

KERNVARIATIONSSTATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN AN DER RATTENPLAZENTA

MÁRIA NAGY

(Eingegangen am 15. Mai 1958)

In der Literatur finden sich wenige Arbeiten, in denen man versucht hätte, die sich im Zusammenhang mit dem Labyrinth der Plazenta ergebenden Probleme mit Messmethoden zu untersuchen. VENABLE [14] untersuchte am Goldhamster die Volumenveränderung der befruchteten Eizellen zu Beginn der Entwicklung. PURDY und HILLEMANN [12] und andere stellten die Gewichtszunahme des graviden Uterus in verschiedenen Schwangerschaftsstadien fest. Mit dem Okularmikrometer wurden von ALDEN [1] Kerndurchmesseruntersuchungen an der Rattenplazenta im frühen, von ORSINI [11] im späten Trächtigkeitsstadium vorgenommen. Eine Arbeit, in der zur Untersuchung der Frage die kernvariationsstatistische Methode angewandt worden wäre, haben wir in der Literatur nicht gefunden.

Im Hinblick auf die in der Literatur anzutreffende Uneinheitlichkeit der Nomenklatur wollen wir in Anlehnung an die Initiative von ORSINI [11] die unsererseits verwendete vorausschicken.

Decidua basalis ist die mesometrial gelegene Decidua, Beginn der Implantation (nach dem 9. Tage).

Decidua capsularis: antimesometrial gelegene Decidua.

Frühe Riesenzellen: die bei der antimesometrialen Implantation entstandenen Riesenzellen.

Späte Riesenzellen: Riesenzellen, die sich bei der mesometrialen Implantation zu entwickeln beginnen.

Ektoplazentärer Konus: sich aus embryonalen Trophoblastzellen entwickelndes, anfangs kegel-, später plattenförmiges Gebilde.

Labyrinth: entsteht an der zum Embryo blickenden Hälfte der Plazenta in der Weise, dass mütterliche und embryonale Gefäße nebeneinander und parallel liegen.

Übergangszone: an der Basis der Decidua über dem Labyrinth befindliche grosse mütterliche Bluthöhle, deren Wand aus einem lockeren Netz embryonaler Trophoblastzellen bzw. Riesenzellen besteht.

»Glykogenträger« sind die oft zweikernigen, grossen, schaumiges Plasma und viel Glykogen enthaltenden Zellen der Übergangszone.

Glandula myometralis: über der Plazentabasis gelegenes, nur während der Gravidität anwesendes, im Myometrium anzutreffendes, mehrere Funktionen ausübendes drüsenartiges Organ.

Embryonale Zellen der Glandula myometralis: endovaskulär in die Glandula gelangende, in den Gefäßen des Myometriums befindliche Trophoblastzellen.

Methoden

Wir untersuchten aus verschiedenen Graviditätsstadien stammende Plazentas. Nach der kernvariationsstatistischen Methode stellten wir folgendes fest: Den Kubikgehalt der Kerne der Endometriumzellen des nicht graviden Uterus, von aus 6tägiger Gravidität stammenden Deciduazellen, der Decidua basalis, Decidua capsularis, Trophoblasten, Riesenzellen und endovaskulären embryonalen Zellen am 9. und 11. Tage, am 14. Tage das Synzytium des Labyrinths sowie den Kubikgehalt der Kerne der »Glykogenträger«, der Trophoblasten und Riesenzellen der Übergangszone sowie der noch verbliebenen Deciduazellen. Am 16. Tage die obigen und ausserdem den Kernkubikgehalt der gedunsenen und nicht gedunsenen Gl. myometralis-Zellen und der in der Gl. myometralis vorhandenen Trophoblasten. Endlich stellten wir unmittelbar vor der Geburt, am 21. Tage, den Kernkubikgehalt der Labyrinthzellen und der Trophoblasten sowie Riesenzellen und »Glykogenträger« der Übergangszone fest. Die für die Kernvariationsmethode aufgearbeiteten Materialien wurden streng mit der gleichen Technik behandelt. Bei unseren Ergebnissen handelt es sich naturgemäss nicht um absolute Resultate, vielmehr geben sie lediglich die nach identischer methodischer Behandlung auftretenden relativen Veränderungen wieder.

Die Materialien wurden 24 Stunden laut Helly fixiert, nach Waschen in Brunnenwasser in der Alkoholreihe entwässert und nach dreimal 40 Minuten dauerndem Benzolintermedium in Paraffin eingebettet. Aus dem nicht graviden Uterus sowie dem vom 6., 9. und 11. Tage der Gravidität stammenden Material stellten wir 6 μ , von dem vom 14., 16. und 21. Tage stammenden Material 8 μ dicke Serienschritte her, die 6 Minuten mit DELAFIELD'schem Hämatoxylin gefärbt wurden. Die auf diese Weise zubereiteten Schnitte wurden so projiziert, dass wir 2000fache Vergrösserungen erhielten. In dem so gewonnenen Bild wurden die Zellkerne umzeichnet und die Zeichnungen gesammelt. Es wurden nur solche Kerne angezeichnet, deren Kernmembran sicher zu sehen war, bzw. bei den Riesenzellen diejenigen, deren Kernkörperchen deutlich zu erkennen waren. Um eventuelle Wiederholungen zu vermeiden, berücksichtigten wir die Riesenzellen nur in jedem 5. Schnitt. Auf den so gewonnenen Zeichnungen stellten wir zwei Kerndurchmesser fest: den longitudinalen (Drehungsachse A) und den senkrecht dazu liegenden Querdurchmesser (P). Die Kerne betrachteten wir als Drehungsellipsoid und errechneten ihren Kubikgehalt auf Grund der Formel $\frac{\pi}{6}$

AP² mit Hilfe des FISCHER—INKESchen Nomogramms. Von jedem Kerntypus wurden im allgemeinen je 200 Stück gemessen. Die gewonnenen Werte wurden im Koordinatensystem dargestellt, wobei wir an der Abszisse den Logarithmus der Kubikgehalte und an der Ordinate die prozentuale Verteilung angaben. Die Klassifizierung wurde, von dem empirisch aufgenommenen Wert 2,15 log (142 μ^3) ausgehend, so vorgenommen, dass wir zwischen dem Ausgangswert und seinem doppelten 2,45 log zwei Klassen einsetzten, deren Ausdehnung $\pm \frac{\log 2}{6} \approx 0,05$ beträgt (Klassifizierungsmethode von INKE und Mitarbeitern, 8).

Ergebnisse

Vor der Mitteilung der quantitativen Resultate wollen wir auf Grund der Literaturangaben bzw. der eigenen Untersuchungsergebnisse einen kurzen Überblick über die zeitliche Veränderung aller unsererseits gemessenen Gewebs- und Zellarten geben.

Die Veränderungen der Decidua. Durchschnittlicher Kubikgehalt der Endometriumzellen des nicht graviden Uterus: $1,38 \pm 0,04$ log (Abb. 1).

Auf Wirkung der Gravidität nehmen die Zellen Wasser auf, sie runden sich ab, und die Vaskularisation der Decidua nimmt zu. Am 6. Tage der Trächtigkeit beträgt der durchschnittliche Kubikgehalt der Deciduakerne $2,24 \pm 0,06$ log. Vom Beginn der mesometrialen Implantation an verhalten sich die beiden Teile der Decidua anders. Die kapsulären Zellen schwellen stärker an, ihr Plasma ist homogener, weniger vakuolisiert, ihre Kerne sind nicht gleich gross und können ein beträchtliches Ausmass, selbst $3,15$ log, erreichen (Abb. 2). Der durchschnittliche Kernkubikgehalt der antimesometrialen Decidua ist

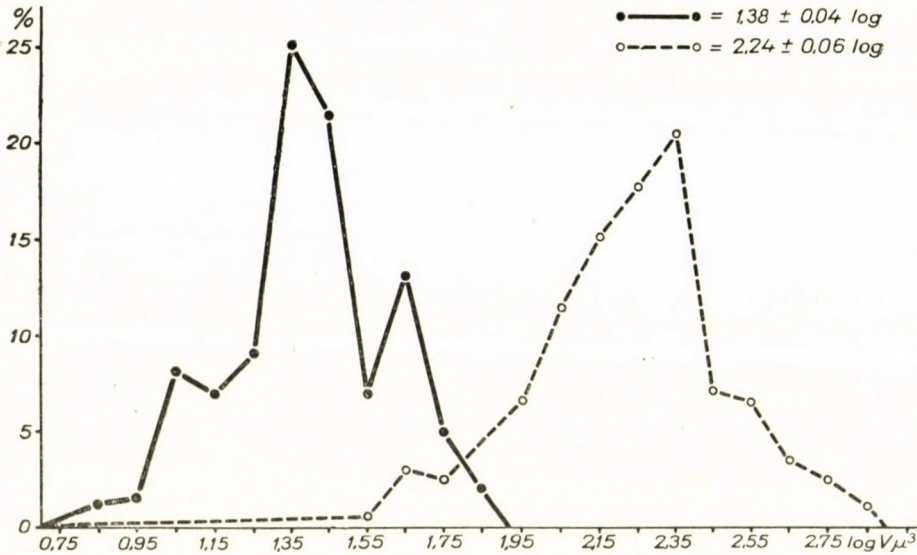


Abb. 1. Kurve der Endometriumkerne des nicht graviden Uterus: ———; Kurve der Deciduakerne am 6. Tage: - - - - -

am 9. Tage $2,37 \pm 0,13$ log. Im Gegensatz dazu nimmt der durchschnittliche Kernkubikgehalt der mesometrialen Decidua bereits bis zu einem gewissen Grade ab. Auch die Zellen sind regelmässiger, ihre Kerne von ähnlicher Grösse. Ihr durchschnittlicher Kernkubikgehalt macht $1,94 \pm 0,06$ log aus, und auch der grösste Kernkubikgehalt $2,65$ log, ist nicht viel grösser als der durchschnittliche Kernkubikgehalt der Decidua capsularis. Der Abbau der Decidua dauert bis zum 16. Tage der Gravidität. Der durchschnittliche Kernkubikgehalt der am 11. Tage der Trächtigkeit entstehenden Decidua capsularis zeigt im Vergleich zum 9. Tage eine Senkung und beträgt nur noch $2,27 \pm 0,07$ log, während auch der grösste Kubikgehalt nur $2,85$ log ausmacht. Der durchschnittliche Kubikgehalt der Decidua basalis war $1,74 \pm 0,01$ log. Die Decidua capsularis platzt am 16. Tage der Gravidität zu gleicher Zeit mit der Ruptur der REICHERTSchen Membran (Abb. 3). Der Abbau der Decidua basalis geht in der Weise vor sich, dass gegenüber dem ekto-plazentären Konus und längs

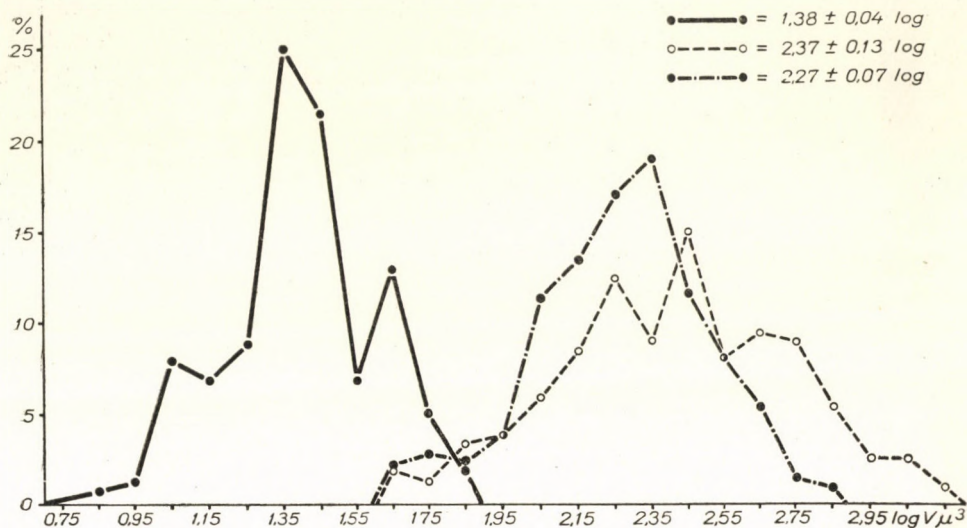


Abb. 2. Kurven der Decidua capsularis. Kurve der Endometriumkerne: ———; Kurve der Decidua capsularis Kerne am 9. Tage: - - - -; Kurve der Decidua capsularis Kerne am 11. Tage: - · - · -

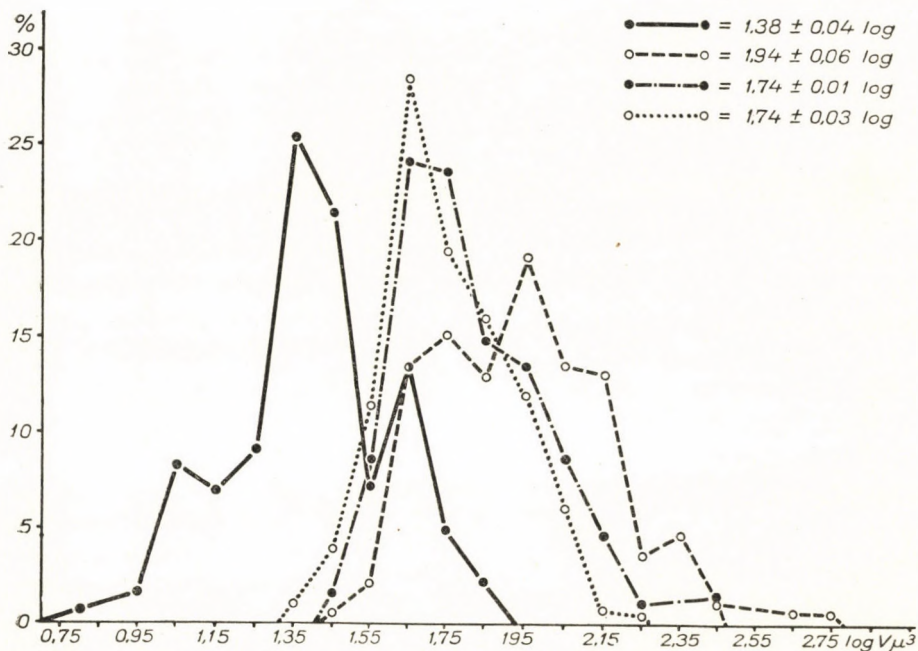


Abb. 3. Kurven der Decidua basalis. Kurve der Endometriumkerne: ———; Decidua basalis am 9. Tage: - - - -; Decidua basalis am 11. Tage: - · - · -; Decidua basalis am 14. Tage: · · · ·

der Gefäße, in denen embryonale Zellen nach oben weiterdringen [10], eosinophile Granulation und Kernpyknose aufweisende Deciduaazellen erscheinen, die phagozytiert werden [3, 10, 11]. Diese Zellen mit pyknotischem Kern enthalten Eiweissgranula, zerfallen und werden zusammen mit den mütterlichen Erythrozyten zur Zeit der histiotrophen Ernährung von Trophoblasten phagozytiert. Es lässt sich noch ein anderer Mechanismus des Deciduaabbaus beobachten, auf den wir bei der Besprechung der Riesenzellen ausführlich eingehen werden. Am 14. Tage stellen wir den durchschnittlichen Kern-

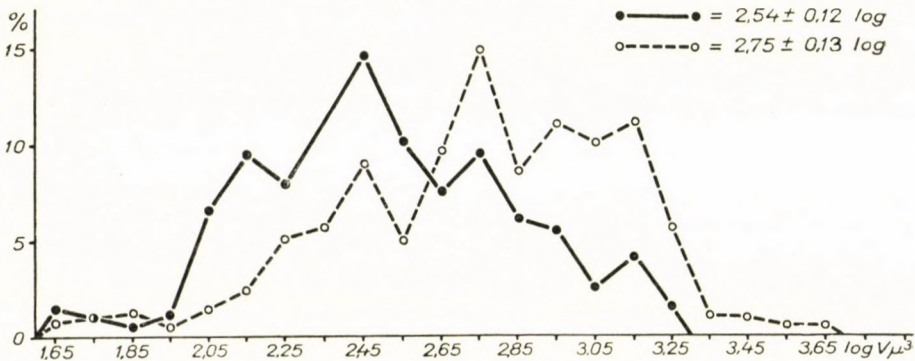


Abb. 4. Kurven der Trophoblasten. Trophoblasten am 9. Tage: ———; Trophoblasten am 11. Tage: - - - -

kubikgehalt der noch verbliebenen Deciduaazellen mit $1,74 \pm 0,03 \log$ fest, d. h. es war im Vergleich zum 11. Tage keine Veränderung eingetreten.

Trophoblasten: Die Trophoblasten erscheinen am 4,5–5. Tage der Gravidität. Vom 9. Tage an kommen mesometrial umfangreichere Proliferationen zustande, die inzwischen den ekto-plazentären Konus bilden. Die periphersten Trophoblasten wachsen sich zu Riesenzellen aus. Es beruht auf subjektiver Beurteilung, welche Trophoblasten man auf Grund ihrer Grösse bereits für Riesenzellen und welche man noch für einfache Trophoblasten hält (Abb. 4). Der durchschnittliche Kubikgehalt der Trophoblastkerne beträgt am 9. Tage $2,54 \pm 0,12 \log$, am 11. Tage $2,75 \pm 0,13 \log$. Die hohe Differenz bei den Werten $2,95 \log$ und $3,15 \log$ ergibt sich aus der Superponierung der Kurven. Die Kurve weist einzelne kleine Spitzen auf, die davon herrühren können, dass diese Zellen die sich zu Riesenzellen umwandelnden Trophoblasten repräsentieren.

Übergangszone: Die Übergangszone finden wir am 13. Tage der Gravidität, nach Entwicklung des Labyrinths. Die Trophoblasten der Übergangszone bilden ein lockeres Netz, ein »Pseudosynzytium« [3]. Hier umgeben sie zusammen mit Riesenzellen und »Glykogenträgern« grosse mütterliche Sinus (Abb. 5). Der durchschnittliche Kubikgehalt der Kerne in der Übergangszone

beträgt am 14. Tage der Gravidität $2,59 \pm 0,05 \log$. Ihre volle Entwicklung erreicht die Übergangszone am 16. Tage der Trächtigkeit; zu diesem Zeitpunkt ist der durchschnittliche Kernkubikgehalt $2,64 \pm 0,10 \log$. Vom 17. Tage beginnt die Schicht der Übergangszone schmäler zu werden, die Zellen lassen sich immer schlechter färben. Unmittelbar vor der Geburt wurde ein durchschnittlicher Kernkubikgehalt von $2,54 \pm 0,08 \log$ gemessen. Die Kubikgehalte der Kerne in der Übergangszone weichen weder voneinander noch

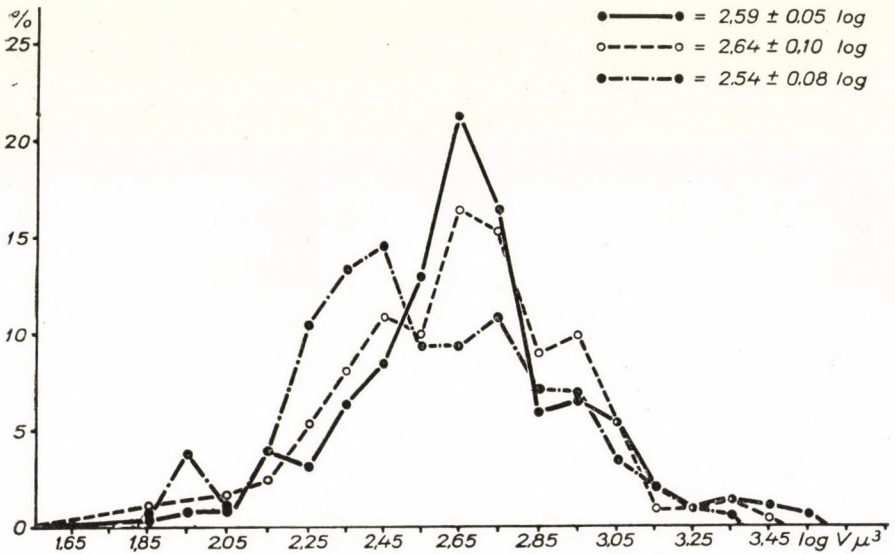


Abb. 5. Übergangszone. Übergangszone am 14. Tage: ———; Übergangszone am 16. Tage: - - - -; Übergangszone am 21. Tage: - · - · - ·

von ihrem Durchschnittswert, noch vom Durchschnittswert der Trophoblasten wesentlich ab.

»Glykogenträger«: Im Zusammenhang mit der Entwicklung der Übergangszone entstehen die charakteristischen, stark glykogenhaltigen Zellen der Plazenta: die »Glykogenträger« (GOLDMANN). Laut SZENDI [13] sind die »Glykogenträger« mütterlicher, nach BRIDGMAN [3] embryonaler Herkunft. Sie sind häufig zweikernig. Der Kern ist von einem schmalen, unregelmässigen Plasmasaum umgeben, die anderen Plasmateile sind glykogenreich. Die einzelnen Kerne der zweikernigen Zellen entsprechen in ihrer Grösse der des Kerns der einkernigen Zellen, weshalb wir auch diese Kerne als gesonderte betrachteten und massen (Abb. 6). Der am 14. Tage der Gravidität gemessene durchschnittliche Kernkubikgehalt war $1,77 \pm 0,06 \log$ und stimmte praktisch mit dem durchschnittlichen Kernkubikgehalt der an diesem Tage gemessenen Decidua basalis-Fragmente überein. Am 21. Tage liegt der durchschnittliche Kernkubikgehalt bei $1,76 \pm 0,08 \log$.

Labyrinth: Die Hauptmasse der Plazenta besteht aus dem sog. Labyrinth. An der Stelle der abgebauten Decidua entwickeln sich embryonale Kapillaren, und von hier begeben sich die Zellen des sog. »endovaskulären Synzytiums« auf ihren intravaskulären Weg. Der am 11. Tage gemessene durchschnittliche Kernkubikgehalt der endovaskulären Zellen ergab $2,75 \pm 0,09 \log$. Dieser Wert kommt dem durchschnittlichen Kernkubikgehalt der am selben Tage gemessenen Trophoblasten nahe. (Aus diesen entwickeln sich die embryonalen

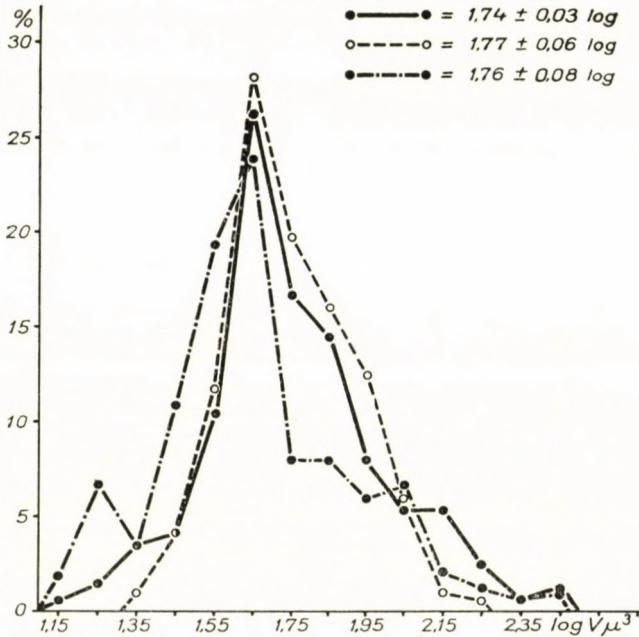


Abb. 6. »Glykogenträger«. Decidua basalis am 14. Tage: ———; »Glykogenträger« am 14. Tage: - - - -; »Glykogenträger« am 21. Tage: ·-·-·-·-

Zellen der Gl. myometralis.) Am Ende der Wanderung der endovaskulären Trophoblasten, etwa am 13. Tage, entwickelt sich das »Synzytium« im Labyrinth. Neben der intravasalen Wanderung beobachtet man eine Wanderung embryonaler Elemente auch an der Aussenfläche der Gefässe. Die Zellen des intervaskulär anzutreffenden Labyrinthsynzytiums weisen unterschiedliche Grösse auf. Im Labyrinth sehen wir auch noch zahlreiche retikuläre Zellen mütterlicher Herkunft (Abb. 7).

Wir ermittelten folgende Messresultate: Am 14. Tage macht der durchschnittliche Kernkubikgehalt $1,83 \pm 0,24 \log$ aus. Dieses Ergebnis zeigt, was auch aus den Kurven abgelesen werden kann, dass an der Labyrinthbildung auch die verbliebenen retikulären Zellen teilnehmen. Der durchschnittliche Kubikgehalt des 16. Tages ist $2,10 \pm 0,17 \log$. Die Kurve erstreckt sich von

1,45 log bis 3,05 log. Am Ende der Gravidität, am 21. Tage, werden die Zellen im ganzen Labyrinthbereich kleiner, der durchschnittliche Kernkubikgehalt ergibt $2,04 \pm 0,23$ log.

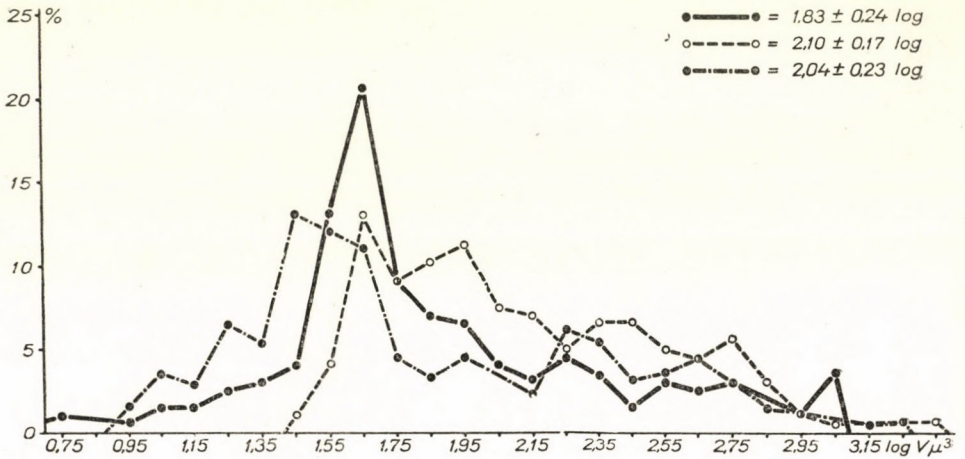


Abb. 7. Labyrinth. Labyrinth am 14. Tage : ———— ; Labyrinth am 16. Tage : - - - - -
Labyrinth am 21. Tage : - · - · -

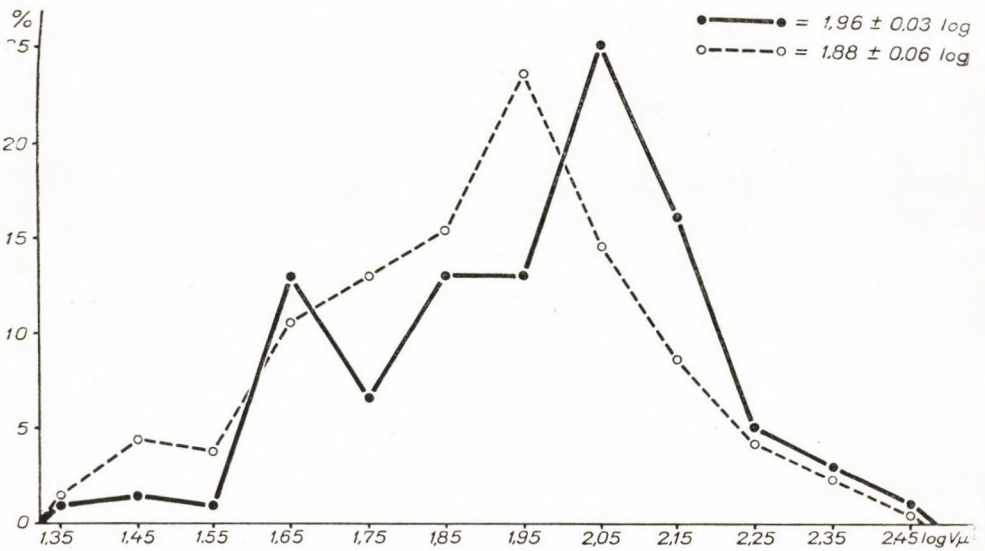


Abb. 8. Glandula myometralis. Kurve der gedungenen Glandulazellen : ———— ; Kernkurve der nicht gedungenen Zellen : - - - - -

Glandula myometralis: Diese erscheint am 9. Tage der Gravidität. Ihre Zellen bindegewebigen Ursprungs wandeln sich rund um die Gefäße des Myometriums zu speziellen Drüsenzellen um [9, 13]. Die Glandula wird aus ein-

häufiger zweikernigen, grossen gedunsenen Zellen aufgebaut, die basophil, eosinophil und metachromatisch gefärbte Granula enthalten [13]. Die meisten speziellen Zellen sind am 15. Tage der Gravidität vorzufinden. Diese drüsenartigen Zellen wölben sich in das Lumen der Gefässe hinein. Das Lumen der Gefässe der Glandula wird durch die Schwellungen der Zellen verändert und dadurch der Plazentarkreislauf reguliert [9]. Im Inneren der Glandula sind auch embryonale Zellen (Orsinische »tertiäre« Riesenzellen) anzutreffen. Am 21. Tage der Gravidität obliterieren die Gefässe der Glandula, und es bildet sich hier Mastzellen und hämatogenes Pigment enthaltendes Narbengewebe (Abb. 8). Die Messungen nahmen wir am 16. Tage vor, und zwar stellten wir den Kernkubik-

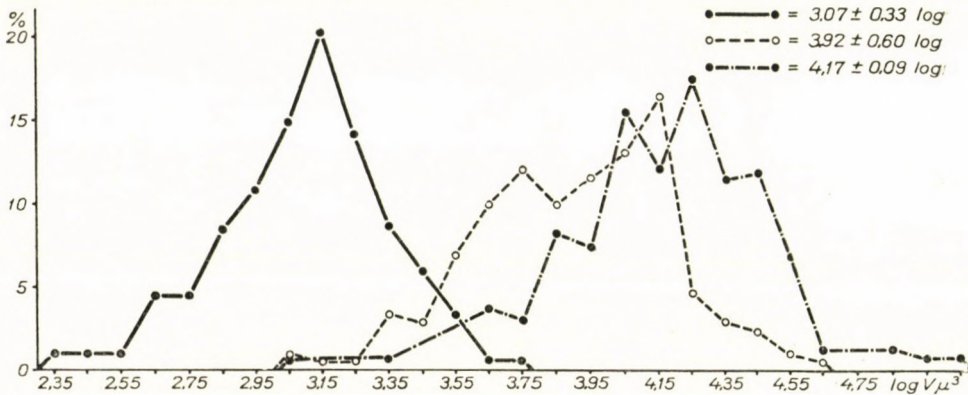


Abb. 9. Kurve der Riesenzellen. Riesenzellen am 9. Tage: ———; Riesenzellen am 11. Tage: - - - -; Riesenzellen am 14. Tage: ······

gehalt der gedunsenen und nicht gedunsenen Glandulazellen sowie der Orsinischen »tertiären« Riesenzellen fest. Der durchschnittliche Kernkubikgehalt der im Lumen anwesenden embryonalen Zellen war $2,75 \pm 0,13 \log$, entsprach also dem durchschnittlichen Kernkubikgehalt der am 11. Tage gemessenen endovaskulären embryonalen Zellen. Es erscheint daher nicht berechtigt, diese Zellen bei Ratten als »tertiäre« Riesenzellen zu bezeichnen. Der durchschnittliche Kernkubikgehalt der gedunsenen Zellen beträgt $1,96 \pm 0,03 \log$, der der nicht gedunsenen Zellen $1,88 \pm 0,06 \log$. Der durchschnittliche Kubikgehalt der gedunsenen und nicht gedunsenen Kerne zeigt keine sehr grosse Abweichung.

Riesenzellen: Die Riesenzellen erscheinen zu verschiedenen Zeitpunkten, weshalb man auch primäre [1], sekundäre und beim Goldhamster »tertiäre« Riesenzellen [11] zu unterscheiden pflegt. Da die in der Glandula gefundenen embryonalen Zellen nach unseren Untersuchungen eher in die Grössenordnung der Trophoblasten gehören, kann man bei Ratten nicht von »tertiären« Riesenzellen sprechen. Die von ALDEN [1] primär, von uns frühe Riesenzellen genannten Riesenzellen erscheinen mit der Vergrösserung der peripheren

Trophoblasten am 4—5. Tage der Gravidität. In diesen Zellen sieht man selten Mitosen, aber ziemlich oft atypische Zellteilungen [1]. Diese Riesenzellen bilden später ein lockeres Netz und phagozytieren viele Erythrozyten und Zelldetritus. Die späten Riesenzellen entwickeln sich vom 9. Tage an, und zwar gleichfalls durch Vergrößerung der peripheren Trophoblasten. Mitosen sind auch in diesem Fall nicht zu sehen. Zu diesem Zeitpunkt gleicht die Form der Zellen bereits mehr den aus Fibroblastenkulturen herauswachsenden Zellen,



Abb. 10. Fremdkörperriesenzelle nachahmende phagozytierende Riesenzelle am 14. Tage. a) Kern der Riesenzelle; b) phagozytierte Kerne; c) extrazelluläres Zellkonglomerat. (Die Pfeile bezeichnen die Zellgrenze.)

die mit ihren Fortsätzen in Verbindung stehen. Ihr Plasma ist vakuolisiert und enthält viele mütterliche Erythrozyten sowie Zelldetritus. Ihr ausgeprägt basophiler Kern (einer, seltener zwei oder mehr) liegt in der Mitte der Zelle. Der Kern ist leicht oval, färbt sich mitunter dunkel, weist aber meistens sehr lockeres Chromatin auf, und es scheint, dass das Chromatin hauptsächlich unter der Kernmembran liegt. Die Zellen enthalten sehr viele Nukleolen, von denen einer immer grösser ist als die anderen. Die antimesometrial gelegenen Riesenzellen gleichen — von den vorigen abweichend — bereits am 9. Tage sowohl bezüglich ihrer Struktur wie in ihrer Grösse den nach dem 14. Tage wahrnehmbaren Riesenzellen. Ihr Plasma ist homogener, die Basophilie ihres Kerns ausgeprägter (Abb. 9). Am 9. Tage ermittelten wir einen durchschnittlichen Kernkubikgehalt von $3,07 \pm 0,33 \log$. Die Kurve erstreckt sich bis

3,75. Besonders die antimesometrial befindlichen Kerne geben die zwischen 3,35 log und 3,75 log fallenden Werte. Am 11. Tage beträgt der Kubikgehalt der Riesenzellenkerne $3,92 \pm 0,60$ log. Bereits am 11. Tage beobachteten wir die interessante Erscheinung, dass die Deciduazellen am Randabschnitt der Decidua, den Riesenzellen gegenüber, unregelmässig zusammengeballte Gruppen bzw. Zellkonglomerate bilden. Bei älteren Plazenten war diese Erscheinung in noch grösserem Ausmass zu beobachten. Diese Zellkonglomerate werden von den Riesenzellen zu gleicher Zeit mit ihrem Vordringen im Verlauf ihrer amöboiden Bewegung gleichsam umflossen. Hierbei fanden wir nicht nur zwischen den Riesenzellen, sondern auch in diesen sehr viele phagozytierte, aber fast intakt erscheinende Deciduazellen, die auch im Plasma der Riesenzellen

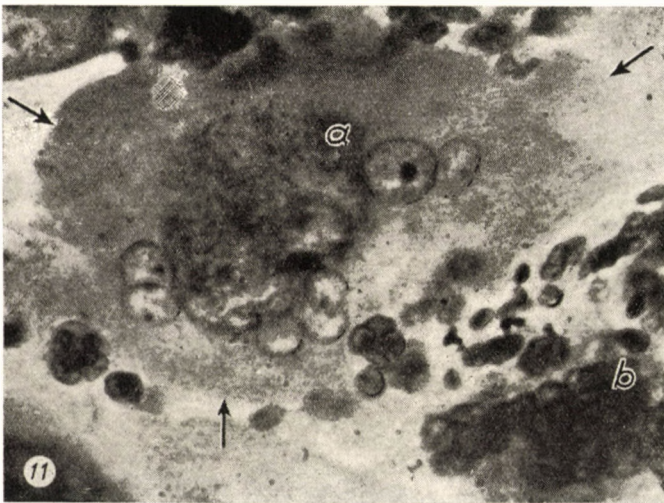


Abb. 11. Riesenzelle mit Pseudokern am 14. Tage. a) Die Masse der zytolysierenden Zellen bringt ein kernähnliches Gebilde zustande; b) extrazelluläres Zellkonglomerat. (Die Pfeile bezeichnen die Zellgrenze.)

Konglomerate bilden und langsamer Zytolyse zum Opfer fallen. Auch am 21. Tage der Gravidität findet man selten Riesenzellen, in denen sich nicht abgebaute Deciduazellen befinden. Diese Erscheinung führt bisweilen zu einem interessanten Bild. Zeitweise sieht man neben dem Kern der Riesenzelle — ähnlich den Fremdkörperriesenzellen — ausserordentlich viele kleinere Kerne (Abb. 10). Es kam vor, dass diese phagozytierten Kerne den Originalkern der Riesenzellen wie eine äussere Hülle umgaben, und das vielleicht interessanteste Bild ergibt sich, wenn eine gewisse Zytolyse bereits stattgefunden hat, die Membran der sich auflösenden phagozytierten Kerne nur teilweise verschwunden ist und den Eindruck erweckt, als ob der Kern aus der Verschmelzung mehrerer kleinerer Kerne zustande käme (Abb. 11). Diese »Pseudokerne«

enthalten naturgemäss keine ausgeprägten Nukleolen — die sonst für Riesenzellen so bezeichnend sind —, den Fall ausgenommen, wenn die Kerne der Deciduazellen noch nicht völlig desintegriert sind. Aus dieser Erscheinung ergeben sich häufig zwei- bzw. dreikernige Riesenzellen. Deshalb darf man insbesondere bei Kernvariationsuntersuchungen *den Kern der Riesenzelle nur dann als vollwertigen Kern betrachten, wenn dieser entschieden über eine gut umschriebene Kernmembran und über Nukleolen verfügt*. Die Destruktion der Decidua

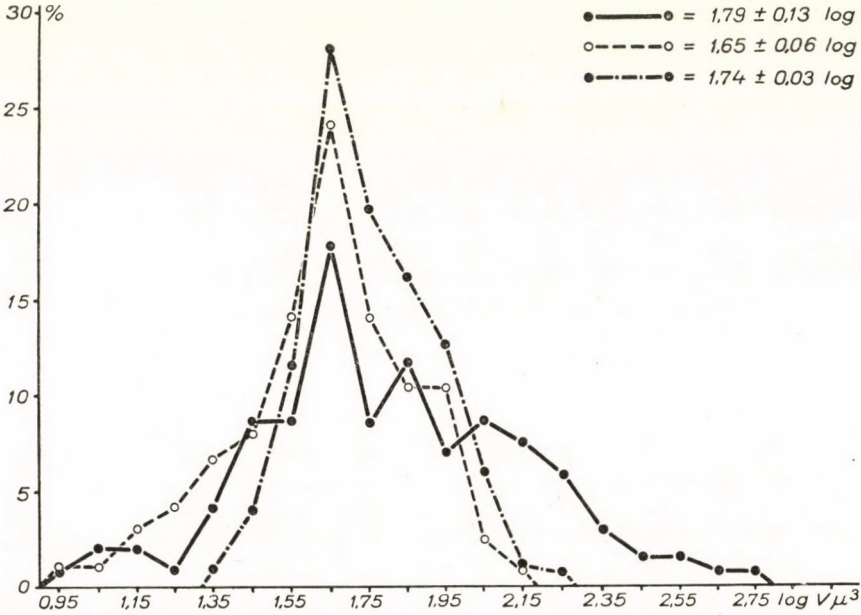


Abb. 12. Kurven der Zellkonglomerate. Kurve des intrazellulären Zellkonglomerates : ———— ;
Kurve des extrazellulären Zellkonglomerates : - - - - - ; Decidua basalis am 14.
Tage : ······

geht nicht nur intrazellulär, sondern auch extrazellulär vor sich. GROSSER [7] erwähnt diese Erscheinung, indem er darauf hinweist, dass die vordringenden Riesenzellen die Zellen der Decidua umschliessen und sich die Deciduazellen als Zeichen der Degeneration verflüssigen. Nach unseren Erfahrungen lässt sich dieses Phänomen nur dann gut beobachten, wenn man lediglich einen Kernfarbstoff — ohne Plasmafärbstoff — anwendet. Wir setzten voraus, dass es sich bei den Zellen des intrazellulären und extrazellulären Zellkonglomerates um Deciduazellen handelt. Am 14. Tage stellten wir auch den durchschnittlichen Kubikgehalt der Kerne des Zellkonglomerates und der Riesenzellen fest und fanden folgende Werte : Durchschnittlicher Kernkubikgehalt der phagozytierten Kerne $1,79 \pm 0,13 \log$, der Kerne des extrazellulären Zellkonglomerates $1,65 \pm 0,06 \log$. Die mit Hilfe des »t-Testes« vorgenommene

Signifikanzuntersuchung ergab, dass die Kubikgehalte der Kerne sowohl im intrazellulären ($P \ll 0,01$) als auch im extrazellulären ($P \ll 0,01$) Zellkonglomerat vom Kubikgehalt der Deciduakerne signifikant abweichen. Diese Abweichung führen wir darauf zurück, dass die Kerne bereits der beginnenden Auflösung (Kernschwellung) bzw. Karyorhexis zum Opfer gefallen sind (Abb. 13). Der durchschnittliche Kernkubikgehalt der Riesenzellen war am 14. Tage $4,17 \pm 0,09 \log$, am 16. Tage $3,85 \pm 0,13 \log$. Bereits am 16. Tage beginnt die Verminderung der Anzahl und der Grösse der noch vorhandenen Riesenzellen, die bis zur Geburt dauert. Am 21. Tage war der durchschnittliche Kernkubikgehalt $3,70 \pm 0,09 \log$.

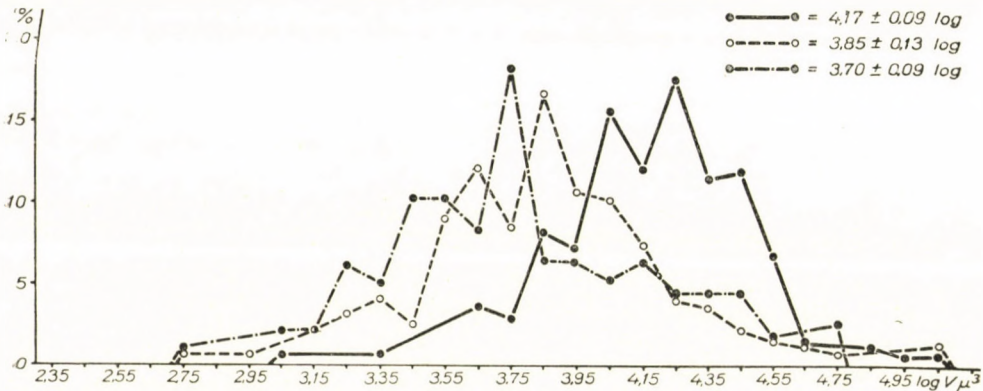


Abb. 13. Kurven der Riesenzellen. Riesenzellen am 14. Tage: ———; Riesenzellen am 16. Tage: - - - -; Riesenzellen am 21. Tage:

Besprechung

a) Eine der Fragen bezieht sich auf den Ursprung der Riesenzellen. Nach Literaturangaben sind sie nachweisbar embryonaler Herkunft, und sie entstehen unzweifelhaft durch das Wachstum der Trophoblasten. Für ihre Entwicklung sei eine gewisse Umweltwirkung verantwortlich, was ALDEN [1] bestätigt, der fand, dass sich die Riesenzellen auf Wirkung des ersten Kontaktes mit den Deziduazellen differenzieren. ORSINI [11] meint, der Gigantismus sei die Reaktion indifferenten Zellen auf — bisher unbekannte — Stimuli der Umgebung. Eine derartige stimulierende Wirkung kann nicht nur von der Decidua, sondern auch von anderem Gewebe ausgeübt werden, was durch FAWCETTS [5] Transplantationsversuch bewiesen wird. Dieser Autor transplantierte sich teilende Mäuseeier unter die Nierenkapsel. Unabhängig vom Geschlecht und Alter des Mentors kam die Entwicklung in Gang, und es entstanden Trophoblastzellen, Riesenzellen, ja in mehreren Fällen auch ein Dottersack. Die Proliferation der Trophoblasten dauerte bis zum 12—14.

Tage. Die Menge der auf diese Weise zustande gekommenen Trophoblasten stimmte mit der der intrauterinen Trophoblastmasse ähnlichen Alters überein. Aus diesen Tatsachen kann geschlossen werden, dass der Gigantismus durch Kontakt mit fremdem Gewebe herbeigeführt wird, und zwar unabhängig davon, ob es sich bei dem fremden Gewebe um Decidua oder anderes Gewebe handelt. Wie im allgemeinen alle embryonalen Zellen, sind auch die Riesenzellen sehr ausgeprägt basophil. Laut DEMPSEY und WISLOCKI [4] hängt diese Basophilie mit der Eiweiss-Synthese zusammen; die Basophilie des Plasmas deutet auf Anwesenheit von Ribonukleinsäure. Bei unseren mit Methylgrün-Pyroninfärbung vorgenommenen Untersuchungen fanden wir sowohl die Pyroninophilie als auch die grüne Reaktion der Kerne sehr ausgeprägt. Auch diese Tatsache bildet eine Stütze für die Hypothese von WISLOCKI und Mitarbeiter. In engem Zusammenhang mit dem Nukleinsäuregehalt steht das Polyploidieproblem, das BRIDGMAN [3] aufwarf. Bei seinen Arbeiten wandte er auch Colchicinbehandlung an. Obwohl er an den Riesenzellen Mitosen nicht beobachtete, nimmt er doch an, die Unregelmässigkeit, Grösse und Anzahl der Nukleolen beruhe auf Polyploidie. Bei den eigenen Untersuchungen haben wir an den Riesenzellen weder Mitosen noch andere Teilungserscheinungen gesehen, aber die von BRIDGMAN beschriebenen sehr zahlreichen und unregelmässigen Nukleolen ebenfalls beobachtet. Für die Entstehung der Riesenzellen fanden auch wir keine annehmbare Erklärung.

Über die Funktion der Riesenzellen gehen die Meinungen der Autoren auseinander. Darüber ist man sich im allgemeinen einig, dass sie bei der Vergrösserung der Implantationshöhle eine Rolle spielen. Diese Auffassung wird auch durch unsere Untersuchungsergebnisse gestützt. Bisher vermochte man nicht nachzuweisen, ob sie zur Durchführung ihrer Funktionen ein Enzym produzieren. ORSINI [11] setzt Antikörperbildung voraus, ALDEN [1] betrachtet die Riesenzellen als die Stelle der Chorionhormonerzeugung oder als eine selektive Barriere. Wir sind der Ansicht, ihre Aufgabe sei die Cavitas durch starke Phagozytose zu vergrössern, ferner begünstigen sie durch ihre eventuelle Enzymwirkung den Zerfall der Deciduazellen. Es ist noch ungeklärt, was nach Abbau der phagozytierten Kerne mit ihrem Material geschieht: ob es von den Zellen für eigene Zwecke verbraucht oder nach dem Abbau in den Blutkreislauf transportiert wird. Diese Frage lässt sich nur in histophotometrischen Untersuchungen klarstellen. Naturgemäss kann angenommen werden, dass diese Zellen nicht nur eine, sondern mehrere Funktionen ausüben.

b) In der Frage der »Glykogenträger« nehmen wir für den mütterlichen Ursprung Stellung. BRIDGMAN [3] führt die embryonale Herkunft der »Glykogenträger« darauf zurück, dass die Zellteilung in der Decidua am 11. Tage zum Stillstand kommt, aber in der Glykogenarea auch noch am 14. Tage vor sich geht. Da seiner Ansicht nach die Übergangszone ausschliesslich embryonalen Ursprungs sei, müssen es auch die darin anzutreffenden »Glykogenträger«

sein. Im Gegensatz zu seiner Auffassung ist SZENDI [13] der Meinung, die Glykogenzellen der Decidua seien aktiv differenzierte Zellen, die nicht als Degenerationsprodukte angesehen werden können. Die Erscheinungen, dass das Glykogen schon sehr frühzeitig in der Decidua erscheine, dass der durchschnittliche Kernkubikgehalt der Glykogenzellen mit dem Kernkubikgehalt der Decidua übereinstimme, die Tatsache, dass in der Übergangszone nicht nur embryonale, sondern auch mütterliche Zellen anwesend sind, zeugen alle für den mütterlichen Ursprung der »Glykogenträger«. Der ähnliche Kernkubikgehalt bildet natürlich keinen Beweis für die gleiche Abstammung, spricht aber für die Wahrscheinlichkeit.

c) Die Glandula myometralis stellt ein Organ mit ausserordentlich vielseitigen Funktionen dar. Sie nimmt an der paraplazentaren Ernährung teil [10, 13], als hämodynamisches Organ reguliert sie den Plazentarkreislauf usw. [9]. Die in der Glandula vorzufindenden embryonalen Zellen (ORSINISCHE »tertiäre« Riesenzellen) kann man auf Grund unserer Messergebnisse bei Ratten nicht als Riesenzellen betrachten.

d) Die Zellen der Decidua capsularis erreichen mitunter eine ausserordentliche Grösse [3, 15 log]. Vielleicht lässt es sich auf diese Eigenschaft zurückführen, dass einzelne Autoren die Riesenzellen für mütterlichen Ursprungs hielten. Die Entwicklung der Decidua capsularis bildet eine Folge der Eiwanderung. Es kommt ihr eher im Verschluss der Eikammer als in der Ernährung des Eies Bedeutung zu. Das Verschwinden ihrer Reste beruht eher auf mechanischer Dehnung als auf Resorption. Im weiteren Schicksal der Decidua basalis, in ihrem Abbau, spielt der mechanische Faktor keine so grosse Rolle. Das geht aus ALDENS [1] Modellversuch hervor, der ergab, dass in Abbau der Decidua basalis eher die aktive Funktion der Trophoblasten eine Rolle spielt. In den auf ihre Wirkung entstehenden, eosinophile Granulation aufweisenden Zellen fand SZENDI [13] azido-, baso- und neutrophile Körnchen. Er nimmt an, das Exkret dieser Zellen gelange ins Blut, mit diesem in die spätere Gl. myometralis und bewirke dort Eiweiss- und Glykogenspeicherung. Laut BRIDGMAN [3] scheinen die Riesenzellen die Decidua zu komprimieren und die Zellfragmente zu absorbieren. An der Stelle der Zellen bilden sich embryonale Kanälchen, die später mit den mütterlichen Gefässen in Kontakt kommen. Wie bereits erörtert wurde, kommt im Abbau der Decidua basalis ausser den Trophoblasten auch den Riesenzellen grosse Bedeutung zu.

e) Die Übergangszone stellt sich BRIDGMAN [3] so vor, dass die vorgedrungenen Gefässe des Labyrinths die über ihnen befindlichen Trophoblasten gleichsam zwingen, durch Verschiebung in mesometrialer Richtung den mesometrialen Saum der Plazenta zu gestalten. Dieser etwas mechanischen Auffassung gegenüber sind wir der Meinung, es müsse bei der Verschiebung der Übergangszone zur Labyrinthbasis die aktive amöboide Bewegung der

Trophoblasten und Riesenzellen eine grosse Rolle spielen. An der Bildung der Übergangszone nehmen neben embryonalen Zellen auch Zellen mütterlicher Herkunft — wenn auch nur in geringer Zahl — teil.

f) Nach unseren Ergebnissen sind an der Labyrinthbildung ausserordentlich viele Zellformen beteiligt. Das ergibt sich aus der grossen Flachheit der Kurve und aus den heterogenen Resultaten. Aus der Tatsache, dass die Kurvenspitze in allen Fällen bei 1,65 log liegt, darf geschlossen werden, dass nach Entwicklung des Labyrinths bei seiner Ausgestaltung auch die von SZENDI beschriebenen, im Labyrinth erhalten gebliebenen mütterlichen retikulären Zellen eine bedeutende Rolle spielen.

Zusammenfassung

Die Untersuchung der sich im Zusammenhang mit der Chorioallantoisplazenta bzw. Rattenplazenta ergebenden Fragen mit Hilfe der Kernvariationsmethode führte zu folgenden Resultaten:

1. Auch auf Grund der kernvariationsstatistischen Untersuchungen darf als wahrscheinlich angesehen werden, dass sich die Riesenzellen aus Trophoblasten entwickeln.

2. Es wurde eine noch nicht beschriebene Erscheinung im Abbau der Decidua beobachtet, an dem die Riesenzellen mit intensiver Phagozytose teilnehmen, was zur Folge hat, dass die Riesenzellen sehr variable Formen aufweisen. Die auf diese Weise phagozytierten Zellen lösen sich nach längerer oder kürzerer Zeit auf. Der durchschnittliche Kubikgehalt dieser intra- und extrazellulären Kerne gleicht dem der noch verbliebenen Kerne der Decidua basalis. Unter Berücksichtigung der bei der Phagozytose entstandenen und in der Arbeit beschriebenen »Pseudokerne« kann man bei Anwendung der kernvariationsstatistischen Methode nur denjenigen Zellkern als echten Kern der Riesenzelle betrachten, der über eine gut umschriebene Kernmembran und über ausgeprägte Nukleolen verfügt.

3. Am 14. Tage stimmt der durchschnittliche Kernkubikgehalt der sog. »Glykogen-träger« praktisch mit dem durchschnittlichen Kernkubikgehalt der Deciduafragmente am 14. Tage überein, woraus auf den mütterlichen Ursprung der »Glykogen-träger« gefolgert werden kann.

4. Die in der Gl. myometralis anzutreffenden embryonalen Zellen stehen, was den Kubikgehalt ihrer Kerne anlangt, den Trophoblasten näher, weshalb es — zumindest bei der Rattenplazenta — nicht berechtigt erscheint, von »tertiären« Riesenzellen zu sprechen.

5. Am Aufbau sowohl der Übergangszone wie des Labyrinths nehmen neben embryonalen Zellen auch retikuläre Zellen mütterlicher Herkunft teil. Bei Kernvariationsuntersuchungen muss man das Labyrinth als ein Gebiet mit inhomogener Zellpopulation betrachten und daher alle Zelltypen gesondert untersuchen.

LITERATUR

1. ALDEN, R. H.: (1949) Implantation of the rat egg. III. Origin and development of primary trophoblast giant cells. *Amer. J. Anat.* 33, 143. —
2. BRIDGMAN, J.: (1948) A morphological study of the development of the placenta of the rat. I. An outline of the development of the placenta of the white rat. *J. Morph.* 83, 61. —
3. BRIDGMAN, J.: (1948) A morphological study of the development of the placenta of the rat. II. A histological and cytological study of the development of the chorioallantoic placenta of the white rat. *J. Morph.* 83, 195. —
4. DEMPSEY, E. W., WISLOCKI, G. B.: zit: Alden. —
5. FAWCETT, D. W.: (1950) The development of mouse ova under the capsule of the kidney. *Anat. Rec.* 108, 71. —
6. FISCHER, J., INKE, G.: (1956) Nomogramme zur Berechnung des Kernvolumens. *Acta Morph. Hung.* 7, 141. —
7. GROSSER, O.: (1927) Frühentwicklung, Eihautbildung und Placentation des Menschen und der Säugetiere. Bergmann, München. —
8. INKE, G., PALKOVITS, M., GYÁRFÁS, I.: (1958) Über methodische Fragen der Kernvariationsstatistik. VI. Bewertung der Gruppierungsmethoden. *Acta Morph. Ac. Sci. Hung.* 8, 263. —
9. KISZELY, GY.: (1939) Bau und Bedeutung der Glandula myometralis. *Verh. Anat. Ges.* 88, Erg. H. 271. —
10. KISZELY, GY.: (1941) A patkány glandula myometralisa a magzati paraplacentalis táplálkozás szol-

gálatában. Magy. Orv. Arch. 5, 1. — 11. ORSINI, M. W.: (1954) The trophoblastic giant cells and endovascular cells associated with pregnancy in the hamster (*Cricetus auratus*). Amer. J. Anat. 94, 273. — 12. PURDY, D. M., HILLEMANN, H. H.: (1950) Changes in the weights of placental tissue per embryo for each day of gestation in the golden hamster (*Cricetus auratus*). Anat. Rec. 106, 585. — 13. SZENDI, B.: (1933) Beiträge zur Rolle der Decidua im fetalen Stoffwechsel. Arch. Gynäk. 155, 199. — 14. VENABLE, I. H.: (1946) Volumen changes in the early development of the golden hamster. Anat. Rec. 94, 129. —

ЯДЕРНОВАРИАЦИОННЫЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПЛАЦЕНТЕ КРЫС

М. НАДЬ

Автор пытался ядерновариационным способом подойти к решению проблем, возникающих в связи с хориоаллантоидной плацентой, с плацентой крыс. Его результаты следующие:

1. На основе ядерновариационных статистических исследований также кажется весьма вероятным, что нарастание гигантских клеток происходит из трофобластов.

2. При разложении отпадающей оболочки матки автор наблюдал до сих пор еще неопищенное явление, в котором гигантские клетки участвуют значительным фагоцитозом, вследствие чего гигантоциты принимают весьма разнообразные формы. Фагоцитированные таким образом клетки в течение большего или меньшего времени растворяются. Среднее кубическое содержание этих внутри- и внеклеточных ядер подобно среднему кубическому содержанию еще сохранившихся ядер основной отпадающей оболочки. Принимая во внимание полученные в ходе фагоцитоза и уже вышеописанные «псевдо-ядра», при применении ядерновариационного статистического способа, только такое клеточное ядро можно рассматривать истинным ядром гигантской клетки, которое имеет хорошо очерченную ядерную оболочку и выраженные ядрышки.

3. На 14 день среднее кубическое содержание так наз. «носителей гликогена» практически одинаковое со средним кубическим содержанием 14 дневных остатков отпадающей оболочки матки. Это обстоятельство делает вероятным материнское происхождение «носителей гликогена».

4. Наблюдаемые в *gl. myometralis* эмбриональные клетки стоят в отношении кубического содержания их ядер ближе к трофобластам, и следовательно, не является обоснованным — по крайней мере в случае плаценты крыс — говорить о «третичных» гигантских клетках.

5. В построении как переходной зоны, так и лабиринта, большую роль играют — наряду с эмбриональными клетками — ретикулярные клетки материнского происхождения. Лабиринт считается с точки зрения ядерновариационных исследований совершенно неоднородной популяцией клеток, и поэтому в случае подобных исследований каждый тип клеток необходимо исследовать в отдельности.

STATISTICAL ANALYSIS OF NUCLEAR VARIATIONS IN RAT PLACENTA

M. NAGY

Attempts have been made to approach the problems encountered in regard to the chorioallantoic placenta of the rat, by nuclear variation techniques. The following results have been obtained.

1. The growth of giant cells from trophoblasts can be substantiated also by the statistical analysis of nuclear variations.

2. In the breakdown of decidua an as yet undescribed phenomenon has been observed: giant cells take part in it with excessive phagocytosis, as a result of which the giant cells vary widely in shape. The phagocytosed cells are lysed within shorter or longer periods of time. The average volume of these intra- and extracellular nuclei is similar to that of the nuclei remaining in the basal decidua. In view of the "pseudo-nuclei" resulting from phagocytosis and described above, in the statistical analysis of nuclear variation only that nucleus should be considered a true giant cell nucleus, which has a well-defined nuclear membrane and contains marked nucleoli.

3. On the 14th day the average nuclear volume of the so-called "Glykogenträger" (glycogen carriers) is comparable to that of the residual nuclei in the 14-day decidua. This finding substantiates the view that the glycogen carriers are maternal in origin.

4. As regards their nuclear volume the embryonic cells in the myometrial gland are nearest to the trophoblasts and for this reason it is not justified, at least in the case of the rat placenta, to speak about „tertiary” giant cells.

5. Besides the embryonic cells, reticular cells of maternal origin also play an important role in the build-up of the transitory zone and labyrinth alike. In studies on nuclear variation the labyrinth counts as an absolutely inhomogeneous population and for this reason in similar investigations each type of cell should be analysed separately.

DR. Mária NAGY, Budapest, IX. Tűzoltó utca 58. Ungarn.