

(Aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin [Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. W. Stoeckel] und aus der II. Universitäts-Frauenklinik der Kgl. ung. Pazamany Peter-Universität Budapest [Direktor: Prof. Dr. K. Burger].)

Über die Bedeutung der Diagnose Hyperplasia endometrii im postklimakterischen Alter.

Von

P. Treite und K. v. Pallos.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. August 1940.)

Die postklimakterischen Gebärmutterblutungen beanspruchen in zweierlei Hinsicht das Interesse der Gynäkologen und Pathologen. Einerseits ist es eine bekannte Tatsache, daß das Carcinoma adenomatousum des Corpus uteri eine weitaus häufigere Ursache der postklimakterischen Blutungen ist als der des klimakterischen Alters. Andererseits ist die Frage nach der Ätiologie einer Hyperplasie des Endometriums in diesem Lebensalter sowohl in praktischer als auch in theoretischer Hinsicht bedeutungsvoll.

Breipohl fand unter 130 Fällen von postklimakterischen Blutungen, die mindestens 7 Monate nach dem Aussetzen der Periode auftraten, in 58% der Fälle ein atrophisches Endometrium, in 17% ein Carcinoma adenomatousum corporis uteri und in 12% eine Hyperplasie des Endometriums. In einer von uns veröffentlichten Arbeit wurden die Blutungen des postklimakterischen Alters in zwei Gruppen eingeteilt: in Blutungen, die $\frac{1}{2}$ —2 Jahre nach dem Aussetzen der Periode auftraten, und in solche Blutungen, denen eine mindestens 2jährige Amenorrhöe voraufging. Als Ursache dieser letzteren, der eigentlichen postklimakterischen Blutungen, war in 38% der Fälle ein Carcinoma adenomatousum corporis uteri, in 33% ein atrophisches Endometrium und in 11% eine Hyperplasia endometrii festzustellen.

Es wurde in mehreren Arbeiten nachgewiesen, daß der Schleimhauthyperplasie eine gesteigerte Follikelhormonproduktion zugrunde liegt, die im klimakterischen Alter in der Regel in den persistierenden Follikeln des Ovariums stattfindet (*R. Meyer, R. Schröder*). Die Bedeutung der Hyperplasie des Endometriums als Ursache postklimakterischer Blutungen ist abhängig von dem Zeitraum, der zwischen dem Ausbleiben der Periode bis zum erneuten Auftreten der Blutungen liegt. Während der Anteil der Follikelhormon bildenden Ovarialtumoren im postklimakterischen Alter, nach 2jähriger Amenorrhöe, als Ursache einer Schleimhauthyperplasie schon größer ist als im Klimakterium, treten diese inkretorisch tätigen Ovarialtumoren als Ursache einer Hyperplasie nach

6jähriger Amenorrhoe noch weiter in den Vordergrund. *R. Schröder* konnte heranreifende Follikel noch 3 Jahre nach dem Ausbleiben der Periode feststellen, doch kann im allgemeinen schon nach einer 2jährigen Amenorrhoe mit einer Atrophie der Ovarien gerechnet werden. Aus diesem Grund wird fast allgemein bei Blutungen nach einem 2jährigen Ausbleiben der Periode von postklimakterischen Blutungen gesprochen. *Draganic* beschreibt 2 Fälle aus dem Institut von *R. Meyer*, bei denen Thekacysten der Ovarien nach 5- bzw. 6jähriger Amenorrhoe als Ursache von Schleimhauthyperplasien und damit als Ursache von postklimakterischen Blutungen festgestellt wurden. Da in dem Material unserer Klinik und auch im Schrifttum kein Fall vorhanden ist, bei dem eine Hyperplasie des Endometriums nach mehr als 6jähriger Amenorrhoe auf Follikelzysten oder Thekacysten zurückzuführen wäre, so muß ein hormonbildender Ovarialtumor (Granulosazelltumor oder Thekazelltumor) genetisch für das Zustandekommen einer Hyperplasie nach einer mehr als 6jährigen Amenorrhoe angenommen werden.

Durch Arbeiten von *Schuschnia*, *Huber* und *Geist* wissen wir, daß Follikelhormon von den erwähnten Tumoren in großen Mengen produziert wird. Die Folge der starken Follikelhormonbildung ist neben der Schleimhauthyperplasie eine Hypertrophie des Myometriums und in mehreren Fällen auch eine Adenomyosis uteri. Es ergibt sich also, daß eine Hyperplasie, die nach 6jähriger Amenorrhoe festgestellt wird, gleichzeitig das Vorhandensein eines Ovarialtumors festlegt. Es ist damit durch die Diagnose der Hyperplasie des Endometriums in derartigen Fällen gleichzeitig die Indikation zur Laparotomie gegeben. Wir haben bereits in unserer schon erwähnten Arbeit über 2 Fälle berichtet, bei denen auf Grund einer Schleimhauthyperplasie nach mehr als 6jähriger Amenorrhoe eine Laparatomie ausgeführt wurde. In beiden Fällen konnte ein Granulosazelltumor festgestellt werden. Im folgenden soll über einen weiteren Fall berichtet werden, bei dem im vorgerückten postklimakterischen Alter wegen einer aus dem Curettagematerial diagnostizierten Hyperplasie des Endometriums laparotomiert und ein Thekazelltumor des Ovariums als Ursache der Hyperplasie festgestellt wurde.

Es handelt sich um eine 64 Jahre alte Frau (Frau Ch. Sch., Nr. 948/40), die wegen postklimakterischer Blutungen in die Klinik aufgenommen wurde.

Anamnese: Erste Menstruation mit 13 Jahren. Später trat die Periode regelmäßig alle 28 Tage auf, war von mittlerer Stärke und dauerte 8 Tage an. Letzte Periode im Alter von 45 Jahren. Die Patientin ist nie ernstlich krank gewesen und hatte 4 Spontangeburten, zuletzt im Alter von 41 Jahren. Keine Fehlgeburten. 13 Jahre nach dem Ausbleiben der Periode traten wieder Blutungen auf, dererwegen die Patientin 1934 außerhalb curettiert wurde. Die mikroskopische Untersuchung des Probematerials ergab damals eine Hyperplasie des Endometriums und nichts auf Malagnität Verdächtiges. Nach der Curettage blutete die Patientin noch mehrmals in unregelmäßigen Abständen. Im letzten Jahre traten zeitweise Schmerzen im Unterleib auf.

Klinischer Befund: Guter Allgemeinzustand, Herz, Lunge und Abdomen ohne Besonderheiten.

Genitalbefund: Äußeres Genitale normal. Senkung der hinteren Scheidenwand, Scheide weit. Uterus anteflektiert, mannsfaustgroß anscheinend myomatös. Ein eindeutiger Adnexbefund ist nicht zu erheben. Die wegen der uterinen Blutungen vorgenommene Curettage liefert sehr viel Schleimhautmaterial. Sondenlänge des Uterus 12 cm. Die mikroskopische Untersuchung des Curettagematerials ergab das typische Bild einer Hyperplasie des Endometriums (Abb. 1). Da nach den



Abb. 1. Aus dem Probeinmaterial einer 64 Jahre alten Frau, die wegen postklimakterischer Blutungen enuretiert wurde. Hyperplasie des Endometriums. (Vergr. 1:20, St. 30795.)

obenerwähnten Erwägungen die Schleimhauthyperplasie auf einen hormonbildenden Ovarialtumor zurückgeführt werden mußte, wurde laparotomiert. Durch eine nochmalige gynäkologische Untersuchung in Narkose vor der Operation konnte das Vorhandensein eines Ovarialtumors bestätigt werden. Bei der Laparotomie fand sich ein vergrößerter Uterus und an Stelle des rechten Ovariums ein hühnereigroßer derber Tumor. Es wurde eine Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme der beiderseitigen Adnexen ausgeführt. Glatte Wundheilung. Am 19. Tage nach der Operation wurde die Patientin als geheilt entlassen.

Makroskopische Beschreibung des Operationspräparates (Abb. 2).

Der mit glatter Serosa überzogene Uterus ist stark vergrößert (Länge 13 cm, Breite 7 cm, Dicke der Korpuswand 2 cm). Auf der Schnittfläche erscheint die Korpuswand gefeldert (Abb. 3). Zwischen den Muskelbündeln treten leicht erhabene weichere Gewebspartien hervor, denen kleinste Cysten mit dunkelbraunem dickflüssigem Inhalt eingelagert sind. Die Grenze zwischen Muskulatur und Schleimhaut ist unscharf. Die erweiterte Uterushöhle ist mit einer 6—9 mm dicken polypösen in das Cavum uteri hineinragenden Schleimhaut, die stellenweise Durchblutungen erkennen läßt, ausgekleidet. Die Tuben sind nicht atrophisch und ohne patho-

logischen Befund. Die abdominalen Tubenenden sind offen. Das linke Ovarium ist atrophisch. An Stelle des rechten Ovars eine Geschwulst, die aus einem cystischen und einem soliden Abteil besteht. Der cystische Teil der Geschwulst hat einen

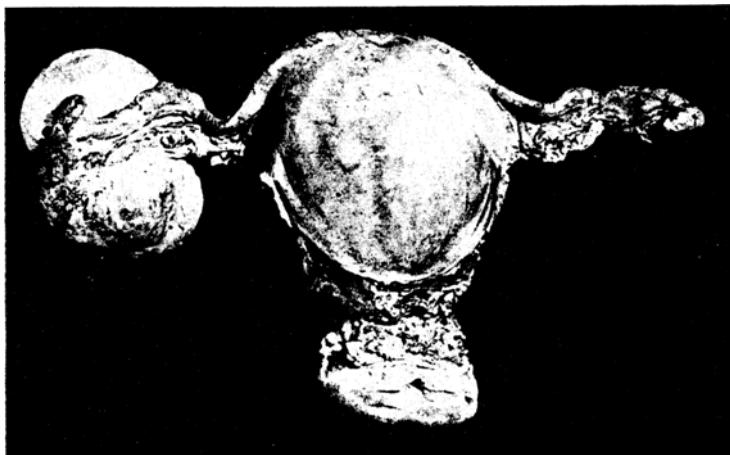


Abb. 2. Operationspräparat. Hypertrophie des Uterus, aus dem das in Abb. 1 wiedergegebene Probematerial stammt, Ovarialtumor rechts. (T. 14006.)

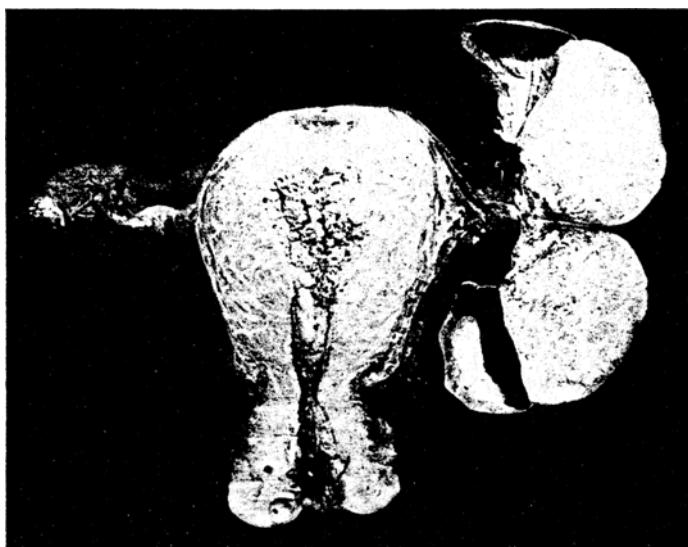


Abb. 3. Querschnitt durch das in Abb. 2 wiedergegebene Operationspräparat.

Durchmesser von 3 cm und enthält eine farblose klare Flüssigkeit. Die Wand ist durchsichtig und innen glatt. Die Oberfläche des sehr derben soliden Tumorenteiles ($4,5 \times 5,5$ cm) ist höckrig und die Oberfläche an den hervorspringenden Teilen gelblich verfärbt. Auf der Schnittfläche des soliden Tumors sind unregelmäßig unter-

einander verflochtene Faserbündel zu erkennen, zwischen denen unscharf begrenzte gelbliche Flecke, besonders in den Randpartien, hervortreten.

Mikroskopische Beschreibung des Operationspräparates.

Das Endometrium zeigt das Bild einer starken polypösen Hyperplasie, die stellenweise nekrotische Partien erkennen läßt. Die Schleimhaut dringt in unregelmäßigen Straßen zwischen die Muskelbündel des Myometriums ein, und es sind auch in den äußersten Schichten der Korpuswand verstreute Schleimhautinseln zu finden (Abb. 4). Die Drüsen einzelner Schleimhautinseln sind cystisch erweitert und enthalten eingedicktes Blut. An Stelle einer Tubenschleimhaut findet sich



Abb. 4. Mikroskopisches Bild aus dem in Abb. 2 wiedergegebenen Uterus. Hyperplasie des Endometriums, ausgedehnte Adenomyosis corporis uteri. (Vergr. 1:8.)

beiderseits eine Auskleidung des ganzen interstitiellen Tubenteils mit Endometrium, das auch in die Tubenmuskulatur eingedrungen ist. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Ovarialtumors ergibt sich, daß derselbe aus zwei verschiedenen Tumoranteilen besteht. Die Hauptmasse des Tumors wird aus einem zellreichen fibromatösen Gewebe gebildet. Die Bindegewebzellen sind zu Bündeln geordnet, die untereinander stark verflochten sind und zwischen denen zahlreiche Gefäße verlaufen. Dem fibromatösen Tumorgewebe finden sich besonders in den Randpartien des Tumors unscharf abgegrenzte Gewebspartien eingelagert, in denen die Zellen eine abweichende Struktur erkennen lassen (Abb. 5). Diese Zellen sind größer und haben mehr epitheloiden Charakter, sind polyedrisch und durch ein feines Fasernetz untereinander und mit den Fibrillen des fibromatösen Tumorteiles verbunden. So tritt der desmoide Charakter auch dieser Zellen, die weitgehend den Zellen der Theca interna ähneln, deutlich zutage (Abb. 6). Kernteilungen sind nur vereinzelt nachweisbar. Durch die Sudanfärbung lassen sich Lipoide hauptsächlich in den epitheloiden, seltener in den spindeligen Zellen des fibromatösen Tumorteiles nachweisen. Rückbildungerscheinungen sind nirgends festzustellen. Der cystische

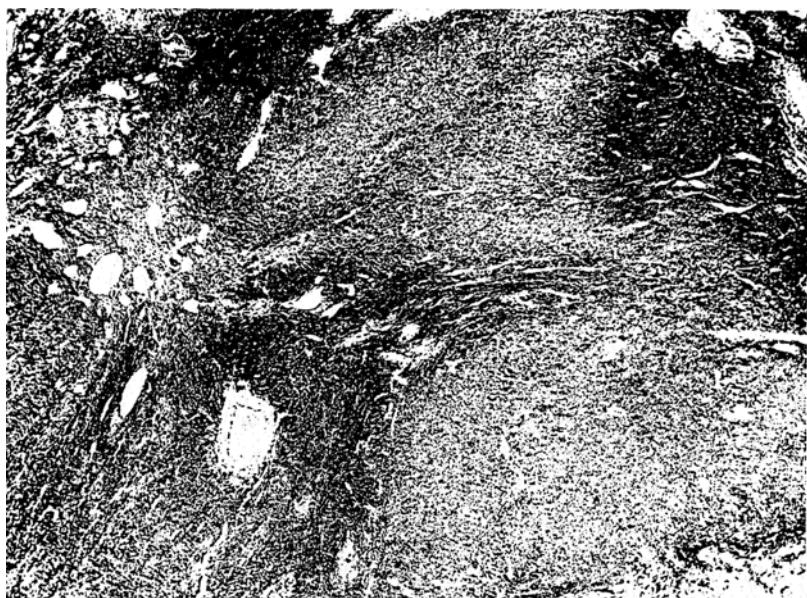


Abb. 5. Mikroskopisches Übersichtsbild des Ovarialtumors. (Vergr. 1:35.)

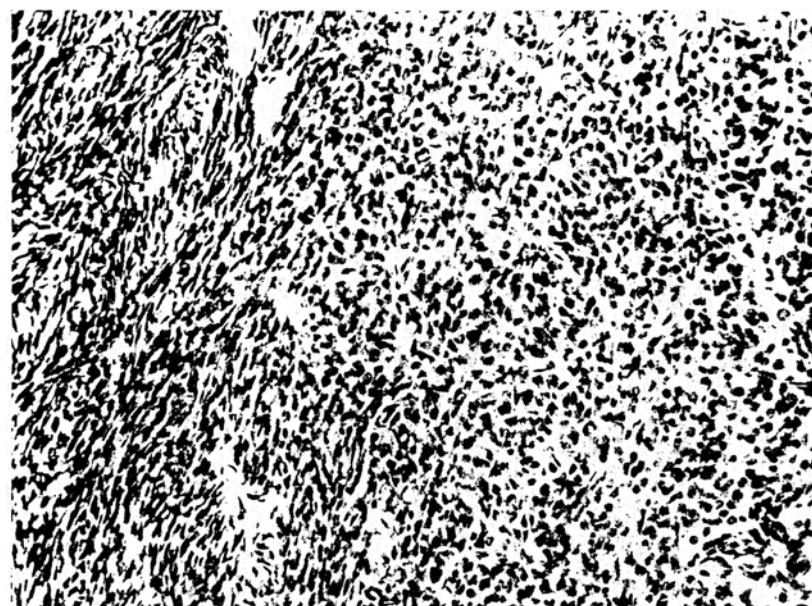


Abb. 6. Aus dem gleichen Präparat wie Abb. 5 bei stärkerer Vergrößerung. Thekazelltumor. Links im Bilde fibromatöser Tumoranteil, rechts thekaähnliche epitheloide Zellen. (Vergr. 1:200.)

Tumoranteil wird von einer einschichtigen niedrigen Zellschicht ausgekleidet, der nach außen zu eine dünne bindegewebige Kapsel folgt.

Epikrise. Bei einer 64 Jahre alten Frau traten 13 Jahre nach dem Ausbleiben der Periode postklimakterische Blutungen auf, als deren Ursache durch die mikroskopische Untersuchung des Curettagematerials eine Schleimhauthyperplasie festgestellt wurde. Auf Grund dieses Befundes wurde ein hormonbildender Ovarialtumor angenommen, laparotomiert und eine Totalexstirpation des Uterus unter Mitnahme beider Adnexe ausgeführt. An Stelle des rechten Ovars wurde ein Tumor vorgefunden, der sich mikroskopisch als ein Thekazelltumor erwies. Als Folge der Follikelhormonproduktion dieser Ovarialgeschwulst sind anzusehen: die Hypertrophie des Uterus, die polypöse Hyperplasie des Endometriums und wahrscheinlich auch die diffuse Adenomyosis des Corpus uteri und die Adenomyosis tubae endometrioides interna (*R. Meyer*).

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß eine Hyperplasie des Endometriums als Blutungsursache im postklimakterischen Alter wegen ihrer Ätiologie von besonderer Bedeutung ist. Während nach einer 2jährigen Amenorrhöe eine Schleimhauthyperplasie schon häufiger als im klimakterischen Alter auf einen Follikelhormon bildenden Ovarialtumor zurückgeführt werden muß, so ist, wie oben begründet wurde, mit Sicherheit ein derartiger Tumor anzunehmen, wenn die Hyperplasie nach mehr als 6 Jahren nach dem Ausbleiben der Periode festgestellt wird. Es ist also in derartigen Fällen nicht einwandfrei, der mikroskopischen Diagnose Hyperplasie des Endometriums den Vermerk „nichts Verdächtiges“ hinzuzufügen, sondern es muß der Kliniker durch den Pathologen auf das Vorhandensein eines Ovarialtumors aufmerksam gemacht werden. Die Diagnose der Hyperplasie des Endometriums bringt in diesem Alter die Indikation zur Operation bzw. zur Strahlenbehandlung mit sich, auch in den Fällen, wenn klinisch wegen der Kleinheit des Tumors oder aus anderen Gründen palpatorisch der Tumor nicht nachzuweisen ist.

Schrifttum.

Breipohl: Zbl. Gynäk. 1935, 1998. — *Druganic:* Zbl. Gynäk. 1939, 2030. — *Geist:* Amer. J. Obstetr. 30 (1935). — *Huber:* Zbl. Gynäk. 1937, Nr. 14. — *Meyer, R.:* In Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 7/1. — *Pallos, r. u. Treite:* Z. Gynäk. 1940. — *Schröder, R.:* In Stoerkels Handbuch der Gynäkologie, Bd. 3. — *Schuschania:* Zbl. Gynäk. 1930.