std. Anschließend ebenfalls 1 Std in 1%iger auf pH 7,2 gepufferter und mit Glucose eingestellter  $\text{OsO}_4$ -Lösung nachfixiert, kurz in Aqua bidest. gewaschen, über aufsteigende Alkoholreihe entwässert und vom absoluten Alkohol über Toluol und Propylenoxyd in Propylenoxyd-Epon-Mischung (Luft, 1961) übertragen. In diesem Gemisch bleiben die Präparate 24 Std bei Raumtemperatur stehen. Die Einbettung erfolgt in großen Gelatine kapseln (1 cm<sup>3</sup>) bei 60°C. *Semi-Dünnschnitte* wurden entweder mit Toluidinblau pH 8,5 oder mit Phloxin-Tartrazin (Lendrum, 1947) gefärbt.

\* Durchgeführt mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Tabelle 1

*Zusammenstellung granulierter polymorphkerniger Zellen im Stroma menschlicher Endometrien*

Zahl der Fälle	Cyclusphase	Stroma	
		lichtmikroskopisch	elektronenmikroskopisch
4	Proliferation		
	a) Beginn	Histiocyten, Mitosen, Phagocyten, agranuläre und amphophil granuliert Polymorphkernige	Histiocyten, Polymorphkernige ohne Granula, mit homogenen oder „eosinophilen“ Granula
	b) Ende	deciduale Stromazellen, Phagocyten, Mastzellen, amphophil und acidophil granuliert Polymorphkernige	Phagocyten, Polymorphkernige mit homogenen und „eosinophilen“ Granula
4	Sekretion		
	a) Beginn	deciduale Stromazellen, Phagocyten, Mastzellen, amphophil und acidophil granuliert Polymorphkernige	Phagocyten, Polymorphkernige mit homogenen und „eosinophilen“ Granula
	b) Ende	deciduale Stromazellen, amphophil granuliert und agranuläre Polymorphkernige	deciduale Stromazellen, Polymorphkernige mit Glykogen und homogenen Granula sowie agranuläre Polymorphkernige
1	Gravidität Mens IV	Decidua- und Trophoblastzellen, amphophil und acidophil granuliert Polymorphkernige, Mastzellen	Decidua- und Trophoblastzellen, agranuläre Polymorphkernige sowie Polymorphkernige mit homogenen Granula
2	Gravidität Ende (sectio)	Deciduazellen, acidophil granuliert und agranuläre Polymorphkernige	„eosinophil“ granuliert und agranuläre Polymorphkernige
2	Menopause	Histiocyten, vereinzelt acidophil granuliert Polymorphkernige	Histiocyten und „eosinophil“ granuliert Polymorphkernige
2	Endometritis Adeno-Carcinoid	Histiocyten, neutrophile Leukocyten, acidophil granuliert Polymorphkernige und Mastzellen	neutrophile Leukocyten und „eosinophil“ granuliert Polymorphkernige

Für die Phloxin-Tartrazin-Färbung wurde das Epoxiharz mit einer Mischung aus Natrium-Methylat und Benzol (Mayor, 1961) herausgelöst. Die Ultradünnschnitte wurden je 15 min mit 1%igem wäßrigen Uranylacetat und einer Bleihydroxo-Lösung (Reynolds, 1963) nachkontrastiert. Für die elektronenmikroskopischen Aufnahmen stand ein Siemens-Elmiskop Ia zur Verfügung; die Aufnahmen wurden mit Feinstrahlkondensor bei 80 kV Beschleunigungsspannung erzielt.

Für die *histochemischen* Untersuchungen wurden die in Glutaraldehyd fixierten Gewebestückchen (s.o.) ebenfalls 1 Std mit Phosphatpuffer pH 7,2 gewaschen, über aufsteigende Alkoholreihe und Aceton-Alkohol in Aceton gebracht und anschließend in Paraplast bei 60°C eingebettet. Die Paraplast-Schnitte (5–6  $\mu$ ) wurden im Brutschrank bei 60°C getrocknet. Folgende Färbe- und histochemischen Reaktionen wurden ausgeführt:

1.  $\alpha$ -Naphthol-ASD-Chloracetat-Esterase nach Leder (1964).
  2.  $\alpha$ -Naphthol-AS-Esterase nach Löffler (1961) (Substrat:  $\alpha$ -Naphthol-ASD-Acetat, Serva, Heidelberg). Gegenfärbung mit Echtblausalz BB (Fast Blue). Bei Glutaraldehydfixierung fiel diese Esterase-Reaktion im Unterschied zu formaldehydfixierten Geweben auch an Paraplastschnitten positiv aus. In einigen Fällen wurden beide Esterase-Reaktionen kombiniert, wobei erst die  $\alpha$ -Naphthol-AS-Esterase und anschließend die  $\alpha$ -Naphthol-ASD-Chloracetat-Esterase-Reaktion am gleichen Schnitt durchgeführt wurde.
  3.  $\alpha$ -Naphthyl-Acetat-AS-Esterase nach Pearse (Romeis, § 1224, 1968).
  4. Alkalische Phosphatase: Nach einer von Schäfer und Fischer (1968) modifizierten Schwermetallsalz-Methode vom Gomori-Typ. Inkubationszeit: 2 Std bei 37°C, pH 9,2.
  5. Saure Phosphatase: pH 5,2 (Gomori nach Romeis, § 1222, 1968), 10—15  $\mu$  dicke Schnitte wurden 6—7 Std bei pH 5,2 und 37°C inkubiert.
  6. Masson-Goldner- und H.E.-Färbung.
  7. Phloxin-Tartrazin nach Lendrum zur Darstellung der Eosinophilen.
- Alle Paraplast-Schnitte wurden in Karion F eingedeckt.

### Lichtmikroskopische Befunde

Granulierte Zellen im Stroma des menschlichen Endometrium sind sowohl in der Sekretionsphase und während der Gravidität als auch unter verschiedenen pathologischen Bedingungen zu beobachten (Abb. 1). Das färberische und enzymchemische Verhalten der verschiedenen Zellformen ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2  
*Färberisches und histochemisches Verhalten der verschiedenen Formen granulierter Zellen*

	$\alpha$ -Naphthol- ASD-Chlor- acetat- Esterase <sup>a</sup>	$\alpha$ -Naphthol- AS-Esterase $\alpha$ -Naphthyl- Acetat- AS-Esterase	Saure Phospha- tase	Alka- lische Phospha- tase	Phloxin	Toluidin
Phagocyten	negativ	positiv	(positiv)	(positiv)	positiv	positiv
Polymorph- kernige Zellen:						
a) amphophil	negativ	(positiv)	(positiv)	(positiv)	positiv	positiv
b) acidophil	negativ	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ
c) agranulär	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
Mastzellen	positiv	negativ	(positiv)	(positiv)	positiv	positiv (meta- chromat.)
Endothel	negativ	negativ	negativ	(positiv)	negativ	positiv
Epithel	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv	positiv

<sup>a</sup> In normalen Endometrien sind mit dieser Methode nur vereinzelte rot granuliert poly-morphkernige Leukocyten nachzuweisen. In großer Menge dagegen bei Endometritis und Adeno-Carcinoid.

( ) = schwach.

Auffallend ist hierbei vor allem, daß die wie neutrophile Leukocyten aussehenden Zellen nur ganz vereinzelt eine positive  $\alpha$ -Naphthol-ASD-Chloracetat-Esterase-Reaktion erkennen lassen, während das Cytoplasma der meisten polymorphkernigen Zellformen ungefärbt bleibt. Außerdem treten mit dieser Methode die

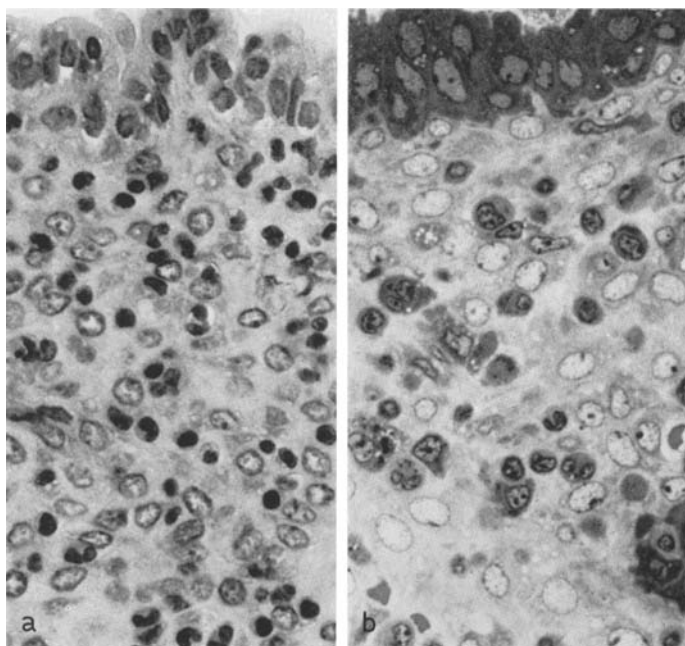


Abb. 1. a Compacta mit Oberflächenepithel aus dem prämenstruellen Endometrium (24 Tage). Paraplast-Einbettung, H.E.-Färbung. Zahlreiche polymorphkernige Zellen, von denen nur wenige intravasal gelegene eine positive ASD-Chloracetat-Esterase-Reaktion aufweisen. b Das gleiche Objekt, jedoch in Epon eingebetteter Semi-Dünnschnitt nach Toluidin-Färbung. Neben deciduellen Stromazellen mit chromatinarmen Kernen und hellem Cytoplasma zahlreiche chromatinreiche polymorphkernige Zellen mit dichtem Cytoplasma, in dem intensiv blaue Granula (die sich auch mit Phloxin färben) zu erkennen sind. Arch. Nr.: a 28, 43/70, Li. opt. Vergr. 500fach; b 28, 29/70, 500fach

Mastzellen sehr gut in Erscheinung, die in wechselnder Menge vor allem in der Basalis vorkommen. Lediglich in zwei Fällen (Endometritis und Adeno-Canceroid) konnten mit der  $\alpha$ -Naphthol-ASD-Chlor-Esterase größere Mengen neutrophiler Leukocyten nachgewiesen werden. Als eosinophil granulierte Zellen lassen sich nur wenige der Polymorphkernigen mit der Phloxin-Tartrazin-Färbung erfassen. Daneben sieht man nach dieser Färbung auch in größeren deciduaähnlichen Stromazellen Granula, die meist größer sind. Diese Form granulierter Zellen zeigt auch einen positiven Ausfall der unspezifischen Esterase-Reaktion.

Im Unterschied zu der üblichen Formolfixierung gibt die Glutaraldehydfixierung auch nach Paraplast-Einbettung gute Resultate der unspezifischen Esterase-Reaktionen. Ihr positiver Ausfall ist besonders deutlich und gut zu beurteilen an den im Epithel darstellbaren Granula.

Der Ausfall der alkalischen und sauren Phosphatase ist weniger konstant als der der Esterasen, jedoch lassen sich in den meisten der granulierten Zellen mit einer der beiden Phosphatase-Reaktionen Granula, allerdings oft von recht unterschiedlicher Dichte bzw. Farbintensität, darstellen.

An gefärbten Semidünnschnitten ist die feinere Cytologie der verschiedenen granulierten Zellen und das Verhalten der Granula gegenüber sauren und basischen

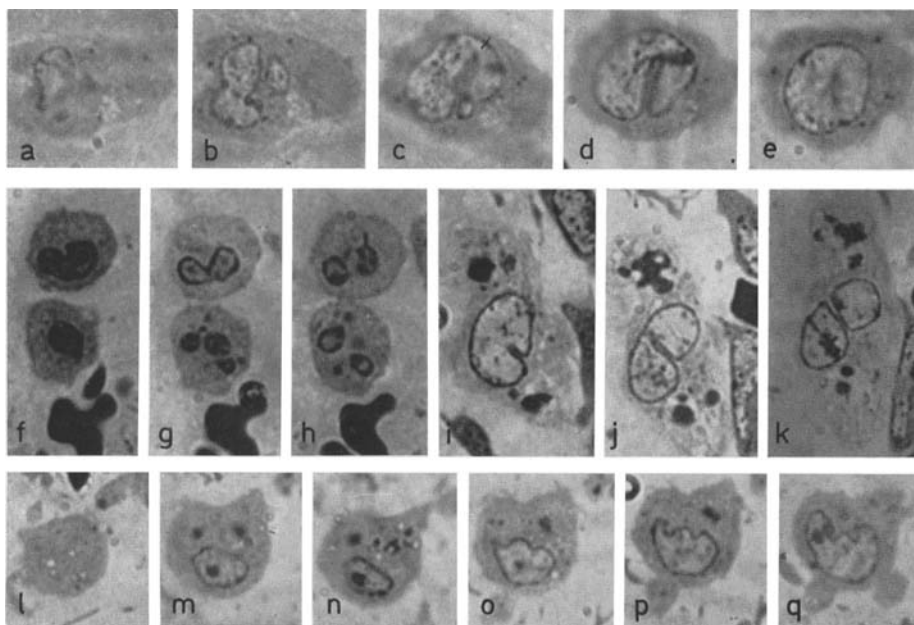


Abb. 2a—q. Serien-Semidünnschnitte. a—e Pseudodecidual umgewandelte Stromazelle aus der Sekretionsphase. Der in der Mitte runde Kern (e) ist an den Enden gelappt (a—d). i—k Phagocyt, dessen Kern eine Segmentierung erkennen läßt; im Cytoplasma unterschiedlich große Phagosomen. l—q Serie eines Phagocyten, dessen Kern bei m und n dem eines Lymphocyten gleicht, sich aber als nierenförmiger, exzentrisch gelegener Kern verfolgen läßt (o—q). f—h Serie von Segmentkernigen, die sich auf kompakte Kernformen zurückführen lassen.

Arch. Nr.: 35, 49 und 50/69, Li. opt. Vergr. 1000:1

Farbstoffen noch besser zu erfassen. So sieht man bereits in der frühen Proliferationsphase vereinzelt phloxinophil granuliert polymorphkernige Zellen.

In der frühen Sekretionsphase gibt es neben Bezirken mit sehr einheitlichen Deciduazellen auch große rundkernige Stromazellen (Deciduazellen), die neben amphophilen Granula (die sich sowohl mit Toluidin als auch mit Phloxin anfärben) Vacuolen in unterschiedlicher Menge enthalten. Die bizarre Verformung dieser Zellkerne ist oft erst an Serien von Semi-Dünnschnitten zu erkennen (Abb. 2a—e und i—k). Vereinzelt sieht man auch histiocytäre Zellen mit größeren ebenfalls amphophilen Einschlüssen, die teilweise schon am Semidünnschnitt als phagocytierte Erythrocyten identifiziert werden können (Abb. 3a). In der Umgebung dieser Zellen sieht man stets freie, d. h. extravasal gelegene Erythrocyten in unterschiedlicher Menge. Außerdem fallen zahlreiche kleine rund- und polymorphkernige Zellen auf, die meist nur phloxinophile Granula enthalten. An Serienschnitten (Abb. 2f—h) ist zu erkennen, daß auch die scheinbar „segmentierten“ Kerne häufig kompaktkernig sind, jedoch eine stark verformte Oberfläche haben. Ein Teil dieser granulierten Zellen entspricht den ASD-Chlor-Esterase-negativen Zellen. Rundkernige Granuloocyten, die man als lymphocytäre Zellen ansprechen würde, erweisen sich am Serienschnitt ebenfalls als polymorphkernig, wobei, wie in diesem Fall, die Kerne schüsselförmig eingedellt sind (Abb. 2l—q). Von

besonderem Interesse ist das prämenstruelle Endometrium, das im ganzen Bereich der Compacta bis weit in die Spongiosa aus sog. Entzündungszellen besteht, die im Semidünnschnitt entweder amphophile Granula enthalten oder aber Granula vermissen lassen. Die Kerne sind zwar polymorph, aber selten segmentiert.

### Elektronenmikroskopische Befunde

Die großen rundkernigen Phagocyten lassen im Elektronenmikroskop noch deutlicher erkennen, daß es sich bei den Phagosomen teilweise um Erythrocyten-Fragmente handelt. Die in Abb. 3 b wiedergegebene Zelle enthält außerdem noch kleinere vacuolisierte Granula, die Phagolysosomen darstellen dürften. Ein weiteres Merkmal dieser Zellen sind Vacuolen unterschiedlicher Größe und Menge, die nicht selten eine Kommunikation mit dem Extracellularraum erkennen lassen.

Über die tatsächliche Größe der verschiedenen Formen granulierter Zellen lassen sich mit Hilfe von Dünnschnitt-Bildern nur schwierig Angaben machen. Berücksichtigt man jedoch, daß die kleineren granulierten Zellen am Seriidünnschnitt durch ihre eingedellten oder segmentierten Kerne von den größeren granulierten Zellen zu unterscheiden sind, so läßt sich dieses Kriterium bei der Beurteilung der Dünnschnitte verwenden. Dabei zeigt sich, daß Zellen mit einem polymorphen Kern und Chromatinverdichtungen meist annähernd gleich große Granula haben.

Aufgrund der Feinstruktur der Granula lassen sich drei Formen polymorphkerniger Zellen beschreiben:

1. Zellen, deren Granula bei niedriger Vergrößerung annähernd homogen erscheinen (Abb. 4) und einen mittleren Durchmesser von  $0,5\mu$  haben. Die Granula können vorwiegend im perinucleären Bereich gruppiert oder gleichmäßig über die ganze Zelle verteilt sein. Bei höherer Auflösung erweist sich die Feinstruktur der Granula als polymorph (Abb. 5). Neben Granula mit einem homogenen feinkörnigen Inhalt gibt es solche mit gröberer Granulierung und auch gemischte Granula, die neben einem annähernd homogenen Kern periphere Körnchen erkennen lassen, bei denen es sich wahrscheinlich um Glykogen handelt. Nicht selten sind die verschiedenen Granula-Arten vergesellschaftet mit kleinen Bläschen unterschiedlicher Dichte, den sog. Primärlysosomen. Auffallend ist, daß diese Form granulierter Zellen gehäuft prämenstruell sowie in der frühen Proliferationsphase vorkommt, wobei allerdings die Feinstruktur des Cytoplasmas in Abhängigkeit von der Cyclusphase Unterschiede zeigt: So findet man in den meisten der prämenstruell auftretenden Formen ein sehr dichtes Cytoplasma, das reich ist an freien Ribosomen und Glykogen, das entweder diffus über die Zelle

Abb. 3. a Deciduale Stromazelle mit zahlreichen Vacuolen und phagocytotischen Erythrocyten ohne kleinere Granula. Phloxin gefärbter Semi-Dünnschnitt. b Ausschnitt aus einem Phagocyten, dessen Granula z.T. noch als Erythrocyten zu erkennen sind. Daneben kleinere vacuolisierte Granula (Phagolysosomen) und Primärlysosomen. Arch. Nr. a 41, 10/69, Li. opt. Vergr. 1000fach; b 2158/69, El. opt. Vergr. 5000:1

Abb. 4. Phagocyt mit exzentrisch gelegenen Kern mit leicht verformter Oberfläche. Neben homogenen, annähernd gleich großen Phagosomen sieht man freie Ribosomen und diffus verteiltes Glykogen. Arch. Nr.: 2922/69, El. opt. Vergr. 5000:1

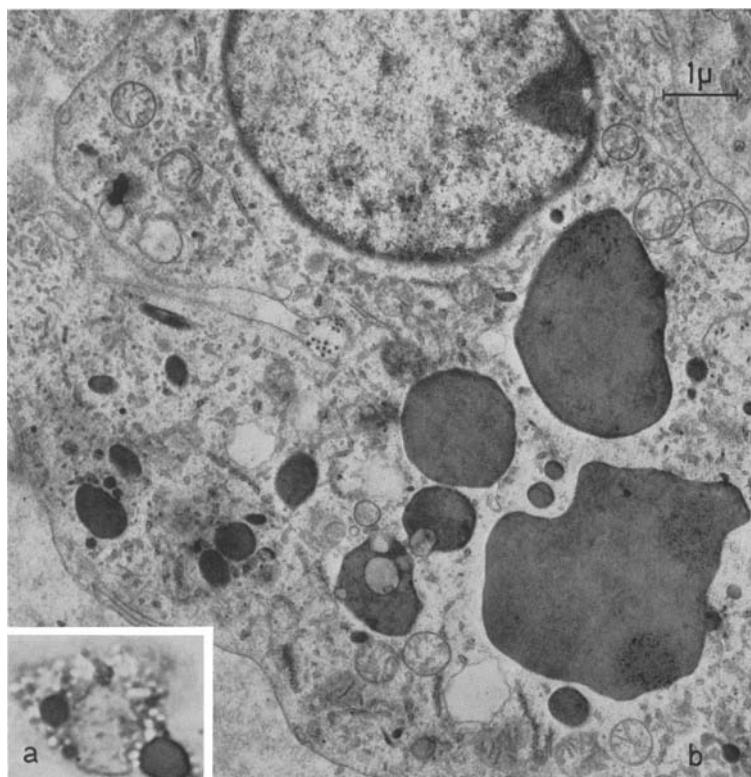


Abb. 3

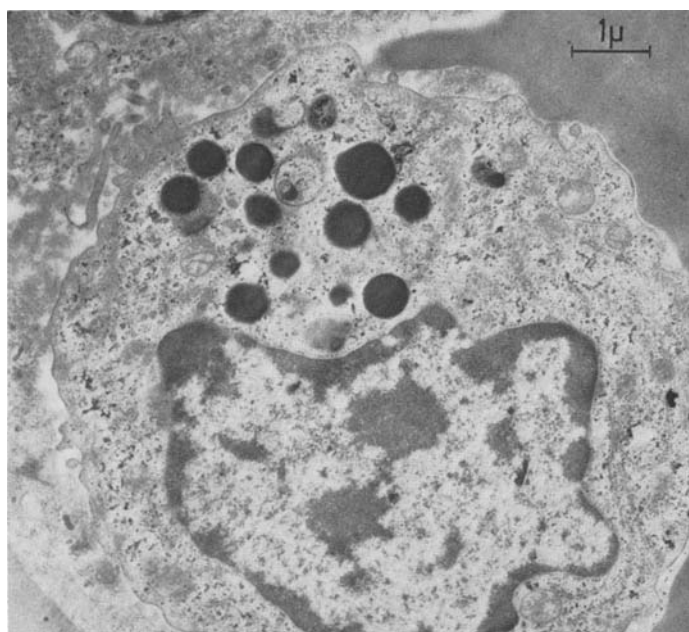


Abb. 4

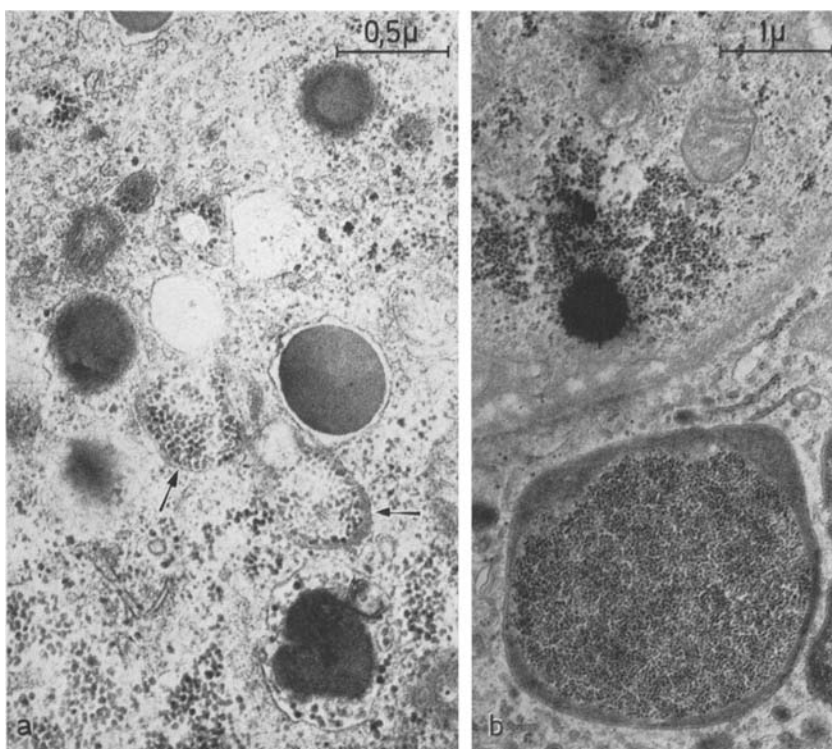


Abb. 5a u. b. Verschiedene Formen von Phagosomen bzw. Phagolysosomen, die als Glykogen-Abbau gedeutet werden. a Neben homogenen Granula, die z.T. eine begrenzende Membran erkennen lassen, Vacuolen und Glykogenareale mit Membranbegrenzung (Pfeile) sowie einer zentralen Verdichtung (rechts unten). b In der Zelle oben Glykogenareal mit zentraler Verdichtung. In der unteren Zelle großer Glykogenkomplex mit peripherer Verdichtung. Arch. Nr.: a 143/70, El. opt. Vergr. 10000:1; b 3950/69 15000:1

verteilt oder aber zu herdförmigen Arealen angeordnet ist. Im Unterschied hierzu ist das Cytoplasma dieser granulierten Zellen in der frühen Proliferationsphase hell und strukturarm und läßt Glykogen fast vollständig vermissen. Erwähnt sei weiter, daß vergleichbare Granula auch im Epithel vorkommen. Vergleiche mit den entsprechenden Paraplast- und Semidünnschnitten ergeben, daß die Granula dieser Zellen keine positive Reaktion der spezifischen Chloracetat-Esterase geben und amphophil sind. Die Kerne dieser Zellen sind im Dünnschnitt eingedellt oder zweimal angeschnitten und haben weniger periphere Chromatinverdichtungen als die der nun zu besprechenden Formen.

2. Zellen, deren Granula schon bei niedriger Vergrößerung den für eosinophil granulierten Zellen charakteristischen Innenkörper erkennen lassen (Abb. 6). Sie sind in allen Cyclusphasen in wechselnder Menge vorhanden, scheinen jedoch prämenstruell stark reduziert. Allerdings ist nicht immer eine scharfe Trennung zwischen den unter 1. beschriebenen und den „eosinophil“ granulierten Zellen möglich, da es auch Zellen gibt, die neben vielen homogenen Granula nur wenige mit einer parakristallinen Innenstruktur aufweisen. Die eosinophil granulierten



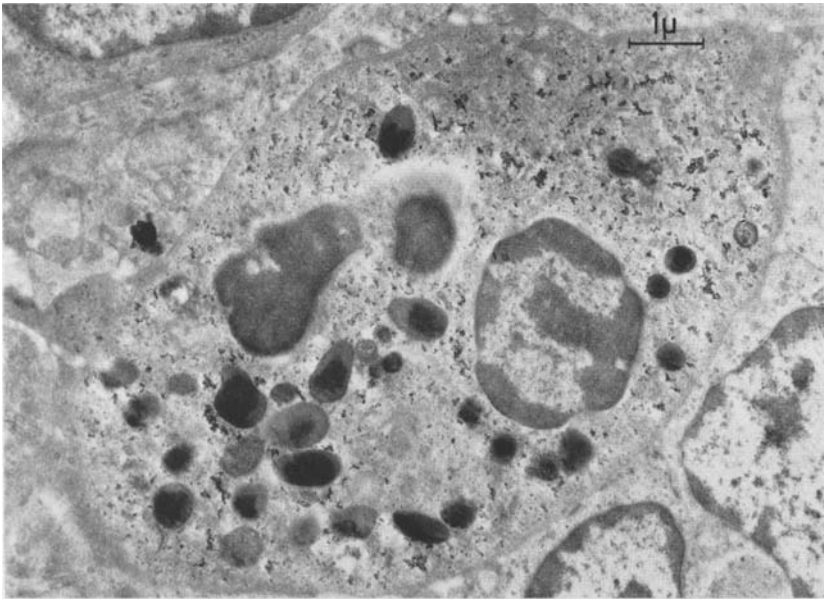


Abb. 6. Eosinophiler Granulocyt, der sich von dem in Abb. 4 wiedergegebenen Phagocyten vor allem durch die charakteristische Feinstruktur der Granula unterscheidet. Sekretionsphase.  
Arch. Nr.: 2926/69, El. opt. Vergr. 5000:1

Zellen zeigen im Dünnschnitt meist zwei oder mehr Kernanschnitte und deutliche Chromatinverdichtungen.

3. Granulierte Zellen, die sich in ihrer Feinstruktur nur wenig von den neutrophilen Granulocysten des Blutes unterscheiden (Abb. 7). Sie haben wie diese zahlreiche kleine Sekretgranula und meist diffus verteiltes Glykogen. Granula mit parakristalliner Innenstruktur kommen stets nur in geringer Anzahl vor. Die beiden letzten Zellformen (2. und 3.) entsprechen den phloxinophil granulierten Zellen.

Zur Genese der verschiedenen Granula-Formen ergeben sich elektronenmikroskopisch folgende Hinweise: 1. sind die großen Phagosomen eindeutig als phagocytierte Erythrocyten zu identifizieren; 2. scheint es sich auch bei den anderen großen Granula um Phagosomen bzw. Phagolysosomen zu handeln. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, daß an ihrer Entstehung sowohl Erythrocyten (Heterophagosomen) als auch zelleigenes Glykogen (Autophagosomen) beteiligt sind. Auffallend ist, daß die Heterophagosomen in der Cyclusmitte, die Autophagosomen dagegen prämenstruell vorherrschen. Inwieweit darüber hinaus noch andere zelleigene oder zellfremde Substanzen (z.B. Kollagen und MPS) eine Rolle spielen, kann z.Z. noch nicht entschieden werden. Die kleineren Granula bzw. Primärlysosomen scheinen sich aus dem Golgifeld zu entwickeln. Zwischen den kleinen Primärlysosomen und den größeren Granula waren keine Übergangsformen zu beobachten, die dafür sprechen würden, daß es sich zumindest bei einem Teil der großen Granula um Sekretgranula handelt. Daß häufig am Rande der großen Granula kleine Primärlysosomen zu beobachten sind, spricht ebenfalls für deren Deutung als Phagolysosomen.

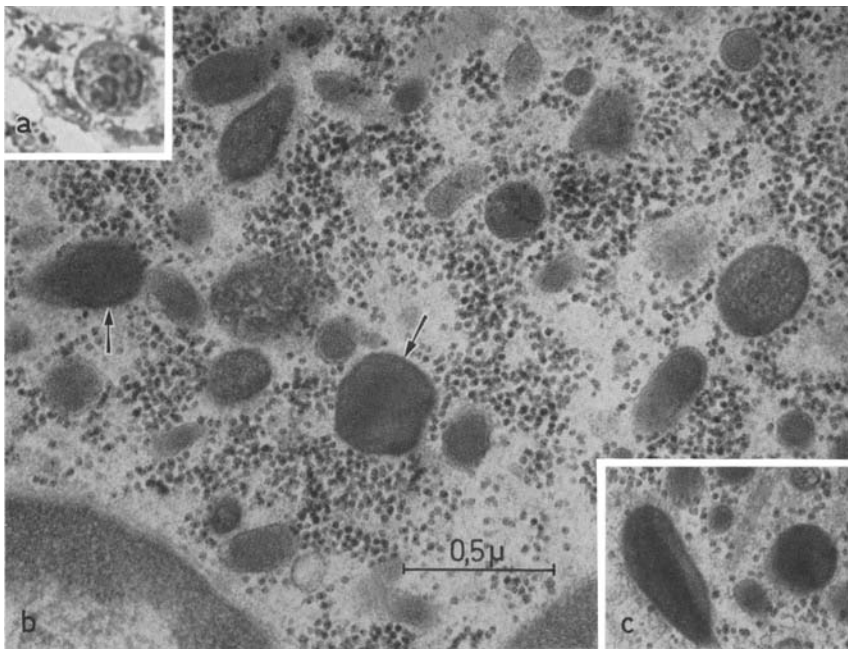


Abb. 7. a Segmentkernige Zelle mit acidophilen Granula (Semi-Dünnschnitt Phloxinfärbung). b und c Entsprechende Zelle, deren Feinstruktur sich nur durch vereinzelte „eosinophile“ Kristalle (c) und größere homogene Granula (Pfeile) von einem hämatogenen Neutrophilen unterscheidet. Arch. Nr.: a 63, 31/69, Li. opt. Vergr. 100fach; b 2549/69, El. opt. Vergr. 20000fach; c 2219/69, 20000fach

### Diskussion

Die Vielfalt granulierter Zellen im endometrialen Stroma und der Nachweis, daß hämatogene neutrophile Leukocyten nur sehr selten sind, läßt vermuten, daß diese aus ortsständigen Zellen entstehen. Soweit es sich um Makrophagen handelt, wird ohnehin ihre Entstehung aus Histiocyten allgemein angenommen (Bargmann, 1967). Im Falle des Endometrium scheinen die decidual bzw. pseudo-decidual umgewandelten Stromazellen in besonderem Maße zur Phagocytose befähigt, wobei morphologisch der Erythrocytenabbau recht gut zu erfassen ist. Daneben dürften auch noch andere Substanzen phagocytiert werden; so findet man gelegentlich sogar einzelne Kollagenfibrillen im Grundplasma eingeschlossen.

Die Diskussion einer ortsständigen Genese leukocytenähnlicher Zellen ist keineswegs neu; sie geht auf Maximow (1902), Marchand (1924) und andere ältere Autoren zurück und wurde von uns (Gansler, 1954) für das Endometrium der Ratte und von Hamperl (1954) für das des Menschen postuliert. Auffallend und vorläufig nicht zu erklären ist der Befund, daß insbesondere in der Mitte des Cyclus größere Mengen extravasaler Erythrocyten phagocytiert werden. Da zu diesem Zeitpunkt neben amphophil granulierten auch zahlreiche eosinophil granulierte Zellen mit der typischen Feinstruktur sowie Übergangsformen zwischen beiden auftreten, ist es naheliegend, einen Zusammenhang mit dem Erythrocyten-Abbau zu vermuten, wie dies bereits von Weidenreich (1905)

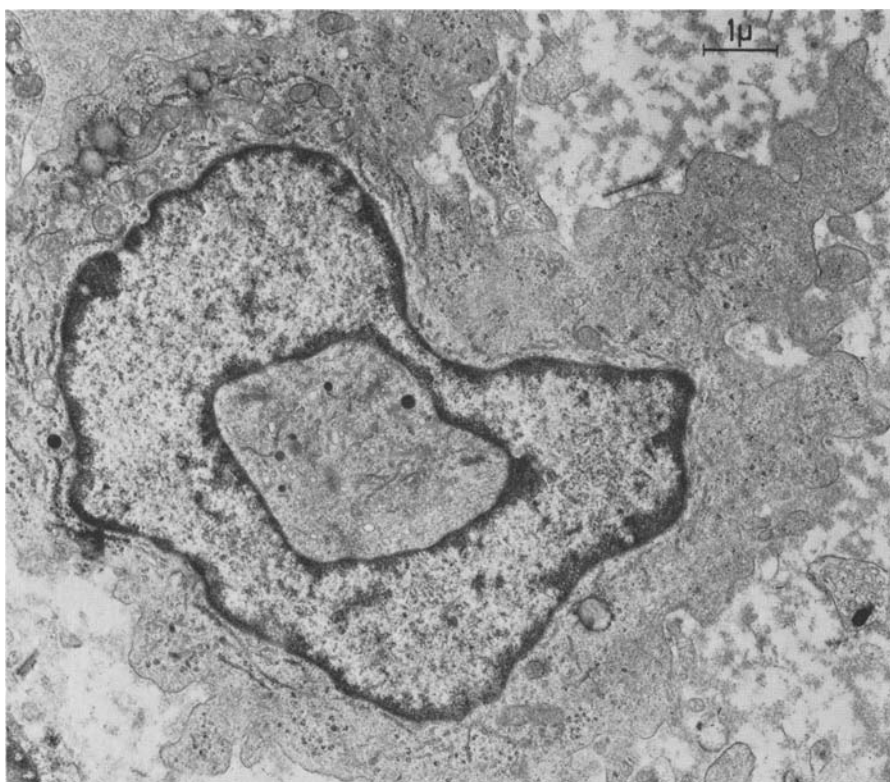


Abb. 8. Agranulärer Polymorphkerniger (Ringform). In dem vom Kern eingeschlossenen Cytoplasmabereich granuläres und agranuläres Reticulum, sowie einzelne Primärlysosomen. Die Zelloberfläche zeigt zahlreiche Pseudopodien. Arch. Nr.: 3636/69, El. opt. Vergr. 5000:1

beschrieben wurde. In die gleiche Richtung weisen Befunde von Chapman (1961) über eine massive Eosinophilie nach i.p. Injektion gealterter Erythrocyten. Vergleicht man außerdem die von uns beschriebenen granulierten Zellen mit dem Erythrocyten-Abbau nach Gropp (1956), so fällt auf, daß Übereinstimmung besteht zwischen den von ihm als Frühstadium der Erythrocyten-Phagocytose beschriebenen „Cytophagen“ und den von uns beobachteten Makrophagen sowie dem Stadium der Digestion, das nach Gropp abgerundete Zellen mit kleinen dichten Granula erkennen läßt und den hier beschriebenen Zellen mit homogenen Granula einheitlicher Größe entspricht. Nach Schreiber, Sandritter und Gedigk (1960) enthalten die beim Erythrocyten-Abbau entstehenden Siderophagen und Pigmentzellen reichlich hydrolytische Enzyme, die in den von uns beobachteten Phagolysosomen enthalten sein dürften (vgl. auch de Duve, 1963; Novikoff, 1963).

Die Feinstruktur der prämenstruell in großen Mengen auftretenden amphophil granulierten Zellen scheint ferner dafür zu sprechen, daß hier u. a. auch Glykogen innerhalb von Phagosomen bzw. Phagolysosomen abgebaut wird. Zur Frage des Relaxingehaltes dieser Zellen (Hellweg, 1956) ist folgendes zu sagen: Abgesehen

davon, daß die Existenz von Relaxin als „Hormon“ nicht gesichert ist (s. Struck, 1967), wäre der von Dallenbach-Hellweg und Dallenbach (1964) angeführte Befund, daß diese Zellen mit Fluorescein markiertes Antirelaxinserum binden, auch mit der Phagocytoseaktivität dieser Zellen vereinbar, da eine Reihe von Phagocyten immunologisch kompetent sind (Kruse und McMaster, 1949; Franzl, 1962). Die von Cardell (1969) an Endometrien kastrierter Affen nach Oestrogen-Relaxin- oder Progesteron-Relaxin-Applikation elektronenmikroskopisch beobachteten granulierten Zellen sprechen eher gegen die Annahme, daß es sich um relaxinhaltige Granula handelt, da schwer verständlich ist, wie ein injiziertes „Hormon“ in bestimmten Zellen in Form von Sekretgranula gespeichert werden soll. Allerdings bleibt die Möglichkeit offen, daß von den Phagocyten oder bestimmten Formen granulierter Zellen hydrolytische Enzyme freigesetzt werden und daß diese zu einer Auflockerung des extracellulären Fasernetzes beitragen.

Die biologische Bedeutung der von uns beschriebenen granulierten Zellen dürfte in erster Linie in der Phagocytose zelleigenen und zellfremden Materials bestehen. Cum grano salis würden sie somit die Annahme Feyrter's (1963) bestätigen, daß alle granulierten Zellen des Endometrium als Abräumzellen zu deuten sind. Die Frage, ob sie außerdem auch für das kontrollierte Wachstum des Endometrium eine Rolle spielen im Sinne arretierter Amitosen (Nemetschek-Gansler, 1968), soll hier nur angedeutet werden. Da die Faktoren, die die Kernverformung auslösen, völlig unbekannt sind und typische Mitosen im Stroma nur selten vorkommen (Novak and Novak, 1958), erscheint es lohnend, der Frage der Amitose auch im Hinblick auf die agranulären Formen polymorphkerniger Zellen (Abb. 8) weiter nachzugehen.

### Literatur

- Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: G. Thieme 1967.
- Cardell, R., Jr., Hisaw, Frederick, L., Dawson, Alden B.: The fine structure of granular cells in the uterine endometrium of the rhesus monkey with a discussion of the possible function of these cells in relaxin secretion. *Amer. J. Anat.* **124**, 307—340 (1969).
- Chapman, H. S.: Effect of solvents of eosinophile-stimulating-substance (E.S.S.) of erythrocyte stroma. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **108**, 566—569 (1961).
- Dallenbach-Hellweg, G., Dallenbach, F.: Immunohistologische Untersuchungen zur Lokalisation des Relaxins in menschlicher Placenta und Decidua. *Virchows Arch. path. Anat.* **337**, 301—316 (1964).
- Duve, de: The lysosome concept. In: *Lysosomes*, p. 1—35. Basel: Ciba Found. 1963.
- Feyrter, F.: Genese und spezielle Morphologie der Stromazellen. In: *Das normale menschliche Endometrium*, S. 71—95. Stuttgart: Thieme 1963.
- Franzl, R.: Immunogenic subcellular particles obtained from spleens of antigen-injected mice. *Nature (Lond.)* **195**, 457—459 (1962).
- Gansler, H.: Über ringkernige Gewebsleukozyten der Ratte und ihren Zusammenhang mit weiblichen Sexualhormonen. *Virchows Arch. path. Anat.* **325**, 90—97 (1954).
- Gomori, G.: Nachweis der sauren Phosphatase (s. Romeis, § 1222, 1968).
- Gropp, A., Hupe, A.: Phasenkontrastmikroskopische Beobachtungen bei der Phagocytose an normalen Fibroblasten, an Zellen eines Mäusesarkoms sowie an Helazellen. *Z. Krebsforsch.* **61**, 263—276 (1956).
- Hamperl, H.: Über endometriale Granulocyten (Endometriale Körnchenzellen). *Klin. Wschr.* **32**, 665—668 (1954).
- Hellweg, G.: Untersuchungen zur Charakterisierung der Granula in endometrialen Körnchenzellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **329**, 111 (1956).

- Kruse, K., McMaster, P. D.: The distribution and storage of blue antigenic azoproteins in the tissues of mice. *J. exp. Med.* **90**, 425—445 (1949).
- Leder, L. D.: Über die selektive fermentcytochemische Darstellung von neutrophilen myeloischen Zellen und Gewebasmastzellen im Paraffinschnitt. *Klin. Wschr.* **42**, 553 (1964).
- Lendrum, Alan C.: The phloxin-tartrazin method as a general histological stain and for the demonstration of inclusion bodies. *J. Path.* **59**, 399—404 (1947).
- Löffler, H.: Cytochemischer Nachweis von unspezifischer Esterase in Ausstrichen. *Klin. Wschr.* **39**, 1220—1227 (1961).
- Luft, J. H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. biophys. biochem. Cytol.* **9**, 409—414 (1961).
- Marchand, F.: Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der Entzündung). In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. IV/1, S. 78—643. Leipzig: Hirzel 1924.
- Maximow, A.: Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. *Beitr. path. anat.* **5**, Suppl. (1902).
- Mayor, H. D., Hamton, J. C., Rosario, B.: A simple method for removing the resin from epoxy-embedded tissue. *J. biol. biochem. Cytol.* **9**, 909—910 (1961).
- Millonig, G.: Advantages of a phosphate-buffer for  $\text{OsO}_4$  solutions. *J. appl. Phys.* **32**, 1637 (1961).
- Nemetschek-Gansler, H.: Zur Frage der Proliferation oestrogenstimulierter Uteri. *Virchows Arch. path. Anat.* **343**, 197—209 (1968).
- Novak, E., Novak, E. R.: *Gynecologic and obstetric pathology*. Philadelphia-London: W. B. Saunders Comp. 1958.
- Novikoff, A. B.: Lysosomes in the physiology and pathology of cells: Contributions of staining methods. In: *Lysosomes*, p. 36—77. Basel: Ciba Foundation 1963.
- Numers, C. v.: Über die Zellformen des Stromagewebes der menschlichen Gebärmutter-schleimhaut. *Acta obstet. gynec. scand.* **22**, 250—272 (1953); dort ältere Lit.
- Pearse:  $\alpha$ -naphthyl-acetat-esterase (s. Romeis § 1224, 1968).
- Reynolds, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. biophys. biochem. Cytol.* **17**, 208 (1963).
- Schaefer, Fischer, R.: Oestrogenbedingte Induktion alkalischer Phosphatase in Fibroblasten des subcutanen Bindegewebes der Maus. *Acta endocr. (Kbh.)* **57**, 261—273 (1968).
- Schmidt-Matthiesen, H.: Histochemie. In: *Das normale menschliche Endometrium*. Stuttgart: Thieme 1963.
- Schreiber, M., Sandritter, W., Gedigk, P.: Ultraviolett-mikrospektrofotometrische Untersuchungen am Eisenpigment. *Virchows Arch. path. Anat.* **333**, 288—297 (1960).
- Struck, H.: Das Relaxin. *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* **14**, 370—389 (1967).
- Weidenreich, F.: Zur Frage der Entstehung der eosinophilen Leukocyten. *Folia haemat.* **2**, 163 (1905).

Frau Prof. Dr. Hedi Nemetschek-Gansler  
Pathologisches Institut der Universität  
D-69 Heidelberg, Berliner Str. 5