

Acta Medica Okayama

Volume 6, Issue 1

1938

Article 11

OKTOBER 1938

Über die histologischen Veränderungen der
Uteruchleimhaut sowie die äußerlichen
Veränderungen des Ovariums bei Hunden,
welche durch subkutane Injektion mit dem
Harn einer Schwangeren in Brunstzustand
versetzt worden sind.

Kenzo Nishida*

*Okayama University,

Aus dem Anatomischen Institut der Med. Fakultät Okayama
(Vorstand: Prof. Dr. K. Yagita).

Über die histologischen Veränderungen der Uterusschleimhaut sowie die äußerlichen Veränderungen des Ovariums bei Hunden, welche durch subkutane Injektion mit dem Harn einer Schwangeren in Brunstzustand versetzt worden sind.

Von

Kenzo Nishida.

Eingegangen am 22. März 1938.

1. Einleitung.

Nachdem die Tatsache, daß der Harn der Schwangeren eine beträchtliche Dosis Hormon enthält, und daß subkutane Injektionen damit beim Tier leicht typische Brunsterscheinungen in Ovarium und Uterus hervorrufen, von *Zondek* und *Aschheim* (1927) bei der Maus festgestellt worden war, wurde sie vielfach zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht und von *Shirai* (1928) auch für das Kaninchen einwandfrei nachgewiesen. Um erstens einen weiteren Beweis zu liefern, und ferner um den von uns früher bei der Ratte festgestellten Befund, daß die Fibrozyten der Uterusschleimhaut sich in der Vorbrunst und Brunst größtenteils in die monozytären und histiozytären Formen umwandeln und in der Nachbrunst wieder in ihre ursprüngliche Form zurückkehren, weiter zu begründen, nahmen wir in der vorliegenden Arbeit bei Hündinnen, welche durch subkutane Injektion mit Harn einer Schwangeren künstlich in den Brunstzustand versetzt worden waren, histologische Untersuchungen der Uterusschleimhaut vor, ohne aber dabei bei der Autopsie die äußerlichen Veränderungen des Ovariums außer Acht zu lassen. Bekanntlich wiederholt sich der Brunstzyklus beim Hunde halbjährlich, und zwar pflegt die Brunst im April und im Oktober einzutreten. Wie *Trautman* und *Fiebiger* (1931) angeben, dauert hier die Vorbrunst 1 - 2 Wochen,

die Brunst 3-4, die Nachbrunst 3-4 Wochen und das Zwischenstadium ungefähr 4 Monate.

2. Material und Methode.

Die uns hier zur Verfügung gestellten Hündinnen, deren Zahl im ganzen 12 betrug, waren alle schon vollkommen ausgewachsen und wogen 5-7 Kg. Der von einer Frau im 6. bis 9. Schwangerschaftsmonat ganz frisch erhaltene Harn wurde zu je 2 cc pro Kg Körpergewicht in der Mitte des Zwischenstadiums des Brunstzyklus täglich einmal während dreier Tage ins subkutane Gewebe eingespritzt. Nach der letzten Injektion schienen die Tiere zwar vorübergehend mehr oder weniger niedergeschlagen zu sein, aber schon am nächsten Tag erholten sie sich wieder und betrugen sich recht munter. Die Tötung der Tiere wurde am 3., 5. und 13. Tage nach der letzten Injektion vorgenommen. Das Ovarium wurde jedesmal bei der Autopsie mit unbewaffnetem Auge möglichst genau untersucht. Unmittelbar nach der Tötung wurde der herausgenommene Uterus durch einen Längsschnitt geöffnet und ein kleines Stückchen der Schleimhaut desselben möglichst schnell ganz dünn auf einem gereinigten Objektträger ausgebreitet, um davon nach Fixierung in 10 %iger Formalinlösung Häutchenpräparate anzufertigen, deren Färbung nach wie vor mit der Eisenhämateinlackmethode ausgeführt wurde. Der übrig gebliebene Schleimhautteil des Uterus wurde nach Fixierung in 10 %iger Formalinlösung in Zelloidinschnitte zerteilt, welche teils mit Hämatoxylin-Eosin, teils mit Eisenhämateinlack gefärbt wurden.

3. Eigene Befunde.

1) Befund im ungereizten Zustande, d. h. im Zwischenstadium des Brunstzyklus. Das Scheidensekret ist wasserhell und schleimig, wenn es auch abgestoßene Epithelzellen und Leukozyten ziemlich reichlich enthält. In der Schleimhaut des Uterus spielen die Fibrozyten unter den zelligen Elementen die Hauptrolle. Sie sind im allgemeinen arm an Protoplasma und zeigen sich spindel- oder sternförmig geformt. Ihr Zellkern ist ellipsoidisch und chromatinarm, daher tritt er etwas schwächer gefärbt als die anderen zutage (Fig. 1). Die meisten Fibrozyten sind mit einigen, bei der Eisenhämateinlackfärbung wohl tingierbaren, feinen Ausläufern versehen, durch die sie vielfach miteinander zusammenhängend eine Art Retikulum bilden, in dessen Maschen sich freie Zellen finden (Fig. 2). Von den freien Zellen sind hier histiozytäre, monozytäre Formen und Lymphozyten zu nennen.

Die histiozytären Formen werden dicht unter dem Epithel in besonders reichlicher Menge gefunden. Sie zeigen sich unregelmäßig gestaltet, etwas stärker als die Fibrozyten gefärbt und schließen

Granula und Vakuolen in sich. Ihr Zellkern erscheint ovoid oder nierenförmig und bei der Eisenhämateinlackfärbung dunkler gefärbt. Die monozytären Formen verhalten sich in vieler Hinsicht genau wie die Monozyten im Blut. Ihr Zellkörper zeigt sich von der Umgebung scharf abgegrenzt und beherbergt einen ovoiden oder nierenförmigen Zellkern, welcher manchmal exzentrisch verlagert ist. Die Lymphozyten sind viel weniger zahlreich als die anderen Zellgebilde und zeigen zu den Fibrozyten ein Zahlenverhältnis von nur 2 bis 3:100. Sie sind klein und rundlich, sodaß ihr Zellkörper als eine ganz schmale Zone um den kugeligen, tief dunkel gefärbten Zellkern herum erscheint, welcher letzterer manchmal auf einer Seite eine leichte Einbuchtung zeigt (Fig. 1). Außer den oben erwähnten sind hier noch Spezialleukozyten, wenn auch nur ganz spärlich, so doch mit Sicherheit zu finden.

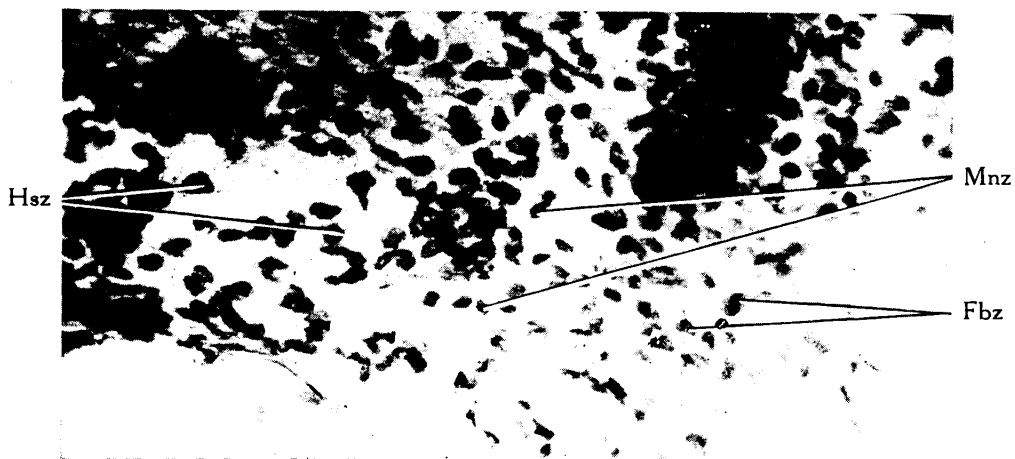


Fig. 1. Häutchenpräparat aus der Uterusschleimhaut im ungereizten Zustand (Hund). Mit Eisenhämateinlack gefärbt. Vergr. 300 X. Fbz = Fibrozyten, Hsz = Histiocyten, Mnz = Monozytäre Formen.

2) Befund am 3. Tage nach der letzten Harninjektion. In diesem Stadium fängt die Hündin an, in ihrer Scheide ein blutiges Sekret aufzuweisen. Im diesem sind die Epithelzellen meistens schon stark aufgeschwollen, während ihr Zellkern mehr oder weniger eingeschrumpft erscheint. Die Leukozyten sind darin schon nicht mehr nachweisbar. Im Ovarium findet man immer große, sogar schon geplatze Eifollikel von einer Blutung begleitet. Dieser Zustand dauert ungefähr 3-5 Tage an.

Die Schleimhaut des Uterus beginnt nun immer mehr zu wuchern, besonders in ihrer basalen Schicht. Dementsprechend er-

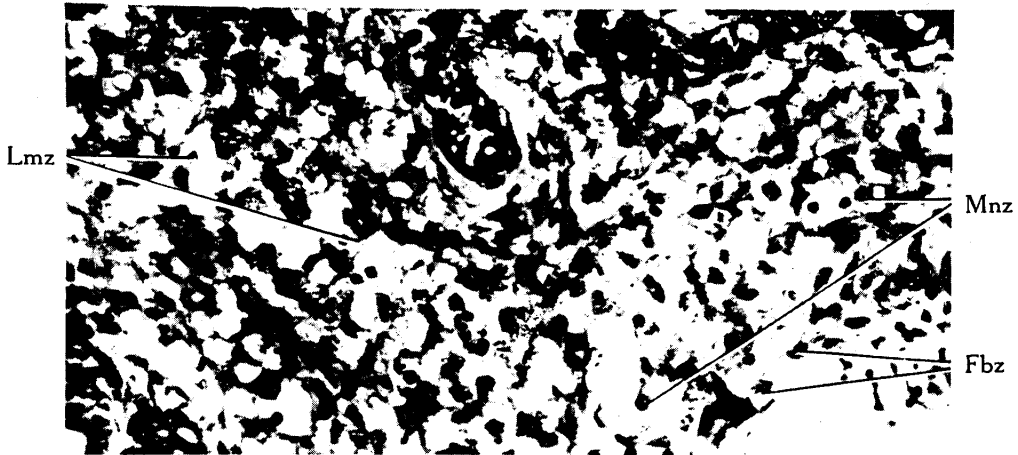


Fig. 2. Schnittpräparat aus der Uterusschleimhaut (Zona compacta) im unge reizten Zustand (Hund). Mit Eisenhämateinlack gefärbt. Vergr. 300 X. Fbz = Fibrozyten, Hsz = Histiozyten, Mnz = Monozytäre Formen, Lmz = Lymphozyten.

scheint ihr Gewebe immer aufgelockerter, und die darin befindlichen Drüsen, die in ihrem basalen Teil größer werden, winden sich immer mehr auf, während sie in der Oberflächenschicht der Schleimhaut stets gestreckt zutage treten. Dadurch sondert sich die Schleimhaut des Uterus schließlich in 2 Schichten, eine kompakte an der Oberfläche und eine spongiöse an der Basis. In den beiden Schichten, namentlich in der ersteren, sind folgende Zellveränderungen verfolgbar: Die Fibrozyten unterliegen schon meistens einer merklichen Aufschwellung und runden sich ihre Ausläufer einziehend allmählich ab, sodaß sie sich nun etwas schärfer als früher konturiert zeigen. Auch vermehren sie sich stark und stellen zugleich hie und da überall bald Übergangsformen zu den Histiozyten, als sog. „Fibrohistiozyten“ bald zu den monozytären Formen dar. In den Fibro- und Fibrohistiozyten begegnet man ferner nicht selten einer amitotischen Kernteilung (Fig. 3). Dasselbe gilt auch für die Lymphozyten, welche ebenfalls zahlreiche Übergangsformen zu den monozytären Formen erkennen lassen. Während die Lymphozyten und monozytären Formen sich ebenso wie die Fibro- und Histiozyten lebhaft vermehren, zeigen die Spezialleukozyten den Hang, immer in den Hintergrund zu treten.

3) Befund am 5. Tage nach der letzten Harninjektion. Das Sekret in der Scheide war mehr oder weniger blutig. Es waren darin verhornte Epithelzellen nachweisbar, während man Schleim und Leukozyten schon vermißt. Das Ovarium wies an seiner Oberfläche einige narbige Unebenheiten auf. In seinem Innern entstanden

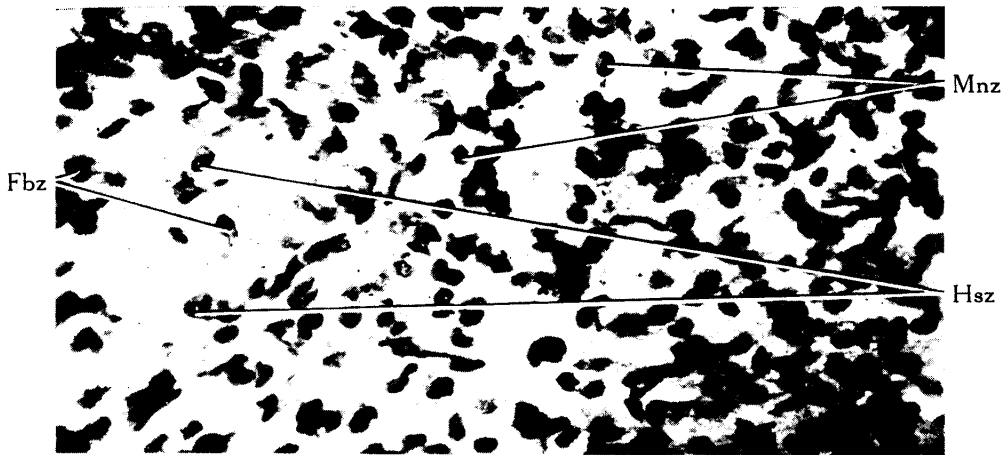


Fig. 3. Häutchenpräparat aus der Uterusschleimhaut am 3. Tage nach der letzten Harninjektion (Hund). Mit Eisenhämateinlack gefärbt. Vergr. 300 $\times$. Fbz = Fibrozyten, Hsz = Histiozyten, Mnz = Monozytäre Formen.

schon gelbe Körper aus geplatzten Eifollikeln, daneben fanden sich noch sprungreife Eifollikel.

Die Veränderungen der Schleimhaut des Uterus sind weiter vorgeschritten, und in ihrer spongiösen Schicht finden sich voluminöse Drüsenlumina dicht aneinander gedrängt. In der Schleimhaut gewahrt man vor allem stark aufgeschwollene Fibrozyten, von denen viele durch Plasmabrücken noch zusammenhängend auftreten. Ihr Zellkern erscheint jetzt merklich größer und blässer als früher (Fig. 4). Was hier in die Augen springt, ist, daß wir in diesem Stadium

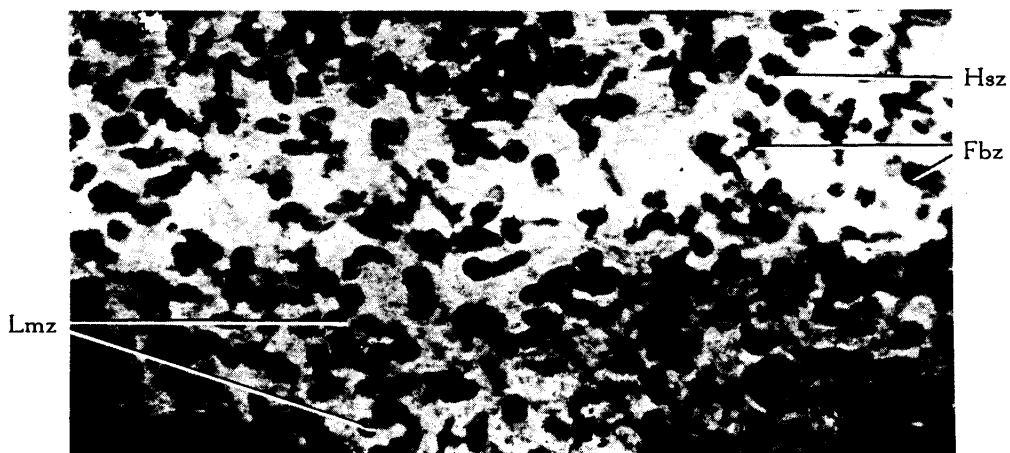


Fig. 4. Häutchenpräparat aus der Uterusschleimhaut am 5. Tage nach der letzten Harninjektion (Hund). Mit Eisenhämateinlack gefärbt. Vergr. 300 $\times$. Fbz = Fibrozyten, Hsz = Histiozyten, Lmz = Lymphozyten.

im Gegensatz zu *Stive* (1929) recht viele Fibrohistiozyten vorfinden, eine Tatsache, welche zweifelsohne darauf hinweist, daß hier eine lebhaft Umwandlung der Fibro- in die Histiozyten vor sich geht. Auch findet man eine starke Vermehrung in den monozytären Formen, während die Lymphozyten schon vermindert auftreten, und die Spezialleukozyten sich ganz verlieren.

4) Befund am 13. Tage nach der letzten Harninjektion. Das Sekret in der Scheide war milchähnlich, enthielt zahlreiche kernhaltige Epithelzellen und Leukozyten, aber keinen Schleim. Im Ovarium waren sprungreife Eifollikel nicht mehr zu finden, größere fielen der Degeneration anheim.

Die Veränderungen der Schleimhaut des Uterus treten etwas in den Hintergrund, obgleich die Drüsen darin sich immer noch voluminös erweitern. Die Fibrozyten beginnen wieder ihre ursprüngliche Form anzunehmen, indem sie nach und nach schmaler werden und durch ihre zarten, vielfach verzweigten Ausläufer miteinander zusammenhängen (Fig. 5). Lymphozyten, monozytäre und histiozytäre Formen werden hier in beträchtlich verringerter Zahl vorgefunden.



Fig. 5. Häutchenpräparat aus der Uterusschleimhaut am 13. Tage nach der letzten Harninjektion (Hund). Mit Eisenhämateinlack gefärbt. Vergr. 300 X. Fbz = Fibrozyten, Hsz = Histiozyten, Mnz = Monozytäre Formen.

5) Schilderung der Befunde und Schlußfolgerung. Auch hier, wie in unserer vorigen Arbeit, berücksichtigen wir fast nur die Veränderungen der Fibro-, Histio-, Mono- und Lymphozyten in der Uterusschleimhaut, ohne jedoch dabei die mit bloßem Auge wahrnehmbaren Veränderungen des Ovariums außer Acht zu lassen.

Im Zwischenstadium des Brunstzyklus, d.h. im ungereizten Zustand der Uterusschleimhaut haben unter den bindegewebigen Zellelementen die schmalleibigen Fibrozyten mit ihren zarten Ausläufern absolut die Oberhand. Im Ovarium sind irgendwelche große Eifollikel noch nicht nachweisbar. Am 3. Tage nach der letzten Harninjektion sind schon proliferatorische Veränderungen der Uterusschleimhaut bei gleichzeitiger Entwicklung großer, sprungreifer Eifollikel, sogar der gelben Körper, zu finden. Die Fibrozyten schwellen nach und nach an und runden sich zugleich, ihre Ausläufer einziehend, ab. Ihr ellipsoidischer Zellkern wird jetzt stark färbbar. Viele von ihnen zeigen sogar die Neigung, sich in die histiozytären und monozytären Formen umzuwandeln, sodaß die beiden letztgenannten an Zahl zunehmen. Da die Veränderungen sich am 5. Tage noch stärker zeigen, so sind sie sicher denen in der Vorbrunst und Brunst gleich zu stellen.

Am 13. Tage nach der letzten Harninjektion sind im Ovarium keine großen sprungreifen Eifollikel mehr zu finden. Die Veränderungen der Uterusschleimhaut beginnen nun an Stärke abzunehmen. Die in die histiozytären und monozytären Formen übergangenen Fibrozyten zeigen nun die Neigung wieder in ihre ursprüngliche Form zurückzukehren. Wir haben es hier also mit Veränderungen zu tun, die mit denen in der Nachbrunst in gutem Einklang stehen.

Angesichts des oben Geschilderten ist leicht ersichtlich, daß bei der Hündin die mehrmals wiederholte Injektion mit Harn von Schwangeren in Ovarium und Uterusschleimhaut der zyklischen Brunsterscheinung beim Tier äußerst ähnliche Veränderungen verursachen kann, eine Tatsache, welche uns zu der Annahme nötigt, daß als eines der wichtigen Momente für das Zustandekommen der zyklischen Brunsterscheinung verschiedene Reize in den inneren Genitalien betrachtet werden müssen.

Zum Schluß will ich nicht verfehlen, Herrn Prof. Dr. K. Yagita für seine lebenswürdige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Aschheim, S. u. B. Zondek, Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn (Durch Hormonnachweis) Klin. Wochenschr. 1928. — *Möllendorff, W. u. M. v.*, Das Fibrozyten im lockeren Bindegewebe; seine Wandlungsfähigkeit und Anteilnahme an Stoffwechsel Z. f. Zellforsch. Bd. 3, 1926. — *Möllendorff, W. u. M. v.*, Bindegewebsstudien V. Die Ableitung der entzündlichen Gewebesbilde einer den Bindegeweben

gemeinsamen Zellbildungsfolge Z. f. Zellforsch. Bd. 6, 1928. — *Nishida, K.*, Über die zyklischen Veränderungen der Zellen im Schleimhautbindegewebe des Uterus der weissen Ratte. Fol. anat. jap. Bd. 14, 1936. — *Stive, H.*, Regelmäßigen Veränderungen der Muskulatur und des Bindegewebes in der menschlichen Gebärmutter in ihrer Abhängigkeit von der Follikelreife und der Ausbildung eines gelben Körpers, nebst Beschreibung eines menschlichen Eies im Zustand der Reifeteilung. Z. f. mikr.-anat. Forsch. Bd. 6, 1926. — *Stive, H.*, Das Mesenchym in der Wand der menschlichen Gebärmutter Centralbl. f. Gynäk. 1929. — *Stive, H.*, Muskulatur und Bindegewebe in der Wand der menschlichen Gebärmutter außerhalb und während der Schwangerschaft, während Geburt und Wochenbettes. Z. f. mikr.-anat. Forsch. Bd. 17, 1929. — *Stive, H.*, Über die Neubildung von Muskelzellen in der Wand der schwangeren menschlichen Gebärmutter. Centralbl. f. Gynäk. 1932. — *Shirai, T.*, Über die Schwangerschaftsdiagnose durch sog. Hormon. Z. d. Kinki Gynäk. Ges. Bd. 11, 1928. — *Schröder, R.*, Die mikroskopische Anatomie des Uterus. In Möllendorffs Handbuch Bd. 7, 1931. — *Seiki, M.*, Zur Kenntnis der intra- und supravitalen Färbung. I. Färbetischer Beweis für die Reichlichkeit von basischen Substanzen in den Histiozyten und Retikuloendoth. Z. f. Zellforsch. Bd. 19, 1933. — *Trautman u. Fiebiger*, Histologie und vergleichende mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere. Bd. 7, 1931.
