

(Aus der Universitäts-Frauenklinik in Hamburg. — Prof. Dr. Heynemann. —
Eppendorfer Krankenhaus.)

Zur Kenntnis des Drüsenschwundes im Endometrium.

Von

Prof. Dr. L. Nürnberg.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. November 1924.)

Durch die Untersuchungen von *Hitschmann* und *Adler*, *Albrecht*, *R. Meyer*, vor allem aber durch *Schröder* und seine Schule ist die Lehre von dem *geweblichen* Aufbau der Uterusschleimhaut zu einem gewissen Abschluß gebracht worden. Im Vordergrund des Interesses stehen heute Fragen, die *Sellheim* jüngst in den Begriff der „*Betriebsstörungen*“ zusammengefaßt hat. Freilich stößt das Bestreben, in die „*Betriebs-pathologie*“ der Uterusschleimhaut einzudringen, auf sehr erhebliche und vielfach unüberwindliche Schwierigkeiten, da sich die betreffenden physikalisch-chemischen und biologischen Vorgänge im mikroskopischen Bild nicht fassen oder wenigstens nicht erkennen lassen. Gleichwohl wäre es falsch, wenn man sich dadurch zu einem Verzicht auf die morphologische Weiterforschung am Endometrium drängen ließe. Man muß sich nur darüber im klaren sein, daß die künftigen Befunde nicht so sehr von der Gewebs-, als von der *Zellforschung* zu erwarten sind.

Sobald man aber das Endometrium vom Standpunkte der Zelllehre aus betrachtet, sieht man sich einer Fülle von neuen Befunden gegenüber.

Unter dem Eindruck der schönen Untersuchungen von *Hueck* über das Bindegewebe und von *Herzog* über die Gefäßwandzellen haben wir uns schon seit längerer Zeit mit den Zellstörungen des Endometriums beschäftigt.

Dabei konnten wir mehrfach an den Drüsen der Uterusschleimhaut Veränderungen feststellen, die, soweit wir sehen, bisher noch nicht beschrieben wurden.

Es handelt sich um eine eigenartige Form von partiellem Drüsenschwund in Schleimhäuten, die fast durchweg wegen klimakterischer Blutungen durch Ausschabung gewonnen wurden. Die betreffenden Schleimhautstückchen wurden lebenswarm in *Carnoysche* Flüssigkeit (Alkohol abs. 60,0, Chloroform 30,0, Eisessig 10,0) gebracht. Es ist

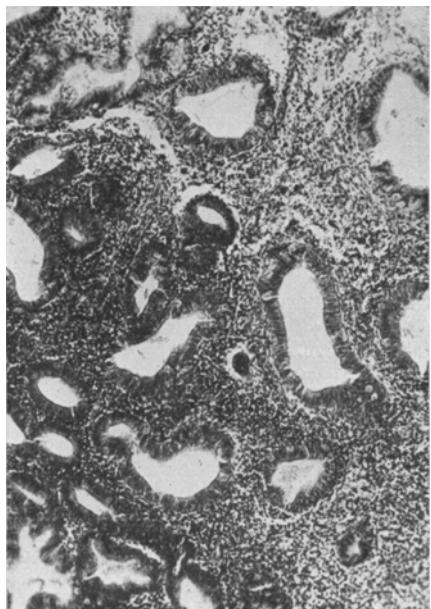


Abb. 1.

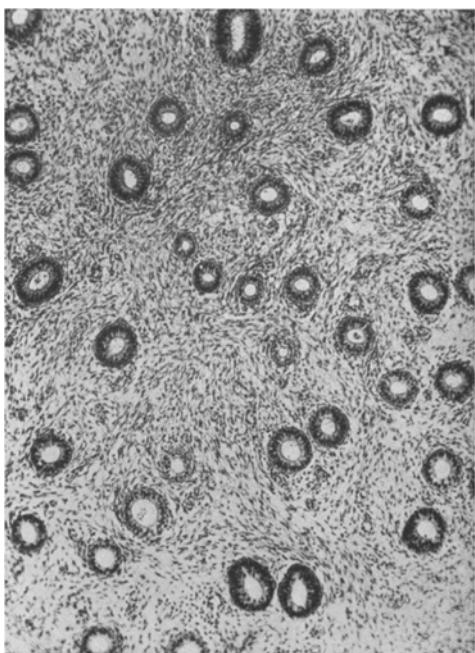


Abb. 2.

also ausgeschlossen, daß die betreffenden Veränderungen sich erst nach der Ausschabung ausgebildet haben. Die Art der Fixierungsflüssigkeit kann ebenfalls nicht von Bedeutung sein, da sich die gleichen Bilder auch bei der Verwendung von neutralisiertem und nichtneutralisiertem Formalin fanden. Endlich scheiden auch technische Fehler bei der Fixierung aus, da die betreffenden Stückchen stets auf Gaze gelegt wurden, so daß die Flüssigkeit von allen Seiten eindringen konnte.

Histologisch zeigten die betreffenden Schleimhäute alle das Bild der sogenannten *Hyperplasie*, wie es besonders eingehend von *R. Schröder* geschildert wurde: die Drüsen haben sehr ungleichen Verlauf, teils sind sie gerade gestreckt, teils sind sie gleichmäßig oder ungleichmäßig geschlängelt. Häufig zeigen sie infolge der ungleichen Weite ihrer Lumina ganz bizarre Formen. Teils sind die Drüsen eng und leer, teils sind sie ungleichmäßig cystisch erweitert. Die Zahl der cystisch erweiterten Drüsenschläuche ist nicht nur bei den verschiedenen Schleimhäuten, sondern auch an verschiedenen Stellen der gleichen Schleimhaut recht verschieden. Die Drüsenepithelien sind im allgemeinen hochzylindrisch, oft schmal.

Die Kerne sind längsoval bis spindelig, sie sind auch stark gefärbt, und sie stehen in dichten Reihen eng gedrängt beieinander. Der „Zellreichtum der Drüsen gibt den einzelnen Schläuchen ein sehr massiges und riesiges Aussehen“ (*Schröder*).

Neben den von hohen dunklen Zellen gebildeten Schläuchen (Abb. 1) fanden wir nun in unseren Fällen andere Drüsen, die auffallend blaß gefärbt erscheinen (Abb. 2). Sobald man einmal auf diese Formen aufmerksam geworden ist, entdeckt man immer mehr. Häufig erkennt man sie, besonders bei schwacher Vergrößerung, daran, daß in den unregelmäßigen Maschen des Stromas runde, kreisförmige Stellen ausgespart sind. Auf den ersten Blick glaubt man kleine Gefäßlumina vor sich zu haben. Bei stärkeren Vergrößerungen zeigt sich aber, daß diese kreisförmigen Lichthungen von blassen Epithelzellen umrahmt werden.

Schon eine oberflächliche Durchmusterung dergestaltiger Stellen zeigt, daß man alle möglichen Übergangsformen von beginnender Aufhellung bis zu völligem Verschwinden der Drüsenschläuche auffinden kann.

Bei näherer Betrachtung der Epithelien erkennt man, daß in dem Protoplasma helle, rundliche oder unregelmäßige Hohlräume auftreten, und zwar sowohl lumenwärts, als auch basalwärts von dem Kern (Abb. 3). Das noch vorhandene Zellprotoplasma umrahmt in unregelmäßigen, netzförmigen Verdichtungsherden die hellen Hohlräume. Nach dem Lumen hin sind die betreffenden Zellschläuche noch scharf begrenzt. Die Begrenzungslinie erscheint sogar stärker gefärbt als an den anderen Drüsenschläuchen, und sie tritt infolgedessen noch deutlicher hervor. Auch die Basalmembran ist deutlich erkennbar. Ebenso kann man auch im allgemeinen die seitlichen Zellgrenzen noch deutlich erkennen.

Die Kerne sind nicht längsoval, sondern rundlich. Die Kernmem-

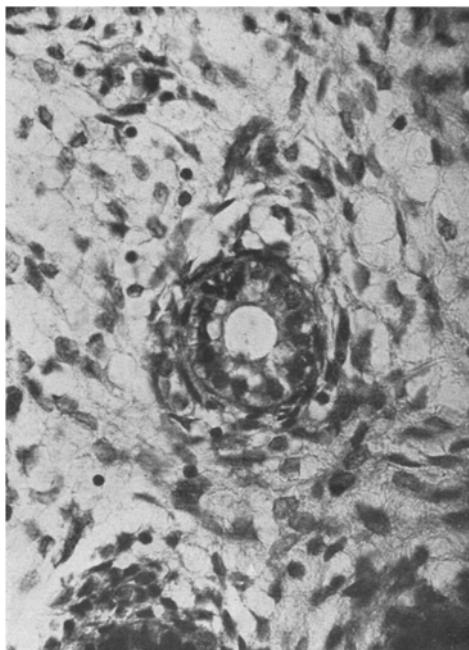


Abb. 3.

bran bildet keine gleichmäßige, glatte Kontur, sondern sie erscheint unregelmäßig buckelig und höckerig. Die Chromatinstruktur ist undeutlich oder sie fehlt ganz. Die Kerne erscheinen teilweise blaß, wie ausgelaugt.

Auf einem weiter fortgeschrittenen Stadium erscheinen die Zellen noch heller (Abb. 4). Das Protoplasma bildet nur noch eine ganz leichte, unregelmäßige, wolkige Schattierung des hellen Untergrundes.

Die scharfe Begrenzung der Zellen nach der Drüsenlichtung zu wird undeutlich, schließlich verschwindet sie ganz, im Lumen finden

sich dann schollige Massen. Auch die Membrana propria der Zellen ist stellenweise nicht mehr zu erkennen. An diesen Stellen ist die Abgrenzung zwischen Epithelzellen und Bindegewebszellen unscharf.

Endlich (Abb. 5) findet man Drüsenschläuche, die sich bei schwacher Vergrößerung kaum noch als solche erkennen lassen. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, daß jede Begrenzung gegen das bindegewebige Gerüstwerk der Schleimhaut hin fehlt. Nur durch die noch einigermaßen erkennbare zirkuläre Anordnung von Kernen um eine Öffnung, die noch ungefähr Kreisform zeigt und weiter ist als die Bindegewebsmaschen,

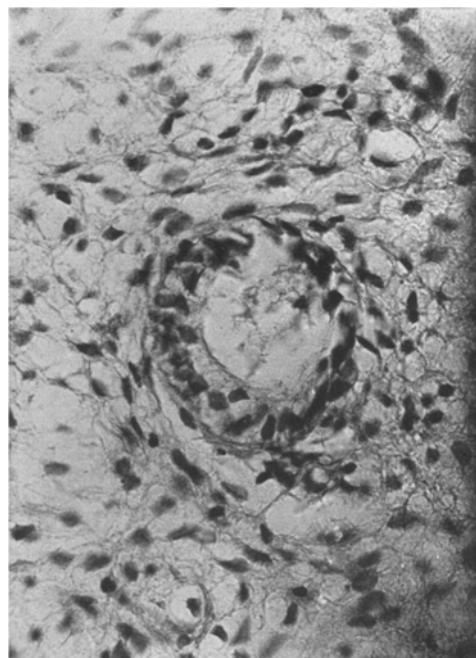


Abb. 4.

gewebsmaschen, kann man erkennen, daß man tatsächlich einen Drüsenschlauch vor sich hat. Auch stellenweise noch erhaltene Abschnitte der Innenmembran deuten darauf hin.

Die das Lumen umgebenden Kerne lassen sich nicht mehr deutlich von den Kernen der benachbarten Bindegewebszellen und Rundzellen unterscheiden. Die Zellgrenzen sind vollkommen verschwunden. Man hat den Eindruck, als ob die noch angedeuteten Protoplasmareste in die faserige Grundsubstanz des Bindegewebes übergingen.

Man darf in dieser eigenartigen Form des Drüsenschwundes wohl einen Ausdruck der nekrobiotischen Vorgänge sehen, die in den hyperplastischen Schleimhäuten vor sich gehen.

,*Partielle Schädigungen des Drüsennapparates*“ wurden schon von *Schröder* (Arch. f. Gynäkol. 104, 71 f. 1915) an Schleimhäuten mit Entzündungszeichen und pathologischem, nicht der Zyklusanatomie entsprechendem Schleimhautbild beschrieben. *Schröder* fand hier an mehr oder weniger großen Bezirken innerhalb der Drüsenschläuche „unregelmäßige Zellbilder“ und er schildert diese in folgender Weise: „Die gewöhnlichen Formen verschwinden, die Drüsenepithelien sind nicht mehr einschichtig und zylindrisch, sondern liegen unregelmäßig zusammen und sind kubisch, breit oder schmäler, auch platt und großleibig; oft ist das Protoplasma gleichmäßig acidophil, aber weniger granuliert wie gewöhnlich, öfter findet man mucicarminpositive Vakuolen in ihnen...“ „Solche unregelmäßigen Zellen haben sich aufs deutlichste, besonders bei der unentbehrlichen Mucicarminfärbung, aus den benachbarten normalen Zellverbänden heraus. In solchen geschädigten Bezirken ist der Drüsenschlauch meist an einer oder mehreren Stellen ulceriert, im Lumen der Schläuche liegen viel Rundzellen, auch polynukleäre Leukocyten und desquamierte, geschädigte Epithelien. Das Stroma ist stark mit diesen Entzündungszellen durchsetzt, meist auch von Plasmazellen in reichlicher Zahl. Andere Stellen aber sind in diesen Fällen frei von sehr starker Entzündung, hier ist ein phasenentsprechendes, normales Endometrium zu finden. In 5 von 6 Fällen stammten die Entzündungsherde von einer Oberflächeninfektion, in einem Falle muß die Möglichkeit einer primären Basalisinfektion zugegeben werden, doch war es nicht möglich, sie mit Sicherheit zu beweisen.“ *Schröder* nimmt an, daß in den 5 Fällen „die Infektionsreize tiefer in die Drüsennähte vorgedrungen sind und hier ihre Ulcerationen und Zerstörungen bewirkt haben“.

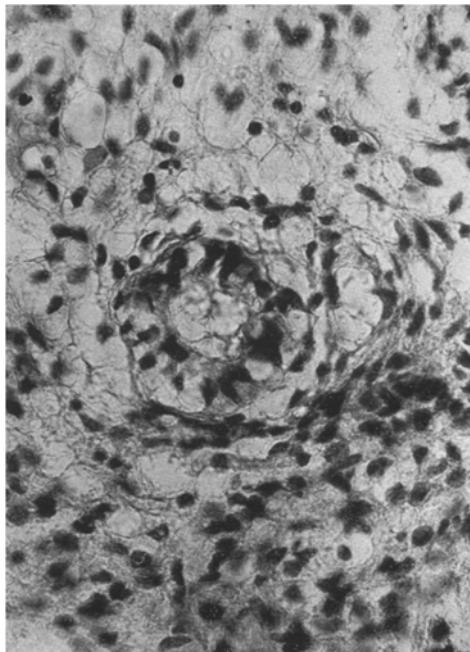


Abb. 5.

Auch *A. Seitz* (Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 83, H. 3, S. 676) erwähnt, daß bei schweren Entzündungen die Drüsen „nur zum Teil gut, zum anderen Teil aber nicht als geschlossene Schläuche ausgebildet waren“. „Häufig hat man den Eindruck, daß ein Teil des Drüsenschlauches fehlt, daß er zwar gebildet, aber nachträglich zerstört ist.“ „Das Epithel dieser Drüsen fehlt an einzelnen Stellen, an anderen besteht es aus hellen kubischen Zellen, die oft doppelreihig liegen.“ „Die Drüsenwände sind von Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt, die auch das Drüsenlumen erfüllen.“

Eine andere Form von „partieller Drüsenatrophie“ beschrieben *v. Graff* und *Novak* (Zeitzchr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 83, H. 2, S. 502).

Diese fanden an der durch *Abrasio* gewonnenen Schleimhaut von amenorrhöischen Patientinnen eigenartige regressive Drüsenveränderungen. In den Anfangsstadien waren diese dadurch charakterisiert, daß in einem kleineren oder größeren Verband von Drüsenzellen die Zellgrenzen verschwanden. Das Protoplasma erschien aufgefaser und es färbte sich stärker mit Eosin. Die Zellkerne nahmen eine stäbchen- oder kommaförmige Gestalt an und sie waren gleichmäßig dunkel gefärbt. Sie zeigten dann große Ähnlichkeit mit den bekannten „Stiftchenzellen“ (*Barfurth, v. Ebner, Schaffer*). — In vorgeschrittenen Stadien war die Basalmembran verschwunden, die Zellen hatten ihre normale Stellung verloren und sie waren in eigentümlicher zwiebelschalenartiger Anordnung nahezu zirkulär zur Achse der Drüse gelagert. — Die schwersten Veränderungen äußerten sich darin, daß das Protoplasma vollkommen verschwunden war; an Stelle der zugrunde gegangenen Drüse fanden sich nur dunkle, ungleich große Chromatin-schollen, die durch ihre spirale oder zwiebelschalenartige Anordnung ihre Entstehung aus den vorher beschriebenen Vorstufen vermuten ließen.

Diese Drüsenveränderungen fanden sich in der Regel in der Basalschicht der Schleimhaut. „Es erschienen nicht alle, sondern nur einzelne Drüsen betroffen, so daß man solche mehr oder minder schwer veränderte Drüsen neben ganz intakten“ fand, „ja sogar neben solchen, die durch das Auftreten von Mitosen eine progressive Entwicklungstendenz“ verrieten.

Wie schon erwähnt, wurden diese Veränderungen von *v. Graff* und *Novak* an den Uterusschleimhäuten von amenorrhöischen Patientinnen festgestellt. Bei diesen amenorrhöischen Kranken fanden sich 1. Schleimhäute, die (trotz der Amenorrhöe) einer bestimmten Phase des menstruellen Zyklus entsprachen, 2. gut erhaltene (= nicht atrophische) Schleimhäute ohne jedes Zeichen von Wucherung („ruhende Schleimhaut“), 3. Schleimhäute mit ausgesprochener bindegewebiger Atrophie. Das Auftreten der erwähnten regressiven Drüsenverände-

rungen war in gewissem Grade unabhängig von dem Funktionszustande der Schleimhaut. Sie fanden sich sowohl in den Schleimhäuten, die noch eine zyklische Umwandlung der Schleimhaut erkennen ließen, wie auch in ruhenden und atrophischen Schleimhäuten.

Zu dieser partiellen Drüsenatrophie, die *v. Graff* und *Novak* bei amenorrhoeischen Patientinnen, vor allem bei Kriegsamenorrhöe, fanden, bildet die von uns beobachtete Atrophie geradezu das Gegenstück.

Dies ergibt sich am besten aus folgender Gegenüberstellung:

v. Graff und Novak	Eigene Beobachtung
Klinisch	Amenorrhöe
Protoplasma	stärker gefärbt
Kern	stiftchenförmig, schwindet
Drüsenumen	durch zwiebelschalenartige Zusammensinterung der Kerne ausgefüllt
Sitz	Basalis

Von den „partiellen Schädigungen des Drüsenapparates“, die *Schröder* beschrieben hat, unterscheidet sich die von uns beobachtete Form der glandulären Atrophie dadurch, daß entzündliche Erscheinungen fehlen oder wenigstens nicht nachweisbar sind.

Über die *Ursache* dieser Form des Drüsenschwundes läßt sich heute noch nichts aussagen. Man könnte an Gefäßstörungen denken, da ja in den hyperplastischen Schleimhäuten Blutungen und Thrombosen keine Seltenheit sind. In den Gefäßen, die sich in unmittelbarer Nähe der beschriebenen Drüsenschläuche fanden, konnten wir keine pathologischen Veränderungen entdecken. Freilich ist dies kein Beweis dafür, daß nicht irgendwelche Vorgänge in den Gefäßen für die Drüsenveränderungen verantwortlich sind. Um derartige abnorme Vorgänge in den Gefäßen mit Sicherheit ausschließen zu können, wären plastische Rekonstruktionen des gesamten Gefäßgebietes notwendig, das die betreffende Stelle versorgt.

Auch ein näherer Zusammenhang mit irgendwelchen Vorgängen in dem Bindegewebe, das die Drüsenschläuche umgibt, läßt sich nicht nachweisen. Zum mindesten fehlen Verdichtungsherde, die man für eine Drosselung der Drüsen verantwortlich machen könnte.