

(Aus der Universitäts-Frauenklinik Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. *Robert Schröder*].)

Ein Beitrag zum anatomischen, klinischen und hormonalen Bilde der glandulären Hyperplasie des Endometriums und deren sekretorischer Umwandlung.

Von
Dr. Wolfgang Gruner,
Assistenzarzt.

Mit 26 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. August 1941.)

Es ist wohl nötig, an den Beginn dieser Arbeit eine kurze Erklärung zu stellen, denn für eine rein pathologisch-anatomische Zeitschrift ist die gewählte Form der Darstellung sicher etwas ungewöhnlich. Wir haben bewußt den anatomischen, hormonalen und klinischen Teil miteinander verflochten — oder besser gesagt, nicht voneinander getrennt —, denn diese drei Teile stellen eine Einheit dar, ohne deren Kenntnis man das histologische Bild einer Curettage nicht bis zum letzten ausschöpfen kann. Aus eigener Erfahrung weiß ich, wie oft der Pathologe das vom Arzt eingesandte Abrasionspräparat mit einem gewissen Gefühl des Unbefriedigtseins beiseite legt und dabei bedauernd sagen muß: „Ohne nähere klinische Angaben kann ich hieraus nicht mehr entnehmen.“ Aus diesem Grunde soll im Nachstehenden versucht werden, wenigstens für eines der häufigsten krankhaften Erscheinungsbilder des Endometriums eine Brücke zur Klinik zu schlagen.

Die Frage nach den Ursachen der regelmäßig wiederkehrenden oder unregelmäßigen Genitalblutungen der Frau hat zu allen Zeiten nicht nur die Frauenärzte stark beschäftigt. Allein schon die Tatsache, daß der Volksmund eine Unzahl von abergläubischen Vorstellungen mit der „monatlichen Reinigung“ der Frau verbindet, zeigt, wie sehr man allgemein bemüht war jenen Vorgängen, die allein bei der geschlechtsreifen Frau zu beobachten sind, eine Deutung zu geben. Da die Ärzte die grob-anatomisch feststellbaren Blutungsquellen, wie z. B. Polypen, Carcinome usw. bei weitem nicht in allen Fällen finden konnten, wurde, nachdem die technischen Voraussetzungen dazu gegeben waren, die Untersuchung des Endometriums zu Rate gezogen — und damit zunächst eine ziemlich große Verwirrung angerichtet. Denn man stand anfangs einer Fülle von Erscheinungsbildern gegenüber, von denen man die meisten als krankhaft ansprach, weil noch niemand auf den Gedanken kam, diese Bilder zu einem System zu ordnen. Die Zeit, in der man das Endometrium als einen verhältnismäßig gleichbleibenden Schleimhaut-

überzug der Gebärmutterwand ansah und dessen — uns heute als cyclisch bekannte — Veränderungen als krankhafte Reaktionen betrachtete. liegt noch nicht so sehr weit zurück. Die Idee, daß sich zwischen 2 Menstruationen rhythmisch wiederkehrende, voneinander verschiedene Bau- und Funktionszustände am Endometrium abspielten, war zwar schon vorher geäußert worden, fand aber eine beweiskräftige Stütze erst in der Veröffentlichung: „Der Bau der Uterusschleimhaut des geschlechtsreifen Weibes mit besonderer Berücksichtigung der Menstruation“ von *Hitschmann* und *Adler*, die 1908 erschien. Während der nächsten Jahre stand diese Auffassung im Mittelpunkt eines heftigen Streites der Meinungen. Dieser Streit konnte durch Einzelbeobachtungen nicht entschieden werden. Erst die umfassenden, an mehreren tausend Fällen vorgenommenen, vergleichend mikroskopischen Untersuchungen von *R. Schröder* konnten eine Klärung herbeiführen, und deckten dabei nicht nur die heute jedem Gynäkologen geläufigen Grundtatsachen des menstruellen Zyklus auf, sondern brachten gleichzeitig auch eine Abgrenzung charakteristischer pathologischer Wachstumsformen des Endometriums. So beschreibt *R. Schröder* bereits 1912 die anatomischen Hauptmerkmale einer übertriebenen Wucherung der Gebärmutter Schleimhaut, die er in Verbindung setzte zu Störungen in der übergeordneten Ovarialfunktion, und prägt an Stelle des dafür von *Albrecht* gebrauchten Ausdruckes „stationäre Hyperplasie“ den Namen „glandulär-cystische Hyperplasie“.

Die mikroskopische Endometriumuntersuchung gerade bei diesem Krankheitsbilde wurde später weiterhin eingehend von der *Schröder*-schen Schule durchgeführt, wofür die in den letzten Jahren erschienenen ausführlichen Arbeiten von *H. Runge* und *K. Tietze* einen Beweis ablegen. Man sollte meinen, daß dieses Gebiet fast ausgeschöpft sei. Wenn man aber in jedem Jahre — so wie es an unserer Klinik infolge des großen Krankenzuganges durchführbar ist — fast 1000 Abrasionen gemeinsam betrachten und besprechen kann, so fällt doch immer wieder auf, daß dieses oder jenes Präparat in einigen Punkten aus dem Rahmen altbekannter Bilder herausfällt, und damit neue Fragen und Erörterungen veranlaßt.

Gerade bei der glandulären Hyperplasie (gld. Hyp.) sind ja schon sehr bald einzelne besondere Typen aufgefallen. Ich möchte aber an dieser Stelle vorausschicken, daß hier keinesfalls beabsichtigt ist, neue Untergruppen der gld. Hyp. aufzustellen, ein Vorhaben, gegen das sich unter anderem auch *Tietze* schon früher gewendet hat. Es liegt mir lediglich daran, an Hand eines genau durchgesehenen, den Zeitraum eines Jahres umfassenden Abrasionsmaterials von 260 Präparaten mit gld. Hyp. des Endometriums einzelne besondere Fragen zu erörtern.

Diese sind:

1. Was leistet der einfache histologische Schnitt eines Abrasionspräparates zur Klärung der Blutungsquelle?

2. Bestehen Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens, in der Altersverteilung und in der jahreszeitlichen Häufung der gld. Hyp. gegenüber den früheren Ergebnissen der *Schröderschen* Schule, die an Hand des Kieler Untersuchungsmateriales gewonnen wurden (*Kirchoff, Tietze*)? Es ist beabsichtigt, dabei festzustellen, ob und inwieweit die gld. Hyp. von exogenen Einwirkungen abhängig ist.

3. Wie oft kann man eine sekundäre sekretorische Umwandlung der gld. hyp. Schleimhaut beobachten, und sind deren Ursachen irgendwie erkennbar?

Wenn ich bei der Fragestellung sagte, daß uns die Leistungsmöglichkeit am *einfachen* histologischen Schnitt interessiert, so gehe ich dabei ebenso vom Standpunkt des Klinikers aus, der eine Klärung der Blutungsquelle wünscht, als auch vom Standpunkt des pathologischen Anatomen, der das übersandte Abrasionsmaterial rasch beurteilen will. Er wird kaum jemals Serienschnitte anfertigen. (*Tietzes* Untersuchungen von Curettagen an unserer Klinik zeigten allerdings, daß man mit Stufenschnitten in der Mehrzahl der Fälle die Blutungsquelle nachweisen kann.) Für die praktische Diagnostik benötigen wir aber mindestens die 3 Grundpräparate: Mucinecarmin-, *van Gieson*- und Plasmazellfärbung. Wir sind uns bewußt, daß wir dabei auf Einzelheiten in der Beurteilung der feineren Faserstruktur des Stromas verzichten müssen.

Der pathologische Anatom ist in diesem speziellen Falle der Beurteilung von Endometriem dem histologischen Laboratorium einer Frauenklinik gegenüber benachteiligt, denn in der Klinik wird darauf geachtet, daß erstens die Abrasio unter größter Schonung des Materials vorgenommen wird. (Der Curettenstiel hat ein großes Schuldkonto an künstlich zertrümmerten Schleimhäuten!) und daß zweitens das Material lebensfrisch *sofort* in die Fixierungsflüssigkeit gelangt. Wir bevorzugen dabei den 96%igen Alkohol vor dem Formalin, weil das Glykogen erhalten bleibt, und wir an vergleichenden Untersuchungen ein und desselben Abrasionsmaterials den Eindruck gewonnen haben, daß — besonders in Verbindung mit der Mucinecarminfärbung — damit ein klareres Bild zu erzielen ist als bei der Kombination Formalin-Hämatoxylin-Eosinfärbung. Man darf auch nicht, wie es der praktische Arzt manchmal tut, die Curettage vor der Versendung zur Reinigung vom Blut in Wasser, oder wie es in einer soeben erst erschienen Arbeit von *Niemeyer* empfohlen wird, in physiologischer Kochsalzlösung auswaschen. Ebenso wenig wie die Laborantin vor dem Einbetten durchblutete Partikelchen aussondern darf, da diese gerade die Blutungsquellen, nämlich die nekrotischen Partien darstellen. Drittens, und nicht zuletzt, hat die Klinik den Vorteil, daß ihr die genauen Aufzeichnungen der Vorgeschichte und das sorgfältig erhobene Blutungsschema unmittelbar zur Verfügung stehen. Die klinischen Angaben sind zur Gesamtbeurteilung einer Curettage unerlässlich, und leider ist der praktische Arzt draußen oft nicht in der

Lage, dem eingesandten Material einen ausreichenden schriftlichen Befund beizulegen. So kommt es, daß dem Pathologen auch bei dem so häufig zu erhebenden Befund der gld. Hyp. des Endometriums wissenswerte klinische Einzelheiten entgehen. Auch aus diesem Grunde möge es erlaubt sein, in vorliegender Arbeit neben den rein anatomischen Befunden auch eine eingehendere klinische Darlegung des Krankheitsbildes der glandulären Hyperplasie zu geben.

Zunächst erhebt sich die Frage, ob die gld. Hyp. ein so häufiges Vorkommnis ist, daß sich eine eingehende Beschäftigung mit ihr überhaupt lohnt. Die Antwort ergibt sich aus einer Tabelle, die *Tietze* und *Mayer* einmal an Hand des Kieler Materials zusammengestellt haben:

Tabelle 1. Die Verteilung der klimakterischen und postklimakterischen Blutungen.

Gesamtzahl: 376 Fälle.

A. Klimakterische Blutungen: 165 Fälle.

1. Carcinom	40	Fälle	24,2%
2. Glanduläre Hyperplasie	44	„	26,7%
3. Polyp	29	„	17,6%
4. Endometritis	17	„	10,3%
5. Myome:			
a) interstitielle	6		
b) submuköse	7		
6. Erosio	5	„	3,0%
7. Myom und Endometritis	1	Fall	0,6%
8. Adenomyometritis	1	„	0,6%
9. Sarkom des Uterus	1	„	0,6%
10. Normale Regelblutung, Tempoanomalien und zu starke Regelblutung	4	Fälle	2,4%
11. Unklar	10	„	6,1%

B. Postklimakterische Blutungen: 211 Fälle.

1. Carcinom	140	„	66,4%
2. Glanduläre Hyperplasie	7	„	3,3%
3. Polyp	26	„	12,3%
4. Endometritis	4	„	1,9%
5. Myom	1	Fall	0,5%
6. Erosio	14	Fälle	6,7%
7. Myom und Polyp	1	Fall	0,5%
8. Ovarialcarcinom und glanduläre Hyperplasie	4	Fälle	1,9%
9. Granulosazelltumor und glanduläre Hyperplasie	3	„	1,4%
10. Wiedergekehrte Regel	2	„	0,9%
11. Harnröhrenpolyp	2	„	0,9%
12. Unklar	7	„	3,3%

Überwiegt in der postklimakterischen Zeit besonders das Carcinom und der Polyp vor der gld. Hyp., so steht diese in den Wechseljahren als Blutungsursache an erster Stelle. Sie beträgt während dieser Zeit über ein Viertel aller überhaupt in Frage kommenden Blutungsursachen, das Carcinom folgt ihr an Häufigkeit dicht hinterher. Eine bisher noch

nicht veröffentlichte Zusammenstellung von *Th. Nemecskay* an unserer Klinik ergibt, daß bei 2519 Abrasionen, die wegen gynäkologischer Blutungen innerhalb der letzten $2\frac{1}{2}$ Jahren vorgenommen wurden, 607mal (= 24,1%) eine gld. Hyp. die Ursache war. Dabei ist nicht einmal die Trennung in klimakterische und postklimakterische Blutungen durchgeführt, so daß das Carcinom besonders stark in die Waagschale fällt.

Die Altersverteilung verdient andererseits eine besondere Beachtung. Innerhalb der Zeit der Geschlechtsreife tritt die Erkrankung besonders gehäuft zwischen dem 41.—50. Lebensjahr auf, d. h. um eine Periode herum, in die das Ausklingen der Geschlechtsfunktionen der Frau fällt (Abb. 1).

Nur unter besonderen Bedingungen (z. B. hormonal-aktive Tumoren des Ovars) tritt die gld. Hyp.

nach dem Erlöschen der Geschlechtsfunktion auf, vor deren Eintritt ist sie noch viel seltener. Die 3 obenstehenden Kurven aus Rostock, Kiel und Leipzig zeigen einen recht ähnlichen Verlauf, womit gesagt werden soll, daß äußere Einflüsse wie Klima- und Ernährungsfaktoren oder bevölkerungsmäßige Unterschiede keinen Einfluß auf das zeitliche Auftreten der gld. Hyp. haben können. Ebenso wenig wie das soziale Milieu, der Beruf oder

die Lebensweise der einzelnen Frau, denn diese Veränderung am Endometrium tritt bei Frauen, die schwer körperlich arbeiten müssen, genau so häufig auf wie bei solchen die sich schonen können. Im Laufe einer bei uns nun fast 30 Jahre hindurch besonders geübten Beobachtung der gld. Hyp. haben sich allmählich einzelne Blutungstypen herauskrystallisiert, die es dem erfahrenen Kliniker oftmals ermöglichen, schon

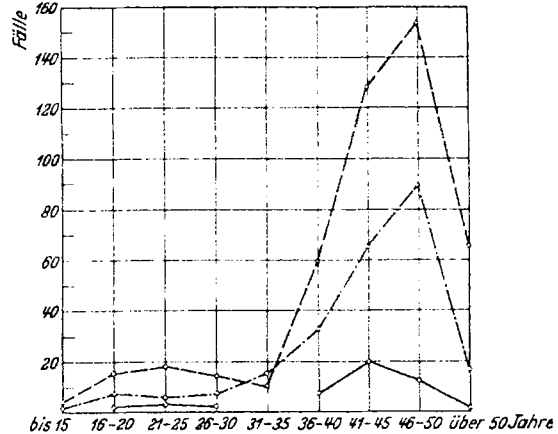


Abb. 1. Altersverteilung der glandulären Hyperplasie.
 - - - - - Kieler Fälle. - · - · - Eigene Fälle.
 ——— Rostocker Fälle.

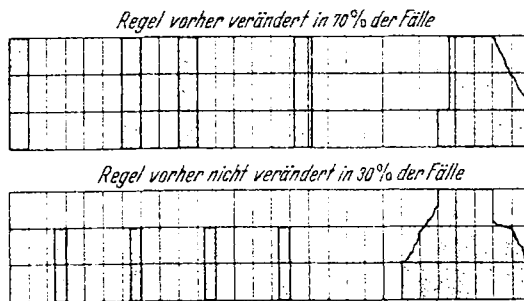


Abb. 2. Blutungstypen bei Follikelpersistenz (nach Tietze).
 (Waagrecht: Blutungsdauer. 1 Teilstrich = 1 Woche.
 Senkrecht: Blutungsstärke.)

allein aus dem Regelschema heraus die Diagnose richtig stellen zu können (Abb. 2). In über zwei Drittel der Fälle gehen Tempoanomalien der Regel einer Dauerblutung voraus, als deren Ursache dann histologisch

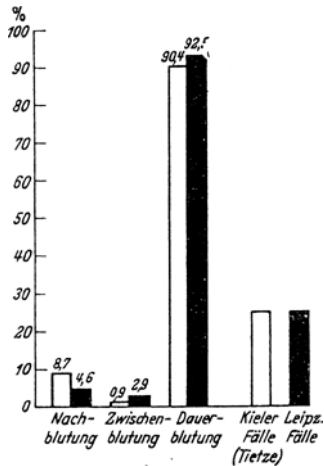


Abb. 3. Blutungsarten bei glandulärer Hyperplasie.

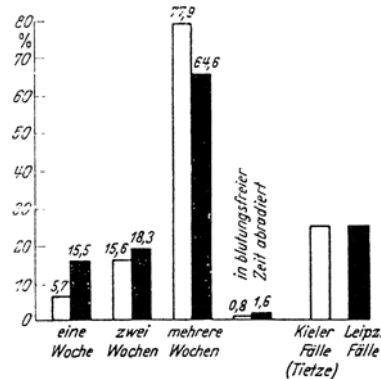


Abb. 4. Blutungsdauer bei glandulärer Hyperplasie.

die gld. Hyp. des Endometriums gefunden wird. Nur in 30% tritt die Dauerblutung ohne vorhergehende Regelstörung auf, aber immer findet sich eine längere Pause zwischen der letzten Regel und dem Beginn der

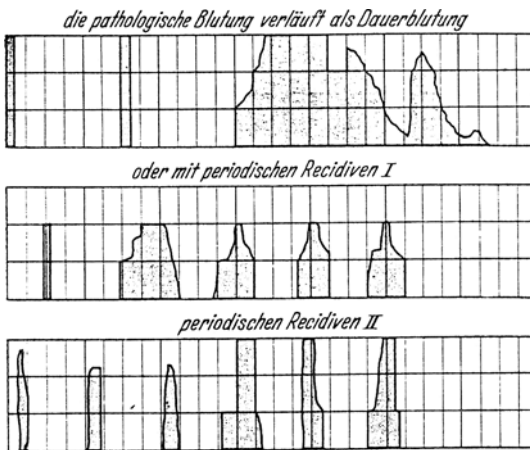


Abb. 5. Blutungsformen bei glandulärer Hyperplasie (nach Tietze).

Dauerblutung. Diese stellt die typische Blutungsart für eine gld. Hyp. dar, die sich aber auch einmal hinter einer Zwischenblutung verbergen kann. Diese Formen sind aber, wie Abb. 3 zeigt, wesentlich seltener. Auch hier findet sich eine fast völlige Kongruenz zwischen den Kieler und den Leipziger Fällen. Die Blutungsdauer ist verschieden, erstreckt sich aber meist über viele Wochen (Abb. 4).

Am Kieler Krankengut traten die kurze Zeit blutenden Follikelpersistenzen gegenüber denen in Leipzig etwas zurück, dafür überwogen dort die lang dauernden. Ein Grund dafür ist wohl mit darin zu suchen,

daß wir durch eine systematische Aufklärungsarbeit in der Poliklinik und auf der Station versuchen, den Frauen einzuschärfen, daß sie zu *Beginn* der unregelmäßigen Blutung in die Klinik kommen sollen. Nur dann hat man nämlich die Aussicht, ein diagnostisch verwertbares Material zur mikroskopischen Untersuchung zu erhalten. Das ist besonders wichtig in den Fällen, die ein periodisch auftretendes Rezidiv zeigen (Abb. 5), bei denen also die Frage geklärt werden muß, ob es sich um einen biphasischen oder um einen monophasischen Zyklus handelt. Ist es ein biphasischer Zyklus, in dem also die Proliferationsphase von der Sekretionsphase abgelöst wurde, handelt es sich demnach um eine Menstruationsblutung, so findet man am 3., ja oft schon am 2. Tage nach Blutungsbeginn nur noch Detritus. Ist es ein monophasischer Zyklus, der die Blutung macht, handelt es sich also um den Niederbruch einer überproliferierten Schleimhaut, so kann bei einer zu spät vorgenommenen Abrasio die Funktionsdiagnose in den völlig durchbluteten Nekrosen außerordentlich schwer zu stellen sein. Um hier einige diagnostische Leitfäden zu geben, hat *Tietze* folgende Gegenüberstellung der Merkmale des menstruellen Zerfalls und der Nekrose einer glandulären Hyperplasie vorgenommen.

Menstruation.

1. Menstruation ist das Ende eines cyclischen Funktionsablaufes im Endometrium
2. Die Nekrose betrifft annähernd gleichmäßig die ganze Schleimhaut.
3. Ablösung der Schleimhaut in bestimmter Schichthöhe und innerhalb weniger Stunden; es gehen etwa 4 mm Schleimbaut durch rasch fortschreitenden Zerfall innerhalb zweimal 24 Stunden zugrunde. Die nackte Basalis bleibt übrig; aus den gruppenweise beieinanderliegenden Gefäßstümpfen blutet es. Stillung der Blutung durch kräftige Muskelkontraktion. Heilung der Wunde nach weiteren 2 Tagen.
4. In der Nekrose sind Drüsenzellen am Ende ihrer sekretorischen Tätigkeit vorhanden.
5. Zahlreiche Leukocyten durchsetzen diffus und gleichmäßig die Nekrose; die blutige Infarzierung spielt eine geringere Rolle.

Glanduläre Hyperplasie.

Die Blutung bei glandulärer Hyperplasie ist das Zeichen einer Zyklusabweichung im Sinne einer abnorm gesteigerten Proliferation.

Die Nekrose tritt herdförmig und ohne normale Umwandlung in Sekretion auf und greift erst allmählich um sich. Die Nekrotisierung breitet sich erst allmählich mehr und mehr aus, der Prozeß kann sich über viele Tage, selbst 2—4 Wochen hinziehen. Die Schleimhaut wird erst ganz allmählich durch Nekrose reduziert und wächst zunächst in von der Tiefe her fortschreitender Proliferation noch nach, solange funktionsfähige Follikel im Ovarium wirksam bleiben, Blutung aus den nekrotisierenden Partien, Uteruskontraktionen stillen sie nur schlecht, da das dicke schwammige Schleimhautpolster mit dem zundrigen Gewebe hinderlich ist.

In der Nekrose sind Drüsenzellen von proliferativem Charakter.

Wenig Leukocyten werden gefunden; im Vordergrund steht der thrombotisch infarzierende Prozeß.

Je besser erhalten das Gewebe ist, um so leichter die Diagnose, daher ist die Forderung nach einer frühzeitigen Abrasio gerechtfertigt. Diese dient ja nicht nur zu diagnostischen Zwecken, sondern stellt zugleich auch eine Therapie dar. In fast der Hälfte der Fälle spielt sich nämlich nach der Entfernung der hyperplastischen Schleimhaut der normale Zyklusgang wieder ein, ohne weitere medikamentöse Behandlung. Es ist hier nicht der Ort, näher auf die Therapie der Follikelpersistenz einzugehen. Ein Erfolg ist dann erreicht, wenn der monophasische Zyklus durch Gaben von Corpus luteum-Hormon in einen biphasischen umgewandelt werden konnte. Wie oft das der Fall ist, und wie sich dieses

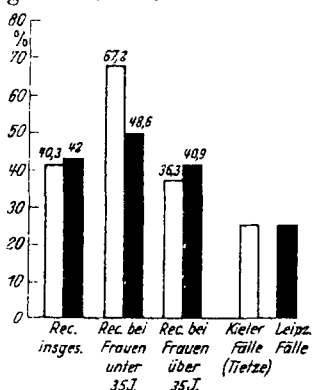


Abb. 6. Häufigkeit der Rezidive bei glandulärer Hyperplasie.

Geschehen im Endometriumbild darstellt. soll später noch besprochen werden. Ob es sich dann tatsächlich um eine Menstruationsblutung handelt oder nicht, ist manchmal aus dem einfachen Regelschema nicht ersichtlich. Häufig wiederholte Strichabrasionen bei ein und derselben Patientin haben uns gezeigt, daß es Rezidivformen einer kurzfristigen Follikelpersistenz gibt, die bei nicht ganz sorgfältig erhobener Regelanamnese klinisch für echte Menstruationen gehalten werden können (vgl. Abb. 5). Dies spielt besonders bei den glandulären Hyperplasien im geschlechtsreifen Alter eine Rolle, bei denen der

unfruchtbare monophasische Zyklus dem Kinderwunsche der steril verheirateten Frau entgegensteht. Wenn man also bei Sterilitätsberatungen weder durch die Spermauntersuchung des Ehemannes, noch durch die Salpingographie bei der Frau weiterkommt, so sollte man die Abrasio am 1. Tage der Blutung nicht versäumen. In einzelnen Fällen deckt sie eine regelmäßig wiederkehrende Follikelpersistenz auf. Die Neigung zum Rezidivieren ist überhaupt sehr groß (Abb. 6).

Sie beträgt bei unserem Material insgesamt 42% (Kieler Material 40,3%). Davon bei Frauen unter 35 Jahren 48,6% (67,2%) und bei Frauen über 35 Jahren 40,9% (36,3%). Wenn ein Alter von 45 Jahren überschritten ist, bleibt uns der therapeutisch fast immer zum Ziele führende Weg einer Röntgen-Kastrationsbestrahlung der Ovarien offen. Hier stehen die Wechseljahre sowieso vor der Tür, eine Kastrationsbestrahlung stellt also keinen unphysiologischen Eingriff dar. Aber bei den hartnäckig rezidivierenden juvenilen Formen der gld. Hyp., die von der Menarche an auftreten können, kämpft man oft verzweifelt um eine erfolgreiche Therapie. Diese Rezidive können mit Blutverlusten einhergehen, die oft bis an die Grenze der Lebensfähigkeit des Organismus herangehen. Dagegen ist man erstaunt, bei anderen Patientinnen,

die ebenso stark zu bluten scheinen — eine zuverlässige Beobachtung und genaue Regelnotizen sind natürlich Voraussetzung — völlig normale Hämoglobinwerte zu finden. Worauf dieser Unterschied beruht, ist noch nicht geklärt und soll deshalb hier auch nicht weiter erörtert werden.

Interessant ist aber die ebenfalls völlige Übereinstimmung der Beziehungen zwischen Fertilität und gld. Hyp. bei den Kieler (*Tietze*) und Leipziger Fällen (Abb. 7).

In der Gruppe von Frauen bis zu einem Alter von 35 Jahren überwiegen naturgemäß die Nulliparae. In der darüberliegenden Altersgruppe kommt aber eine deutliche Bevorzugung der Mehrgebärenden zum Ausdruck. Es ist nicht möglich, zur Zeit hierfür eine gut begründete Erklärung zu geben. Exogene Faktoren müssen offenbar ausgeschaltet sein, denn bei einem bevölkerungsmäßig so verschiedenen Krankengut wie in Schleswig-Holstein und in Sachsen finden wir einen absolut parallelen Kurvenverlauf. Überhaupt müssen wir nun, nach Durchsicht aller hier wiedergegebenen vergleichenden Tabellen zu dem Schluß kommen, daß äußere Einwirkungen, insbesondere auch Klima und Ernährung keinen wesentlichen Einfluß auf das Erscheinungsbild und die Verlaufsformen der Follikelpersistenz zu haben scheinen. *Kirchhoff* hat in Kiel ausgedehnte und interessante Untersuchungen über Jahreszeiten und Belichtung in ihrem Einfluß auf die weiblichen Genitalfunktionen durchgeführt. Er kam dabei zu dem eindeutigen Ergebnis, daß bei 468 Fällen die letzte normale Regel vor dem Beginn einer Follikelpersistenz 63mal auf den Monat Juli fiel (Abb. 8).

Kirchhoff sagt dazu, daß die Beurteilung des Zeitpunktes der letzten Regel bei weitem das Wichtigste sei, „da sie die Termine angibt, auf die kurze Zeit darauf, zur Zeit der erwarteten Ovulation, die krankhafte Störung einsetzt, nämlich das Ausbleiben des Follikelsprungs. Es muß also etwa zu dem Zeitpunkt, den die ausgezogene Kurve wiedergibt, ein für den Körper neuer krankhafter Zustand ausgelöst worden sein. Die zweite, gestrichelte Kurve, die die erste Dauerblutung anzeigt, ist . . . parallel verschoben um die Zeitspanne, die als bekannte Amenorrhöe zwischen letzter normaler Regel und erster Follikelpersistenzblutung liegt.“ Bei der entsprechenden Zusammenstellung unserer Fälle hat

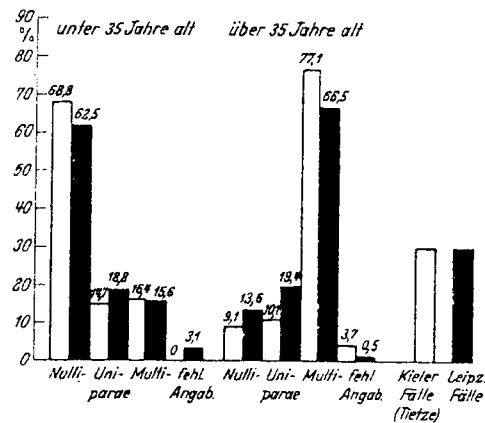


Abb. 7. Fertilität bei glandulärer Hyperplasie.

sich kein so schönes, eindeutiges Ergebnis gezeigt. Sicher liegt es mit daran, daß die zufällige statistische Schwankungsbreite bei 250 Fällen wesentlich höher liegt als bei 468. Immerhin können wir ebenfalls eine Häufung im Monat Mai beobachten, der Kulminationspunkt ist aber gegenüber den Kieler Fällen auf den Monat September verschoben. Jedenfalls zeigen die weiteren Untersuchungen von *Kirchhoff* über die jahreszeitlichen Verteilungen von Tempoanomalien, die eine fast vollkommene Übereinstimmung ergeben mit den Resultaten von *Engle* (New York), daß die Jahreszeit einen großen Einfluß auf den Ablauf des hormonalen Geschehens im Körper besitzen muß. Mit größter

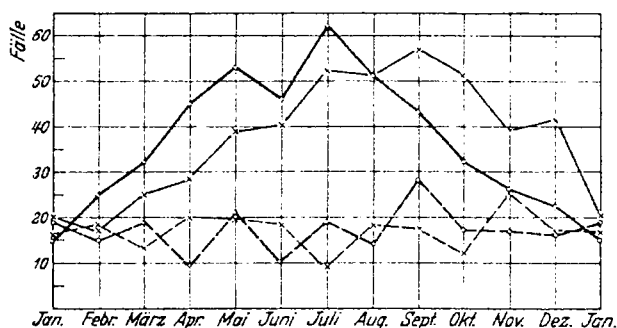


Abb. 8. Die jahreszeitliche Verteilung der glandulären Hyperplasie.
Kieler Fälle (*Kirchhoff*): o—o Letzte normale Regel. x—x Erste Dauerblutung.
Leipziger Fälle: o—o Letzte normale Regel. x—x Erste Dauerblutung.

Wahrscheinlichkeit gilt das auch für die *Auslösung* der gld. Hyp. Ihr weiterer *Verlauf*, die Blutungsart, und -dauer jedoch scheinen von Umwelt- und insbesondere von Klimaeinflüssen, wie oben erwähnt, weitgehend unabhängig zu sein. Das wird noch einleuchtender, wenn wir, auch zum besseren Verständnis der Veränderungen am Endometrium, uns kurz mit dem hormonalen Geschehen befassen, das zur glandulär-cystischen Hyperplasie führt.

Das Zentrum dafür ist so gut wie immer im Ovar zu suchen. Selten einmal könnte ein Tumor, von der Nebennierenrinde ausgehend, die ja auch Follikulin produziert, eine gld. Hyp. hervorrufen. Wir vermuteten das in einigen Fällen von Schleimhauthyperplasie bei alten Frauen, bei denen sich kein Tumor an den Ovarien feststellen ließ, aber beweisen konnten wir es bisher noch nicht. Dabei ist ja auch sofort die Einschränkung zu machen, daß die hormonal aktiven Granulosazelltumoren so klein sein können, daß sie bei der bimanuellen Untersuchung nicht erkannt werden. Lokale Adenombildungen, und diesen ähnliche Bilder, wie sie in stark verzogenen Schleimhäuten beim Uterus myomatosus mit submukösen Myomen vorkommen, sind selbstverständlich keine Hyperplasien in unserem Sinne. Vorläufig gilt also uneingeschränkt

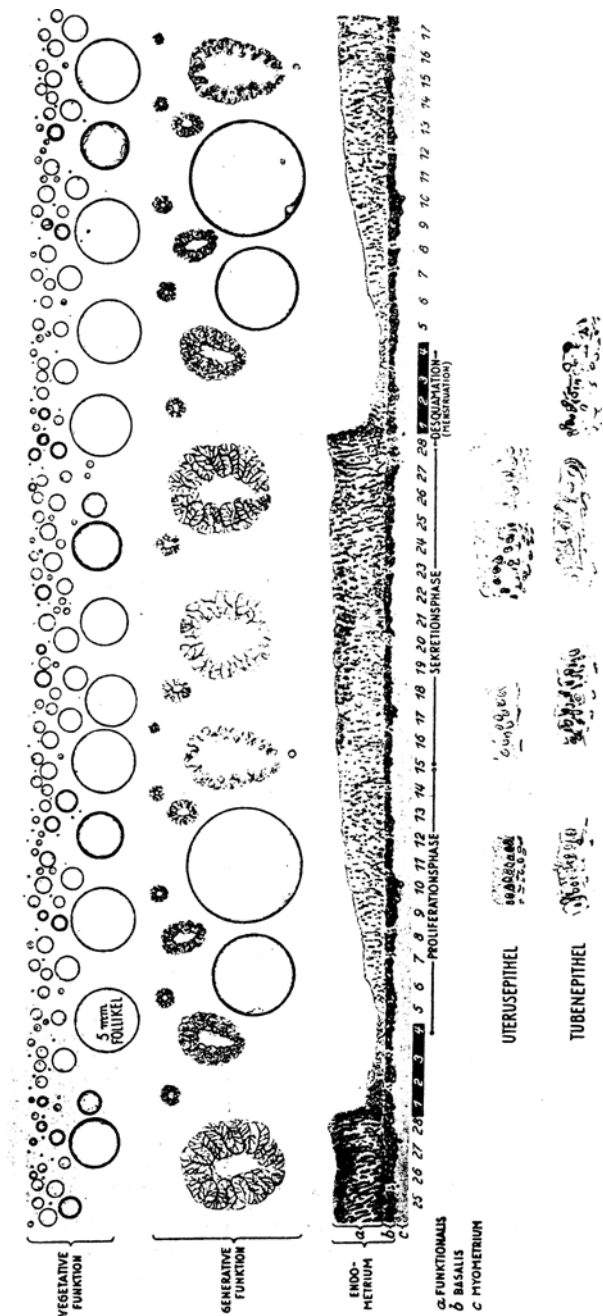


Abb. 9 Normaler 28tägiger Zyklus nach R. Schröder.

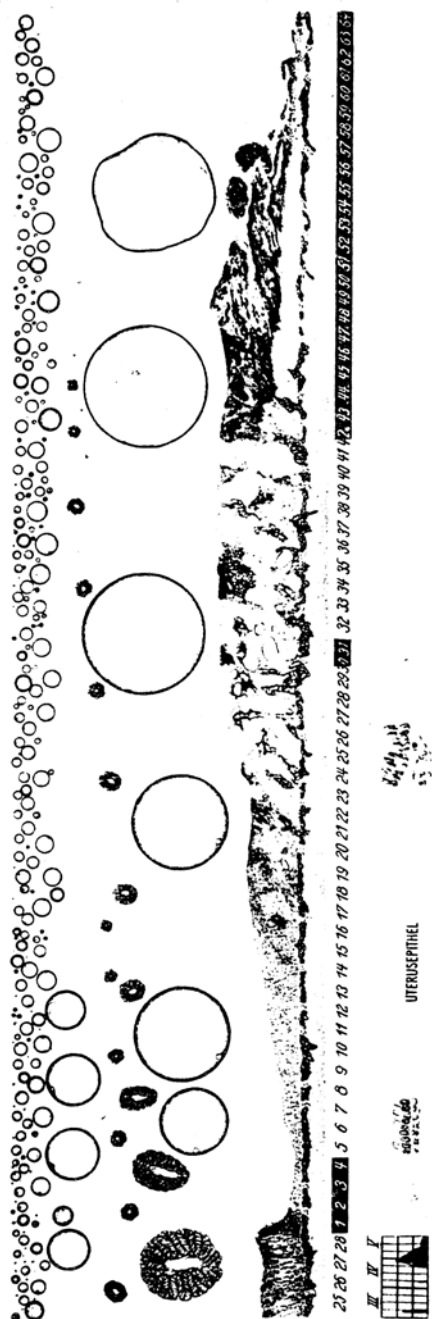


Abb. 10. Schema der glandulären Hyperplasie nach R. Schröder.

der Satz, daß die glanduläre Hyperplasie des Endometriums durch einen persistenten Follikel im Ovar ausgelöst wird. Normalerweise wächst ja, wie Abb. 9 zeigt, aus der Zone der 5 mm-Follikel einer davon heraus, wird etwa kirschgroß und bewirkt dabei die physiologische Proliferation des Endometriums. Um die Mitte zwischen zwei Regeln platzt der Follikel, es entwickelt sich das Corpus luteum. Durch dessen Einfluß geschieht die sekretorische Umwandlung der Gebärmutter Schleimhaut. Damit wird diese für die Nidation des Eies vorbereitet. Es handelt sich hierbei also um einen biphasischen, fruchtbaren Zyklus, der individuell verschieden lang sein kann.

Anders bei der glandulären Hyperplasie (Abb. 10). Hier bleibt das Platzen des reifen Follikels aus, er wächst weiter, wird cystisch (meist nicht über mandarinengroß) und degeneriert nach einiger Zeit. Zur Erzielung einer proliferativen Wirkung auf das Endometrium muß aber die Granulosazellschicht eines solchen Follikels erhalten bleiben, da von ihr der Follikulinstrom ausgeht. Allmählich atresiert der Follikel, mit der Degeneration läßt die Follikulinwirkung nach, die Durch-

saffung des übermäßig gewucherten Endometriums nimmt ab, Ernährungsstörungen mit Blutungen, Thrombosen und Nekrosen treten in der Schleimhaut auf. Übrigens können sich mehrere nacheinander zur Entwicklung, aber nicht zur Luteinisierung kommende Follikel in ihrer Wirkung auf das Endometrium ablösen, und damit einerseits sehr lange anhaltende Dauerblutungen hervorrufen. Andererseits kann damit auch eine Erklärung für die kurzfristigen Follikelpersistenzen gegeben



Abb. 11. Lokale Nekrose mit kleinem Epitheldefekt und Blutung. Vergr. 110mal.

werden; die bei der Degeneration des persistierenden Follikels entstandene Nekrosewundfläche heilt unter der Wirkung des nachfolgenden Follikels wieder ab, sie wird neu epithelisiert, die Blutung steht, und eine neue Überproliferation beginnt. Dieser Vorgang kann sich beliebig oft wiederholen. Die Nekrose kann, wie Abb. 11 zeigt, lokal ganz begrenzt sein, mit nur sehr kleinem Epitheldefekt darüber, und trotzdem kann aus ihr eine sehr starke Blutung stammen, denn ringsum besteht eine deutliche Hyperämie. Außerdem fällt die Kontraktionswirkung des Uterus auf die Gefäße fort, da die „Muskulatur die Blutstillung nur schlecht vollführen kann, weil als ein dickes, druckzerteilendes Polster das Endometrium zwischen der eigentlichen Blutungsquelle und dem Myometrium liegt“ (*R. Schröder*). Häufiger kommt es allerdings zu ausgedehnten Flächennekrosen (Abb. 12) mit hyalinen Thromben in den Gefäßen. Die Blutung steht erst dann, wenn nach Abstoßung der Nekrosen ein neuer Proliferationsimpuls die Epithelwunde wieder heilen läßt. Diese Vorgänge spielen sich meist nicht am ganzen Endometrium

gleichmäßig ab, sondern es bestehen lokale Verschiedenheiten. Trotzdem kann aber kein Zweifel an der hormonalen Steuerung dieses Geschehens bestehen, denn wir sind in der Lage, mit entsprechenden Gaben von Follikelhormon bei einer kastrierten Frau eine künstliche gld. Hyp. mit all ihren Merkmalen aus einem ruhenden, atrophischen Endometrium heraus zu entwickeln, ebenso wie wir bei der kastrierten Frau durch Follikulin- und nachfolgende Prolutongaben einen biphasischen Zyklus



Abb. 12. Flächenhafte Nekrose einer glandulären Hyperplasie mit noch recht gut erhaltenem Oberflächenepithel. Vergr. 21mal.

bis zum menstruellen Zerfall nachahmen können. Außerdem kann man auch bei der Adenomyosis uteri an den versprengten Endometriumherden bei der Follikelpersistenz die gleichen Veränderungen finden wie am Endometrium im Cavum uteri. Lokale Adenome der Gebärmutter-schleimhaut reagieren dagegen nur wenig oder gar nicht auf den Follikulinreiz, da sie aus der basalen Endometriumschicht stammen, die auch schon normalerweise nicht mit an den cyclischen Veränderungen teilnimmt.

Die Überfollikulinisierung des Endometriums drückt sich nicht nur in einer abnormen Wachstumshöhe der Schleimhaut

aus, sondern ruft an dieser noch andere charakteristische Veränderungen hervor. Diese wurden zuerst im Jahre 1912 von *R. Schröder* in ihren Grundzügen erkannt und 1914 mit allen Einzelheiten beschrieben. In der gleichen Arbeit wird auch an Hand von Stufenschnitten der Beweis erbracht, daß das Fehlen des Corpus luteum und die Persistenz des Follikels im Ovar die Ursachen der glandulären Hyperplasie des Endometriums darstellen. Es ist notwendig, an dieser Stelle einmal hierauf hinzuweisen, denn in den letzten Jahren mehren sich die Schrifttumsangaben, nach denen *Robert Meyer* als Entdecker der beschriebenen Endometriumsveränderungen angeführt wird. Das entspricht in keiner Weise den Tatsachen. *R. Meyer* hat die Beschreibung der gld. Hyp. des Endometriums erst wesentlich später gegeben als *R. Schröder*. In einer

Besprechung des *Schröderschen* Atlas „Der normale menstruelle Zyklus der Uterusschleimhaut“ (1913) bezweifelt er sogar, daß die Abstoßung der Uterusschleimhaut am ersten Tage der Menstruation als Norm zu bezeichnen sei.

Die anatomischen Charakteristika der gland. Hyp. sind folgende (*R. Schröder, K. Tietze, R. Meyer, E. Novak*): Die Drüsen zeigen nicht den gleichmäßigen geschlängelten Verlauf wie bei der normalen Proliferation, sondern sind verzogen, stellenweise stark unregelmäßig geschlängelt und gefältelt, sie weisen mitunter Papillenbildung (Epithelsprossung) auf. Das Epithel ist mehrreihig, seine länglichen, basal stehenden Kerne drängen sich wechselständig auf den vorhandenen Raum zusammen. Ist das Stroma locker, so besteht die Möglichkeit, daß sich verschieden große Cysten bilden können (Schweizerkäsemuster). Diese sind zwar höchst charakteristisch, sie können aber völlig fehlen und trotzdem handelt es sich um eine Follikelpersistenz. Zeichen einer echten Sekretion fehlen. Es treten keine Sekretvakuolen auf, die Drüsenzellkerne wandern nicht lumenwärts und eine Mucincarmin- (oder Glykogen-)positive Färbungsreaktion fehlt. Dagegen sieht man häufig in den cystischen Drüsen blaß gefärbtes homogenes, oder netzartig-fädiges Pseudosekret als Ausdruck einer allgemein gesteigerten Gewebsdurchsaftung.

Das Stroma weist meist eine augenfällig wechselnde Dichte auf. Ödematöse, aufgelockerte Partien mit länglichen Zellkernen wechseln mit manchmal filzartig verdichteten Stellen ab. Letztere zeigen eine deutliche Abhängigkeit von den kleinen Gefäßen.

Bei günstiger Schnittrichtung hatten wir manchmal in unseren Präparaten den Eindruck, daß die Fasern, die hier rundliche kleine, chromatinreiche Kerne tragen, sich schalenartig konzentrisch um die Capillaren schlingen (Abb. 13).

In dichten Stromapartien fehlt die Cystenbildung (ebenso wie meist in endometriotischen Herden), weil die Festigkeit des umgebenden Gewebes einer übermäßigen Ausdehnung der Drüse entgegenwirkt. Formen, bei denen das Stroma gleichmäßig locker oder gleichmäßig dicht ist, sind verhältnismäßig selten. Die Veränderungen am Stroma können in manchen Präparaten so im Vordergrund stehen, daß man fast einen „Stromatyp“ dem „Drüsentyp“ der glandulären Hyperplasie gegenüberstellen könnte.

Häufig ist Ödem im Stroma zu erkennen als Zeichen einer beginnenden Zirkulationsstörung, um deren Erforschung sich schon *Tietze* bemüht hat. Er beschrieb die besonders reiche Ausbildung des Capillarnetzes mit kräftigen Capillarendothelien, und führt das Stromaödem mit auf diese reichliche Gefäßversorgung zurück, ebenso wie die häufig anzutreffenden kleinen Blutungsherde unter dem Oberflächenepithel. Es ist sehr schwer zu entscheiden, ob ein Unterschied in dem Grad der Gefäßversorgung in dichten und lockeren Stromapartien besteht, da die

Capillaren in dem dichten Fasernetz ohne Spezialfärbungen an sich schon schwer erkennbar sind, um so mehr, als es auch verschiedentlich in gld. hyp. Schleimhäuten Capillaren gibt, die offenbar zeitweise aus dem Kreislauf ausgeschaltet werden und deren Wände daher unmittelbar aneinanderliegen. Die Ursache für die beschriebenen Gefäßstörungen liegt wahrscheinlich in einer vasomotorischen Beeinflussung durch das Überangebot an Follikulin. Die Folge dieser Zirkulationsstörung ist eine Stauung im Capillarsystem mit Bildung von hyalinen Thromben, ohne



Abb. 13. Gefäße im Zentrum von Stromaverdichtungen. Vergr. 140mal.

daß man Endothelschäden erkennen könnte (*R. Schröder*). Daraus ergibt sich wiederum eine Ernährungsstörung des Gewebes, die zu begrenzten kleinen oder zu großen Flächennekrosen führen kann. Daß diese Nekrosen tatsächlich die Blutungsquelle in der hyperplastischen Schleimhaut darstellen, konnte, wie schon erwähnt, *Tietze* an Serienschnitten nachweisen. Die anatomischen Einzelheiten wurden bereits ausgeführt bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung des menstruellen Zerfalls von der Nekrose einer glandulären Hyperplasie. Ergänzend ist nur noch zu bemerken, daß spaltförmige Lücken zwischen den Drüsenepithelien die ersten Anzeichen einer beginnenden Degeneration darstellen, und daß es von hier aus selbstverständlich alle Übergangsformen bis zur vollständigen hämorrhagischen Infarzierung gibt, bei der man den ehemaligen Gewebsaufbau nur eben noch ahnen kann.

Mit den einfachen Färbemethoden ist die Entscheidung: Proliferationsende oder gld. Hyp. manchmal gar nicht so leicht zu treffen. *Baniecki*

verlangt als Funktionsbeweis die positive Glykogenreaktion und legt noch besonderen Wert auf die Beachtung der Gefäße; im Funktionsstadium ein gewundener, zur Oberfläche ziehender Verlauf, bei der gld. Hyp. ein gerader oder unregelmäßiger, aber nicht gewundener Verlauf und oft verdickte Wand. In der Curettage ist der Gefäßverlauf aber naturgemäß oft schwierig zu beurteilen, und so hielten wir uns bei der Durchsicht unserer Präparate vorwiegend an die eben beschriebenen, von *Schröder* und unter dessen Schülern besonders von *Tietze* herausgearbeiteten Merkmale der gld. Hyp. Unter diesen interessiert den Arzt und Kliniker naturgemäß die Feststellung der Blutungsquelle am meisten.

Wir wollen zunächst versuchen unsere Untersuchungsergebnisse tabellarisch zu ordnen. Freilich geht das nicht ohne einen gewissen Zwang im Einzelfalle, denn es ähnelt eine Curettage der anderen ebensoviel oder -sowenig wie ein Mensch dem anderen ähnlich sieht. Aber eine gewisse Gruppierung erleichtert uns die Übersicht und stellt die Hauptmerkmale heraus. In 260 Abrasionspräparaten von gld. hyp. Schleimhäuten fanden sich:

Tabelle 2.

1. Im allgemeinen Bild:					
<i>Thrombenbildung</i>	erkennbar 84	nicht erkennbar 156	nicht beurteilbar 20	—	—
<i>Nekrosen</i>	große Flächennekrosen 60	kleine lokale Nekrosen 33	allgemeiner Gewebszerfall 14	nicht beurteilbar, künstliche Trümmer 22	keine Nekrosen 131
<i>Capillarerweiterung unter der Oberfläche, Extravasate</i>	deutlich 125	gering 10	nicht beurteilbar 46	keine 79	—
2. Im Drüsenbild:					
<i>Zahlenmäßige Vermehrung</i>	nicht oder nur gering 230	deutlich vermehrt 30	—	—	—
<i>Schlingelung</i>	nicht verstärkt 198	verstärkt 62	—	—	—
<i>Fältelung und Papillenbildung</i>	nicht, oder nicht deutlich 196	vorhanden 61	nicht beurteilbar 3	—	—
<i>Cystenbildung</i>	nicht vorhanden 43	vorhanden 217	—	—	—
<i>Pseudosekretion</i>	nicht erkennbar 31	erkennbar 225	nicht beurteilbar 4	—	—

Tabelle 2 (Fortsetzung).

<i>Zeichen sekretorischer Umwandlung</i>	nicht erkennbar 243	fraglich 1	beginnend 7	deutlich 8	nicht beurteilbar 1
<i>Drüsen-epithel</i>	mehrreihige Kerne länglich, wechselständig 235	stellenweise auch einreihig. Kerne zum Teil rund 25	—	—	—
<i>Mitosen im Epithel</i>	nicht sicher 6	mäßig viele 137	einige 98	reichlich 15	nicht beurteilbar 4
3. Im Stromabild:					
<i>Verhalten der Dichte</i>	gleichmäßig dicht 47	gleichmäßig locker 27	ungleichmäßig, vorwiegend dicht 111	ungleichmäßig, vorwiegend locker 58	nicht sicher beurteilbar 17
<i>Ödem im Stroma</i>	nicht 8	gering 41	deutlich 195	nicht beurteilbar 16	—

Wenn wir uns das häufigste histologische Erscheinungsbild einer gld. Hyp. an Hand der obenstehenden Fälle zusammenfügen, so würde es etwa folgendermaßen aussehen:

Ein ungleichmäßiges Stroma, in dem die dichten Partien überwiegen, mit Öembildung in den lockeren Stellen. Die Drüsen zahlenmäßig nur wenig vermehrt gegenüber der normalen Proliferationsphase, aber häufig Cystenbildung mit Pseudosekret im Inneren. Im dichtstehenden mehrreihigen Epithel finden sich stets Mitosen. Die Zeichen einer Sekretion fehlen bis auf seltene Ausnahmefälle. Die Capillaren sind besonders unter der Oberfläche erweitert, dort finden wir auch Extravasate. Reichlich die Hälfte der einfachen Schnittpräparate zeigt uns die Ursache der Blutungen, nämlich die Nekrosen *nicht*.

Im Einzelfall kann das Bild natürlich ganz verschieden ausfallen. Die Nekrosen finden wir an unseren gewöhnlich verarbeiteten Präparaten in 36%, und wenn wir den „allgemeinen Gewebszerfall“ hinzurechnen in 41% der Fälle. Dabei tritt die große, flächenhafte Nekrose fast doppelt so häufig in Erscheinung als die kleine, schon einfach deshalb, weil die letztere infolge ihrer geringen Ausdehnung nicht immer mit im Schnitt getroffen wird. Die Capillarthromben als Ursache der Nekrose, die übrigens nie in der Basalis auftritt, sind nicht regelmäßig auffindbar. Aber in den meisten Präparaten mit Nekrosen kann man auch die Thromben als hyaline fibrinoide Massen in den kleinen Gefäßen der Schleimhaut sehen. Und nur wenn sie innerhalb der Lumina liegen, sind sie diagnostisch verwertbar. Es gibt nämlich, besonders bei stark zerrissenen, Curettagen

am Rande der Gewebstückchen hyaline kleine Partikel, die aussehen können wie aus Gefäßen losgelöste kleinere oder größere zarte Thrombenbildungen, aber in Wirklichkeit nichts mit diesen zu tun haben. *Masshoff* steht, wie *Terasaki* auf dem Standpunkt, daß die Nekrosen nicht auf dem Wege der Infarzierung entstanden seien, sondern daß es durch Stase bei hochgradiger Hyperämie zur Ausbildung der Blutungsherde käme.

Die Capillarerweiterungen, die dicht unter dem Oberflächenepithel anzutreffen sind, führen dort infolge Stauung zum Erythrocytenaustritt, der entweder in einer schmalen Zone unmittelbar unter der intakten



Abb. 14. Blutung unter der Oberfläche und Capillarerweiterung. Vergr. 130mal.

Oberfläche erkennbar ist (Abb. 14) oder sich auch weiter in die Tiefe hinein erstrecken kann. Manchmal hat man den Eindruck, daß diese Art der Blutung eben erst beim Curettieren entstanden ist. Das zu entscheiden ist außerordentlich schwer und meist nur im Zusammenhang mit der Beurteilung des Gesamtbildes möglich.

Die Drüsen, deren rein zahlenmäßige Vermehrung nur selten im Vordergrund steht, zeigen in knapp einem Viertel der Fälle eine verstärkte Schlingelung mit papillenartig vorspringenden Faltungen nach dem Lumen zu. Mitotische Kernteilungen finden sich, wie in jedem proliferierenden Epithel, so auch hier regelmäßig. Sie waren in über einem Drittel der Präparate gegenüber der Norm vermehrt.

In 65% unserer Schnitte zeigte das Stroma eine auffällig wechselnde Dichte. Hierauf wurde schon oben hingewiesen, es ist nur noch hinzuzufügen, daß die Bilder, bei denen im ungleichmäßigen Stroma die dichten Partien vorherrschen, die weitaus häufigsten sind (Abb. 15).

Die Stromazellkerne sind im lockeren Maschenwerk länglich, im dichten Verband klein und rundlich. Das Ödem breitet sich in den lockeren Partien natürlich leichter aus und ist auch fast ausschließlich nur dort anzutreffen. Man hat aber nicht den Eindruck, daß vielleicht überhaupt erst durch das Ödem die lockeren Stromaanteile geschaffen würden, etwa durch eine Auffassung eines ehemals gleichmäßig dichten Stromagefüges. Das ungleichmäßig dichte Stroma findet man vorwiegend bei der Form der gld. Hyp., die *Tietze* als „ruhigen Typ“ oder als „pathologische Proliferation“ bezeichnet hat. Dabei sind die Drüsen langgestreckt, wenig geschlängelt und neigen nicht zur Cystenbildung.



Abb. 15. Ungleich dichtes Stroma bei glandulärer Hyperplasie. Vergr. 21mal.

Babes stellt 3 Haupttypen der gld. Hyp. auf: 1. Mit verzweigten Drüsen, 2. mit cystischen Drüsen, 3. gemischter Drüsentyp. Man kommt aber mit der *Tietzeschen* Einteilung des ruhigen, eben beschriebenen Typus und des „unruhigen Typus“ vollkommen aus. Letzterer zeigt eine stärkere Drüsenwucherung und Cystenbildung, eine vermehrte Schlängelung und sägeförmig vorspringende papillenartige Epithelwucherungen.

Wir wollen von den vielen Einzelheiten, die sich bei der Durchsicht unserer Fälle ergeben haben, nur einiges herausheben. Als häufigste Kombination der gld. Hyp. mit anderen pathologischen Veränderungen am Genitale erwies sich die mit dem Uterus myomatosus, der 12mal vorgefunden wurde. Es ist aber nicht angängig, hieraus zu folgern, daß das Myom einen Einfluß auf die Entstehung der gld. Hyp. hätte, denn 12 Myome bei 237 Fällen entsprechen nur der allgemeinen Häufigkeit der Myome in diesen Altersstufen, in denen eben auch die Follikelpersistenz auftritt. — 1mal fand sich ein kleiner Cervixpolyp und 5mal Corpuspolypen im Abrasionsmaterial als Nebenbefund. Diese können natürlich mit als Blutungsursache in Betracht kommen. Sie sind auch insofern zu beachten, als sie die Quelle von entzündlichen Infiltraten

abgeben können, die sonst in gld. hyp. Schleimhäuten nur äußerst selten beobachtet werden. Wir fanden nur 3mal Rundzellherde (unter diesen 1mal als Überrest eines vorausgegangenen Abortes), und auch diese nur ganz vereinzelt im jeweiligen Schnitt (Abb. 16) sowie 1mal eine geringe diffuse Endometritis. Man könnte fast sagen, daß sich die Entzündung und die glanduläre Hyperplasie gegenseitig ausschließen. Der Grund dafür liegt wohl darin, daß das stark wachsende, hyperämische Gewebe eine gesteigerte Abwehrkraft in sich trägt. *Runge* sagt, es habe

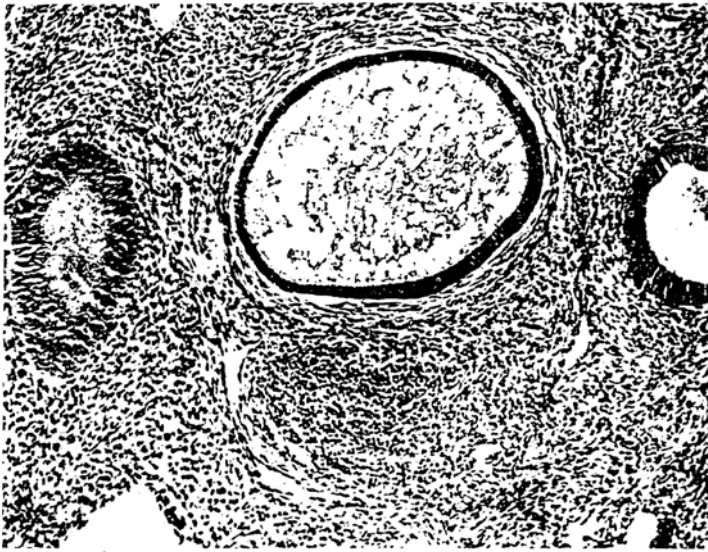


Abb. 16. Rundzellherd im Stroma bei glandulärer Hyperplasie. Vergr. 130mal.

den Anschein, „daß wir es hier mit der spezifischen epithelbildenden und entzündungshemmenden Wirkung des Follikelhormons zu tun haben, vielleicht mit derselben Wirkung, welche wir ja bei der Endometritis zur Heilung der Entzündung therapeutisch verwerten“.

Noch seltener als die Entzündung sahen wir das Adenocarcinom in unserem Material, nämlich nur 1mal. Der Rückschluß, den man unbefangen ziehen würde, daß es einen fließenden Übergang von normal proliferierendem Endometrium über die pathologisch gesteigerte Proliferation zum Adenocarcinom des Corpus uteri gäbe, ist also nicht erlaubt. Zwar ist diese Möglichkeit nicht völlig von der Hand zu weisen (*R. Schröder*), sicher aber außerordentlich selten. Der Satz, den *Tietze* schon 1930 aussprach, es sei unbewiesen, daß selbst eine immer wieder rezidivierende, abnorm funktionelle Proliferation des Endometriums im Sinne der glandulär-cystischen Hyperplasie die Gefahr schrankenloser Entartung, also des Carcinoms in sich trüge, hat sich auch durch

unsere heutigen Befunde bestätigen lassen. Daß man sich durch einen lokal gehäuften, manchmal adenomartigen Drüsenreichtum einzelner Partien in der gld. hyp. Schleimhaut nicht zu der Annahme verleiten lassen darf, es hier mit einem beginnenden Carcinom zu tun zu haben, soll Abb. 17 zeigen, in der Ausschnitte aus 2 nebeneinanderliegenden oberflächlichen Endometriumstücken eines Präparates gezeigt sind. An dieser Stelle soll nicht unerwähnt bleiben, daß *Pallos* und *Treite* in einer soeben erschienenen Arbeit als besondere Wachstumsform des Endometriums die *unregelmäßige Proliferation* desselben im Klimakterium beschrieben haben. Diese Unregelmäßigkeit soll sich einmal auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Schleimhautteilen des Curettagematerialies untereinander, andererseits auf die Unregelmäßigkeiten

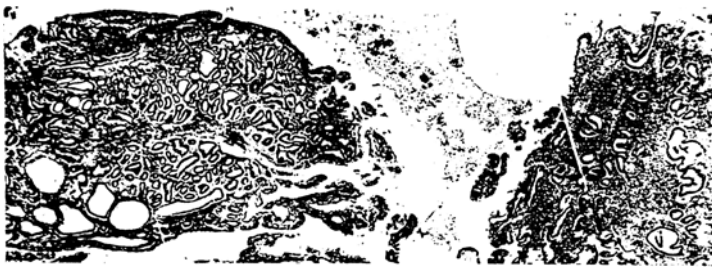


Abb. 17. Adenomartiger Drüsenreichtum in glandulärer hyperplastischer Schleimhaut.
Vergr. 21mal.

im Bau der Drüsen in den einzelnen Schleimhautstückchen beziehen. Die beiden hierzu veröffentlichten Abbildungen sind — auch bei aller Vorsicht, die bei der Beurteilung von Reproduktionen mikroskopischer Bilder am Platze ist — nicht ganz eindeutig. Das erste zeigt in einem Material, das 14 Tage nach Beginn der letzten Periode entnommen wurde, offenbar alle Merkmale einer gld. Hyp., möglicherweise eines Rezidivs nach vorhergegangener Nekrose. Denn der histologische Beweis dafür, daß die vorletzte Blutung eine echte Menstruation war, scheint nicht vorzuliegen. Im übrigen kann man mehrfach Präparate finden, in denen einzelne Drüsenpartien einreihig stehende runde, große helle oder längliche Kerne, in etwas granuliertem Plasma aufweisen. Diese Drüsenzellen können auch im ganzen vergrößert sein. Es handelt sich dabei aber trotzdem noch nicht um sezernierende Zellen. Das Plasma weist jedenfalls keine Mucincarminreaktion auf. Auch die Kerne bleiben in diesen Bezirken fast immer basal stehen. Man findet solche Stellen in Abrasionen, die an anderen Partien deutlich alle Merkmale der gld. Hyp. tragen. Die in einer 2. Abbildung wiedergegebene Schleimhautpartie würden wir nicht als eine umschriebene hyperplastische Stelle im Stadium der Proliferation ansprechen, sondern als ein von der Basalis ausgehendes Adenom.

Abgesehen von diesem Präparat müssen wir uns immer vor Augen halten, daß das Wechselnde im Bilde zu den Hauptmerkmalen der gld. Hyp. gehört. In ein und demselben Präparat kann man unter Umständen Partien sehen, von denen man sagen würde: das ist ja eine normale Proliferation mit einreihigen, länglichen basalen Kernen und daneben solche, die ganz einwandfrei als gld. Hyp. angesprochen werden müssen. Diese Bilder dürfte man auch nicht abgrenzen und nun als *lokale* Hyperplasien bezeichnen.

Eine öfters unterlaufende Fehldiagnose bei den jugendlichen gld. Hyp. ist die des Frühabortes. Beide haben in der Anamnese eine mehrwöchige Amenorrhöe mit anschließender, meist verstärkter Dauerblutung. Bei beiden findet sich außerdem häufig als Tastbefund ein etwas vergrößerter Uterus mit mäßig stark klaffender Cervix. Daß eine Zyklusstörung im Sinne der gld. Hyp. nach einer Fehlgeburt oder einer Geburt auftritt, ist kein so seltenes Ereignis, der Grund dafür soll im Folgenden noch besprochen werden. Aber nicht jede Regelstörung, die nach einer Geburt auftritt, darf im Sinne einer Follikelpersistenz gedeutet werden, denn wir wissen, daß es verstärkte und verlängerte echte Menstruationen nach Entbindungen gibt, die durch einen funktionellen Muskelerschlaffungszustand nach der Involution des Uterus bedingt sind (*R. Schröder*). Wir konnten bei der Durchsicht der Krankengeschichten feststellen, daß eine Abrasio, durch die eine gld. Hyp. aufgedeckt wurde, 7mal unter der Diagnose „Abortus incompletus“ vorgenommen worden war.

Bei histologischen Untersuchungen über die zu schwache Regelblutung fand *H. Lax* an unserer Klinik, daß es normalerweise Frauen gibt, die auf scheinbar gleich große Hormonmengen mit einer, ihnen individuell eigenen, verschieden hohen Proliferation des Endometriums antworteten. *Tietze* hat mehrfach dasselbe für die gld. Hyp. festgestellt. Er schreibt unter anderem: „Die wiederholt von ein und derselben Patientin genommenen hyperplastischen Endometrien zeigen serienweise unter sich gewisse wiederkehrende Gemeinsamkeiten“, insbesondere wiederholt sich der gleiche Drüsentyp („ruhiger“ oder „unruhiger“) bei Rezidiven gleichförmig. Allerdings sah er auch Fälle, die von dieser Regel abwichen. Wir wollen unsere Präparate einmal auf gemeinsame Merkmale hin durchsehen.

Von 21 Frauen unter 237 wurden mehrfach Abrasionen vorgenommen, deren Merkmale folgendes Verhalten zeigten:

Gruppe I	Übereinstimmung	Verschieden
Nekrosen erkennbar oder nicht	12mal	9mal
Thromben erkennbar oder nicht	12mal	9mal
Capillarerweiterung und Oberflächenunterblutung .	11mal	10mal

Diese Gruppe faßt die schon natürlicherweise schwankenden Charakteristika zusammen, denn ob man Nekrosen und Thrombosen im Präparat findet oder nicht, hängt weniger von der Eigenart des Endometriumtypes ab, als von der zufälligen Schnittrichtung. Irgendeine besondere Kongruenz war also hier schon von vornherein nicht zu erwarten.

Gruppe II	Übereinstimmung	Verschieden
Cystenbildung	17mal	4mal
Pseudosekretion	17mal	4mal
Ödem im Stroma	15mal	6mal

Jetzt werden die Gemeinsamkeiten im Erscheinungsbild der gld. Hyp. deutlicher, denn die Ausbildung der Cysten ist ja weitgehend abhängig vom Stromatyp, wie schon oben erwähnt, und die Pseudosekretion und Ödembildung im Stroma hängt von dem individuell verschiedenen Verhalten der Capillaren ab. Eine gehäufte Übereinstimmung der Merkmale in diesen Gruppen muß also die Annahme stützen, daß es persönliche Eigenarten bei dem Krankheitsbild der glandulären Hyperplasie gibt. Das Stroma selbst bietet nun folgendes Bild:

Gruppe III	Übereinstimmung	Verschieden
Jedesmal ungleiches Stroma	10mal	11mal 8mal
Jedesmal gleichmäßig dichtes Stroma	1mal	
Nicht beurteilbar	2mal	

Ein so eindeutiges Ergebnis, wie man es nach Überprüfung der Gruppe II erwarten sollte, hat sich also nicht herausgestellt. Freilich überwiegen die Fälle, bei denen sich dieselben Typen wiederholen, aber dieses Übergewicht ist nicht sehr groß. Selbst wenn man in Erwägung zieht, daß die Beurteilung der Stromaform in weiten Grenzen subjektiv vom Betrachter abhängig ist, müssen wir sagen, daß der *Tietzesche* Satz von der persönlichen Eigenart des Endometriums bei gld. Hyp. zwar zu Recht besteht, aber nicht als eine Regel aufgestellt werden kann, jedenfalls soweit es sich um die Beurteilung unseres heutigen Materiales handelt.

Es gibt wohl heute niemanden mehr, der nach den grundlegenden Untersuchungen *R. Schröders* am Ovar daran zweifelte, daß der persistierende Follikel die Ursache der krankhaften Endometriumveränderung darstellt. Warum aber der Follikel persistiert, davon wissen wir noch so gut wie gar nichts, sondern können nur vermuten, daß eine Störung in der Korrelation der inkretorischen Organe oder im Zwischenhirn vorliegen könnte. Wir wissen nur, daß die Follikelpersistenz als pathologischer Zustand in ein schwingendes System von Funktions-

bildern des Ovariums hineingehört. Diese interessanten Zusammenhänge hat Tietze einmal in einem Diagramm zusammengefaßt. Wir wollen dieses in abgewandelter Form zur Darstellung bringen (Abb. 18). Zur Erläuterung muß folgendes dazu gesagt werden: Während der Zeit der Follikelruhe im Ovar, also in der Kinderzeit und in der Menopause, ist auch das Endometrium funktionslos. Beginnt in der Pubertät die Ovarialtätigkeit, so können unter Umständen zuerst Follikel zu nur geringer Größe heranreifen und wieder atresieren. Im Endometrium entsteht eine geringe Proliferation, die sich, ohne daß dabei ein Zerfall, also eine Blutung aufträte, wieder entsprechend zurückbildet. Dieser

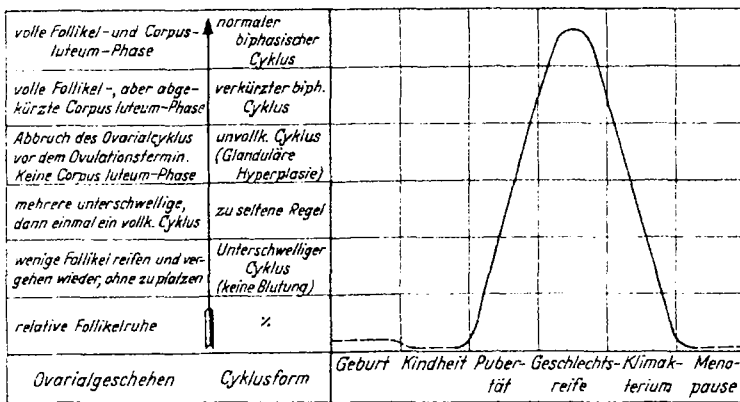


Abb. 18. Schwingungskurve der Ovarialfunktionen.

Vorgang, der sich beim Einschwingen der Ovarialfunktion abspielt, wiederholt sich genau ebenso beim Ausschwingen: im Klimakterium. Es können sich also in diesen beiden Lebensabschnitten der Frau cyclisch wiederholende Veränderungen am Ovar abspielen, ohne daß dieses nach außen hin bemerkbar wird. Kommt es zwischen mehreren solchen ungeschwelligen Zyklen einmal zur vollen Reife eines Follikels mit nachfolgender Corpus luteum-Bildung, so tritt dann eine echte Menstruationsblutung auf. Diese Form erscheint uns als die „zu seltene Regel“.

In der nächsten Stufe kommt es zur Ausbildung eines reifen Follikels, dieser platzt aber nicht, sondern bleibt bestehen, ohne daß ein Corpus luteum gebildet wird. Es entsteht ein monophasischer, unvollkommener Zyklus, das Endometrium proliferiert pathologisch hoch und bricht dann mit einer Nekroseblutung (keine Menstruation!) zusammen. Die Nekrose beruht nicht allein auf den für uns im histologischen Schnitt sichtbaren Zirkulationsstörungen, sondern auch auf einem allmählichen Absinken des Follikulinspiegels im langsam mehr und mehr degenerierenden persistenten Follikel. Darauf kann hier nicht näher eingegangen werden.

Jedenfalls ist es wahrscheinlich, daß das Absinken des Follikulinspiegels eine Erhöhung der Gefäßwanddurchlässigkeit im Endometrium macht (*Tietze*).

Die beiden letzten Gruppen der Abb. 18 stellen den biphasischen Zyklus dar, mit meistens regelmäßig wiederkehrenden, etwa 28tägigen oder häufigeren Blutungen. Sie fallen in die Zeit der vollen Geschlechtsreife des weiblichen Organismus.

Es ist ja selbstverständlich, daß nicht alle der in der Kurve dargestellten Phasen im Laufe des Lebens eines Einzelindividuums durchschritten werden *müssen*, und wenn doch, so braucht die zeitliche Begrenzung des Auftretens auch nicht eng innegehalten zu werden. Zum Verständnis der Abhängigkeit des jeweiligen histologischen Endometriumbildes und der klinischen Erscheinungen vom Geschehen im Ovar können wir aber vieles aus dem dargestellten Kurvenverlauf entnehmen. Es wird uns klar, daß nicht nur der monatliche Zyklus, sondern auch das lebensgebundene langsame Ein- und Ausklingen der Ovarialtätigkeit, in Generationen immer wieder von der Mutter zur Tochter weitergegeben, ein einziges System von Schwingungen darstellt. Wir können uns nun auch erklären, warum die glanduläre Hyperplasie des Endometriums am Anfang und am Ende der Geschlechtsreife gehäuft auftritt.

Es gibt Frauen, bei denen dieser Rhythmus auch beim Eintritt einer Schwangerschaft nicht plötzlich unterbrochen wird, ein Beweis dafür sind die sog. „Schwangerschaftsregeln“, die in den ersten Monaten der Gravidität auftreten können. Wesentlich interessanter für unser Thema ist aber die Tatsache, daß nach Beendigung des Wochenbettes der wellenförmige Rhythmus der Eierstocktätigkeit wieder einsetzt, und zwar möglicherweise mit allen Störungen wie in der Pubertät: daher das uns bekannte gehäufte Auftreten von Follikelpersistenzen nach Schwangerschaften bei Frauen, die bis dahin offenbar normale biphasische Zyklen besaßen.

Bei der Durchsicht des oben aufgeführten Schemas erhebt sich ganz zwangsläufig die Frage: Kann ein unvollkommener Zyklus, der als solcher schon einige Zeit lang besteht, noch in einen vollkommenen übergeführt werden? Mit anderen Worten: kann der persistierende Follikel noch luteinisiert werden, oder noch anders, kann das hyperproliferierte Endometrium spontan in ein sezernierendes umgewandelt werden?

Von 20 Uteri mit gld. Hyp. des Endometriums konnte *Tietze* am Kieler Material beide Ovarien untersuchen. Darunter fanden sich 2 Fälle, in denen die persistierenden cystischen Follikel eine lokale Luteinisierung aufwiesen („atypische Luteinsäume“ *R. Meyers*). Es wäre durchaus möglich, „die Erscheinung des atypischen Luteinsaumes als einen Beginn oder einen Versuch der Luteinisierung dieses ungeplatzten Follikels durch das Hypophysenvorderlappenhormon aufzufassen“. Da diese Möglichkeit also besteht, wäre nachzuprüfen, wie die ent-

sprechenden Endometrien aussehen. Dabei tauchen sofort folgende weiteren Fragen auf:

1. Nach wie langem Bestehen einer gld. Hyp. ist eine sekretorische Umwandlung der Schleimhaut noch möglich?

2. Kommt sie auch vor, wenn die Hyperplasie so weit vorgeschritten ist, daß Nekrosen entstanden sind, d. h. also klinisch, wenn Blutungen bestanden, und wie lange dauerte dabei die längste beobachtete Blutung?

3. In welcher allgemeinen Form vollzieht sich die sekretorische Umwandlung? Wird das Bild des Endometriums ganz gleichmäßig überall abgewandelt, oder spielt sich dieser Vorgang an einzelnen Partien fleckförmig ab?

4. In welcher besonderen Form tritt die Umwandlung am Drüsenepithel und andererseits im Stroma auf?

5. Gibt es eine absolute, vollständige, oder wenigstens eine funktionell vollwertige sekretorische Umwandlung einer glandulären Hyperplasie, in dem Sinne, daß ein befruchtetes Ei die Möglichkeit zur Einnistung und Entwicklung finden würde?

Baniecki hat bei der Formulierung des Funktionsbegriffes der Schleimhaut das funktionstüchtige Endometrium dem zwar gewucherten, aber funktionslosen der gld. Hyp. gegenübergestellt, „bei der die gewucherte Schleimhaut die Fähigkeit zur sekretorischen Umwandlung verloren hat“. Dieser Satz hat für die Mehrzahl der Fälle seine Gültigkeit. Auch *Robert Meyer* meint einmal, daß eine hyperplastisch gewordene Schleimhaut keine sekretorische Funktion mehr aufbringen könnte.

Schon rein überlegungsmäßig ist anzunehmen, daß die sekretorische Umwandlung einer voll ausgebildeten gld. Hyp. ein seltenes Ereignis sein wird, denn die Granulosa des ungeplatzen persistierenden Follikels geht allmählich in Degeneration über. Umwandlungsfähig müßte also rein überlegungsmäßig besonders die Schleimhaut bei der kurzfristigen Form der gld. Hyp. sein, sowie die histologisch allerdings bisher noch nicht beobachteten Fälle, bei denen im Ovar gleichzeitig ein zweiter Follikel heranreift, der nach dem Sprung seine Luteinwirkung auf das Endometrium abgeben könnte. Davon, daß es von übergeordneten Zentren wie Hypophyse oder Zwischenhirn ausgehende Sekretionsimpulse für das Endometrium gibt, die *unter Umgehung des Ovariums* wirksam würden, ist bisher nichts bekannt. Schließlich ist noch daran zu denken, daß durch Medikation eine Beeinflussung des gld. Hyp. möglich wird, wenn auch ihr therapeutischer Erfolg vorläufig noch ein sehr wechselnder ist. In letzter Zeit hat die Verordnung von Follikel- und Corpus luteum-Hormon auch von seiten der praktischen Ärzte sehr stark zugenommen. Die Indikation dazu wird nicht immer sehr streng gestellt. Als Folge davon sehen wir einerseits gar nicht so selten künstlich hervorgerufene gld. Hyp. auch bei Frauen, die sich schon längst in der Menopause befinden und dann wegen eintretender

Blutungen als carcinomverdächtig in die Klinik kommen. Andererseits bekommen wir mit Corpus luteum-Hormon behandelte gld. Hyp. zu Gesicht, die uns dann ganz ungewohnte histologische Endometrium-bilder darbieten.

Wir wollen hier die feinsten Strukturveränderungen am intercellulären und protoplasmatischen Reticulum vernachlässigen, da sie nur mit Spezialfärbemethoden darstellbar sind, die in der täglichen Praxis nicht durchführbar sind. — Die beginnende Sekretion zeigt sich am Drüsen-epithel zuerst durch das Auftreten kleinerer, allmählich an Größe zunehmender Vakuolen hinter den Kernen. Dadurch werden diese lumenwärts vorgeschoben und verlieren ihre basale Stellung. Das Protoplasma hellt sich mehr und mehr auf, die Einzelzelle wird breiter, ihre Begrenzung nach dem Innenraum der Drüse, die in der Proliferation immer scharf zu ziehen ist, wird etwas verwaschen. Die Kerne runden sich, hellen sich ebenfalls etwas auf und bekommen eine netzartige Chromatinstruktur. Die Drüse kann ihre evtl. cystische Form beibehalten, sowie ja überhaupt die Grundstruktur der gld. Hyp. immer auch noch an den sekretorisch umgewandelten Schleimhäuten erkennbar ist. Es kann aber auch die volle „Sägeform“ der Drüsen erreicht werden, die uns ja allen von der echten Sekretionsphase her geläufig ist. Gleichzeitig mit den Veränderungen an den Drüsen kann auch die beginnende deciduelle Umwandlung des Stromas erfolgen: Dieses verliert seine Netz- oder Faserstruktur — allerdings bleiben bei der umgewandelten gld. Hyp., im Gegensatz zu der Sekretionsphase im biphasischen Zyklus, die Gitterfasern stets nachweisbar — es bildet sich ein Protoplasmasaum um die runder und lockerer werdenden Kerne, und die Zellgrenzen beginnen sich abzuzeichnen. Diese Stromaveränderung kann auf verschiedenen Ausbildungsstufen stehenbleiben, ja sie kann lange Zeit hindurch offenbar ganz ausbleiben. Das würde uns noch nicht so sehr wundern, wie eine andere Beobachtung, die wir an unserem Material anstellen konnten. Es scheint nämlich auch eine Form der sekretorischen Umwandlung einer gld. hyp. Schleimhaut zu geben, die sich überhaupt *nur* am Stroma abspielt, d. h. die Drüsen behalten ihren proliferativen Charakter, während sich das Stroma mehr oder weniger stark deciduell umwandelt. Um hierfür eine Erklärung zu suchen, müssen wir erst noch einmal auf das Drüsenbild zurückkommen und uns fragen, ob denn überhaupt eine Drüse mit dicht bei dicht gestellten und gestaffelten Kernen in eine solche mit den Zeichen der Sekretion übergeführt werden kann: Einreihigkeit, große Zellen, lockeres Plasma usw. Die Antwort auf die Frage nach einem *Funktionsvorgang* aus der Anschauung mehrerer nebeneinandergelegter mikroskopischer *Zustandsbilder* zu geben, ist immer sehr schwer und muß mit allen Vorbehalten niedergelegt werden. Unser vorläufiger Eindruck geht dahin, daß eine stark hyperplastische Drüse, die umschlossen ist von einer besonders dichten Stromapartie, schon deshalb

kaum mehr an der Umbildung teilnehmen kann, weil die rein räumlichen Vorbedingungen dazu nicht gegeben sind. Wir haben niemals beobachtet, daß bei oder vor der sekretorischen Umwandlung Zellen zugrunde gingen, sondern alles vorhandene Drüsenmaterial wird umgestaltet und nimmt dabei an Raumbedürfnis zu. Die Entfaltungsmöglichkeit nach dem Lumen zu ist ja nur begrenzt und die nach außen hin abhängig von der Dichte des umgebenden Stromamantels. Da es zu den Charakteristika der gld. Hyp. gehört, daß sie nur in seltenen Fällen das ganze Endometrium in eine gleichmäßige Hyperproliferation versetzt, sondern einzelne Bezirke mehr oder minder stark bevorzugt, so war zu erwarten, daß die sekretorische Umwandlung zuerst in den Partien einsetzt, die nur eine mäßig stark übertriebene Proliferation in mitteldichtem Stroma aufweisen. Und in der Tat beobachten wir wesentlich häufiger diese fleckförmige sekretorische Umwandlung als eine diffuse. Wir wollen aber diese rein morphologische Anschauung nicht als die einzige Begründung hierfür anführen. Es könnte ja auch sein, daß einzelne Schleimhautpartien aus uns unbekannten Gründen ihre Reaktionsfähigkeit verloren oder herabgesetzt haben oder daß die einwirkende Corpus luteum-Hormonmenge zu gering ist. Abb. 19 zeigt aus ein und demselben Präparat Stellen mit glandulärer Hyperplasie, Nekrose derselben und sekretorisch umgewandelte Drüsen.

Die diffuse Form der Umwandlung kommt wohl auch vor, dann ist aber anzunehmen, daß schon vorher ein gleichmäßigeres Schleimhautbild bestanden haben wird, das wir als Gradunterschied zur voll ausgebildeten gld. Hyp. mit Cystenbildung als „gesteigerte Proliferation“ zu bezeichnen pflegen. Aus einer Arbeit von *H. Lax*, über die ultramensuelle Schleimhauthypertrophie, die wegen des Krieges noch nicht veröffentlicht werden konnte, mir aber liebenswürdigerweise zur Verfügung stand, entnehme ich kurz zusammengefaßt die Beschreibung, wie sie der Verfasser von einer voll sekretorisch umgewandelten gld. hyp. Schleimhaut gibt:

Trotz der Dicke der gesamten Schicht wird der lockere und saftige Aufbau vermißt. Die sekretorischen Drüsen sind unregelmäßig geformt, oft cystisch und ungleichmäßig verteilt. Die deciduale Umbildung des Stromas zeigt nicht an allen Stellen die gleiche Stärke; als Charakteristikum findet sich ein kräftiges Gitterfasernetz, das bis an die Schleimhautoberfläche reicht. Im ganzen ergibt sich ein recht unruhiges Bild.

Das ist also nicht die Struktur, die wir bei der normalen vollen Sekretionsphase zu sehen gewöhnt sind. Auch nach unseren Befunden müssen wir sagen, daß es eine ideale sekretorische Umwandlung nicht gibt, d. h. eine prämenstruelle Schleimhaut, die keine Zeichen einer ehemaligen krankhaften Proliferation mehr zeigt. Und wenn es sie gäbe: wie sollten wir histologisch beweisen, daß hier ehemals eine glanduläre Hyperplasie vorlag, wenn wir deren Merkmale nicht mehr sehen können ?!

Wir werden uns also mit Präparaten begnügen müssen, die günstigsten Falles eine weitgehende deciduale Reaktion im Stroma mit großen

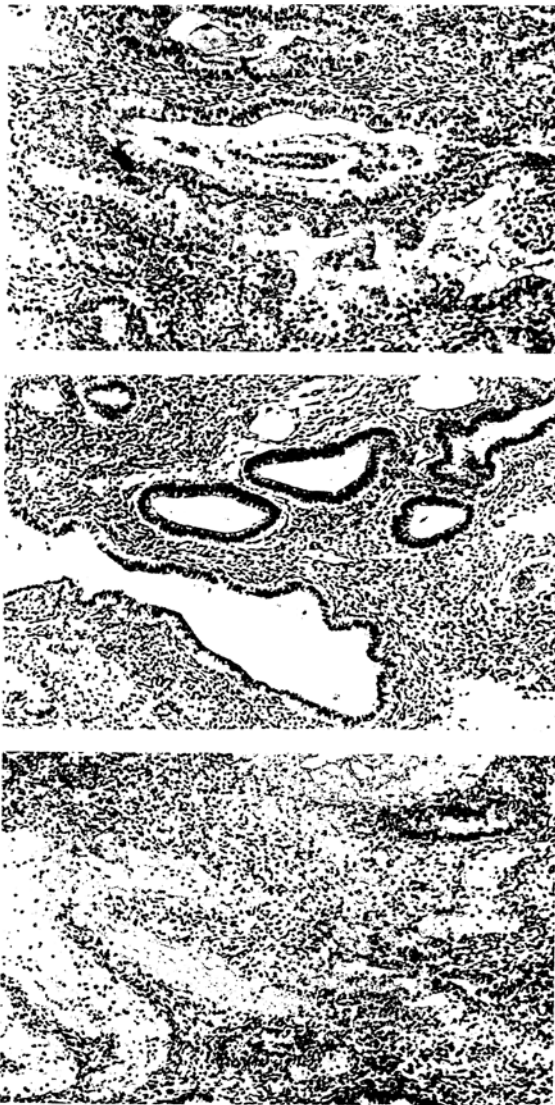


Abb. 19. Aus demselben Präparat bei gleicher Vergrößerung (105mal). Links: Nekrose einer glandulären Hyperplasie, Mitte: Hyperproliferation, Rechts: Sekretorisch umgewandelte Drüsen.

Partien sezernierender Drüsen aufweisen, und nur noch an einzelnen Stellen die ehemalige Hyperproliferation erkennen lassen. Aber solche Schleimhäute müßten, nach allgemeiner Erfahrung zur Aufnahme eines befruchteten Eies genügen. Wie auch aus früheren Untersuchungen

von *Lax* hervorgeht, ist das junge Ei offenbar in bezug auf die Präformierung seines Nährbodens verhältnismäßig anspruchslos. Man kann ja auch nicht sagen, daß das Tubenepithel oder das Peritoneum einen ideal vorbereiteten Nidationsboden darstellten und trotzdem kommt es dort einmal zur Ansiedlung einer jungen Schwangerschaft. In unserem Falle müssen wir nicht nur daran denken, daß es sich um die Einnistung *desselben* Eies handeln könnte, das aus dem persistenten Follikel stammt, denn wir wissen nicht genau, wie lange ein solches Ei am Leben bleibt, sondern müssen dieses Vorkommnis auch bei dem oben beschriebenen Typus erwarten, bei dem ein nur mäßig lange persistierender Follikel während seiner Degenerationszeit von einem zweiten heranwachsenden abgelöst wird, der dann platzt und ein noch befruchtungsfähiges Ei freigibt.

Nachdem wir also folgende Endometriumsformen an Umwandlungsmöglichkeiten einer Follikelpersistenz anzunehmen haben:

1. gleichmäßige und gleichzeitige Umwandlung von Drüsen und Stroma;

2. ungleichmäßige, fleckförmige, aber gleichzeitige Umwandlung von Drüsen und Stroma;

3. gleichmäßige oder fleckförmige, aber alleinige Umwandlung der Drüsen ohne erkennbare Stromareaktion; müssen wir nun zurückkommen auf die

4. Form: Gleichmäßige oder fleckförmige, aber alleinige Umwandlung des Stromas ohne erkennbare Drüsenreaktion.

Hierfür, das sei schon vorweggenommen, haben wir noch keine befriedigende Erklärung. Es könnte ja sein, daß bei einer lange bestehenden Follikelpersistenz die Drüsen eher als das Stroma die Fähigkeit verlören, auf einen Corpus luteum-Reiz hin anzusprechen. Dann müßte sich diese Form vorwiegend bei den Fällen finden, in denen die gld. Hyp. schon längere Zeit hindurch bestand. Die Erklärung mit einem ungleich dichten Stroma kann hier nicht genügen, denn dann wäre nicht einzusehen, warum die Drüsen in den lockeren Partien nicht mitreagieren sollten. Außerdem fanden wir die Form der alleinigen Stromaumwandlung vorwiegend in Schleimhäuten mit recht gleichmäßiger, und zwar nur mäßig dichter Stromaverteilung. Eines sei noch erwähnt: Wir sahen die alleinige Stromareaktion in einem Falle, bei dem aus therapeutischen Gründen Proluton von außen her zugeführt worden war (Abb. 20). Es wäre ja denkbar, daß hier von allein überhaupt kein Sekretionsreiz mehr zustande gekommen wäre, und unter diesen künstlichen Bedingungen nur noch das Stroma reaktionsfähig war. Andererseits war die Dosierung etwas verschleppt und möglicherweise nicht hoch genug, um auch die Drüsen zur Umwandlung zu bringen. Jedenfalls ist es unmöglich, an Hand so weniger Fälle über die hier auftauchenden Fragen zu einer Klarheit zu kommen. Trotz unseres großen

Materials haben wir eben infolge der Seltenheit der sekretorischen Umwandlung einer gld. Hyp. zu wenige solche Präparate zur Verfügung, um an Hand von gehäuft auftretenden Merkmalen schon jetzt eine bestimmte Theorie aufzustellen.

Differentialdiagnostisch ist noch zu erwähnen, daß man die beginnende sekretorische Umwandlung an den Drüsen nicht verwechseln darf mit spaltförmigen Aufhellungen, die bei genauerem Zusehen *zwischen* den einzelnen Zellen liegen (Abb. 21). Oftmals zeigen derartige Drüsen

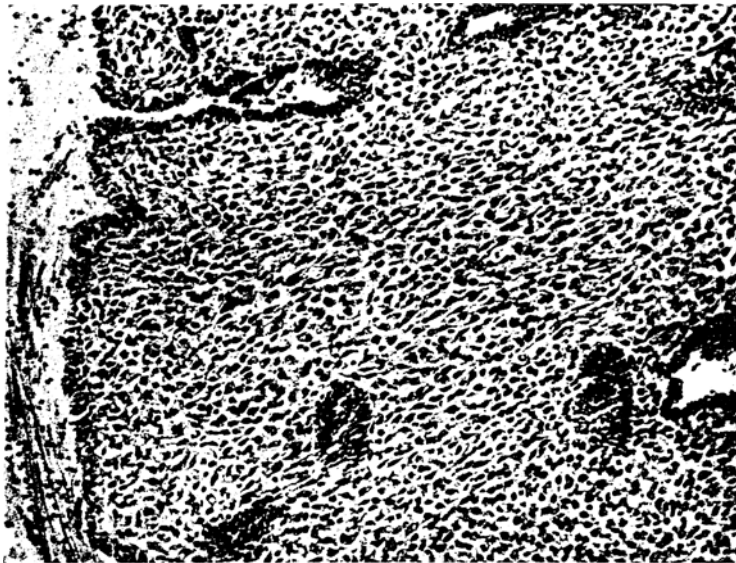


Abb. 20. Glanduläre Hyperplasie mit decidueller Umwandlung des Stromas ohne Drüsensekretion. Vergr. 170mal.

ein „Pseudosekret“ als Inhalt, denn diese Spalten sind lediglich ein Zeichen dafür, daß das Zellgefüge sich lockert und das hier meist reichlich in der Umgebung vorhandene Stromaödem in das Drüsenlumen eintritt. Oft findet man dann auch im Lumen noch weitere Zeichen beginnenden Zerfalls, wie z. B. abgeschilferte rundliche Epithelzellen.

Wir sahen unter unseren 260 Präparaten 16 mit mehr oder weniger deutlichen sekretorischen Zeichen (= 6,2%). Darunter 8, bei denen sich die Sekretion eben im Beginn befindet, und 8 die eine ausgeprägte sekretorische Umwandlung aufweisen. Es sei erlaubt, an dieser Stelle kurz 4 Beispiele aufzuführen.

Präp. 344/41. 28 Jahre alt. Die Patientin hat seit der Menarche Regelstörungen mit mehrmonatigen, bis zu 3 Jahren dauernden Pausen zwischen den einzelnen Blutungen. Sie kommt wegen Sterilität zur Beratung in die Klinik und erhält Progynon sowie vom 5.—7. 2. 41 insgesamt 30 mg Proluton intramuskulär. Am 10. 2. 41 Beginn einer Blutung und sofort Curettage (Abb. 22).

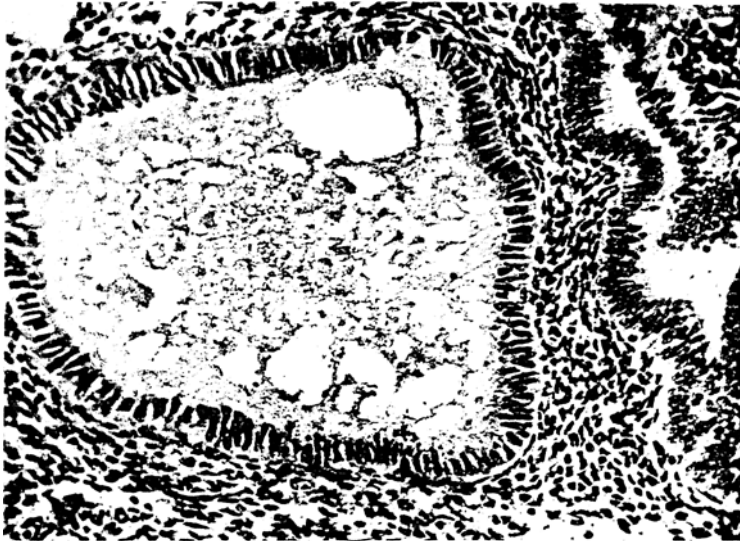


Abb. 21. Spaltförmige Lücken zwischen den Drüsenzellen. Keine Sekretion. Vergr. 280mal.

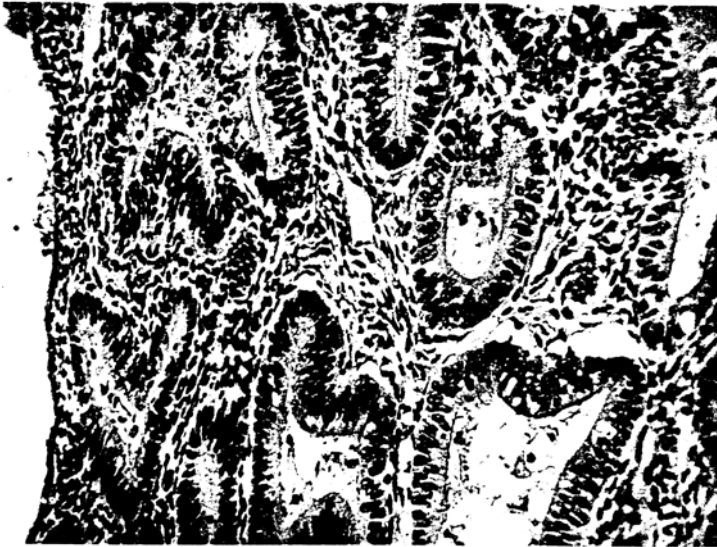


Abb. 22. Fragliche beginnende sekretorische Umwandlung. Vergr. 220mal.

Es wird wenig, aber deutlich hyperplastisches Material abradiert. Das Stroma ist sehr wechselnd dicht und zum Teil stark ödematös aufgelockert. In einzelnen Drüsenpartien stehen die Kerne nur mäßig

stark gedrängt und das Protoplasma zeigt einige Vakuolenbildungen. Hier handelt es sich um einen der Fälle, von denen man nicht mehr sagen kann als: Vielleicht haben wir den allerersten Anfang einer sekretorischen Umwandlung vor uns.

Präp. 2708/40. 47 Jahre alt. Bis zum September 1940 normale Regeln. Danach 8 Wochen Pause mit anschließender, reichlich 3 Wochen währender Dauerblutung. Keine hormonale Behandlung. Abrasio am 12. 12. 40 (Abb. 23 und 24).

Typisches Bild der Cystenbildung bei glandulärer Hyperplasie mit etwas ungleichem Stroma. Letzterer läßt eine verschieden starke deciduale Reaktion erkennen. Nur an einzelnen Stellen zeigt das Drüsenplasma Aufhellungen hinter den Kernen. Es lassen sich aber hie und da Drüsen finden, die als einwandfrei sezernierend angesprochen werden müssen. Es handelt sich also um eine beginnende spontane sekretorische Umwandlung einer glandulären Hyperplasie.

Präp. 222/40. 46 Jahre alt. Seit August 1939 Blutungsunregelmäßigkeiten. Nach 3 Wochen langer Regelpause wurde die Patientin am Ende einer 4 Wochen anhaltenden Blutung abradiert. Keine hormonale Behandlung (Abb. 25).

In einem nicht ganz gleichmäßig, mittelstark deciduell umgewandelten Stroma finden sich neben Drüsen von hyperproliferativem Charakter an mehreren Stellen solche mit deutlichen Zeichen hoher Sekretion. Verschiedentlich liegen beide Drüsentypen ohne Übergangsbilder unmittelbar nebeneinander. Das Gesamtbild läßt den Boden der gld. Hyp. noch deutlich erkennen, auch hier liegt also eine einwandfreie spontane sekretorische Umwandlung vor.

Diese Patientin wurde am 18. 5. 40 wegen weiter bestehender unregelmäßiger Blutungen erneut curettiert. Diagnose: „Glanduläre Hyperplasie. Keine Zeichen für Sekretion.“

Präp. 819/40. 41 Jahre alt. Seit einer Fehlgeburt im November 1939 unregelmäßige Blutungen. Deswegen bereits am 13. 1. 40 abradiert: „Glanduläre Hyperplasie“ (ohne sekretorische Zeichen). In den letzten 11 Tagen einer 3wöchigen Dauerblutung erhielt die Patientin insgesamt 60 mg Proluton intramuskulär und 100 mg Proluton per os. Abrasio am 23. April 1940 (Abb. 26).

Hier zeigt besonders das Stroma eine auffällige deciduelle Umwandlung, mit Entzündung und noch deutlich erkennbaren Verdichtungs-herden. Die Drüsen weisen stellenweise eine Form der Sekretion auf, die wir in der normalen Sekretionsphase als den „trockenen Typ“ bezeichnen: Es mag an dieser Stelle erwähnt werden, daß wir selbstverständlich alle schon normalerweise im Endometrium vorkommenden Spielarten der Sekretionsphase auch an den sekretorisch umgewandelten Schleimhäuten bei der gld. Hyp. wiederfinden.

Übrigens kam die Patientin im Dezember 1940 mit einem Blutungsrezidiv wieder in die Klinik. Die erneute Abrasio ergab eine gld. Hyp. ohne sekretorische Drüsen (ebenfalls nach 3 Wochen Dauerblutung!). Danach wurde eine intra-uterine Radiumeinlage vorgenommen.

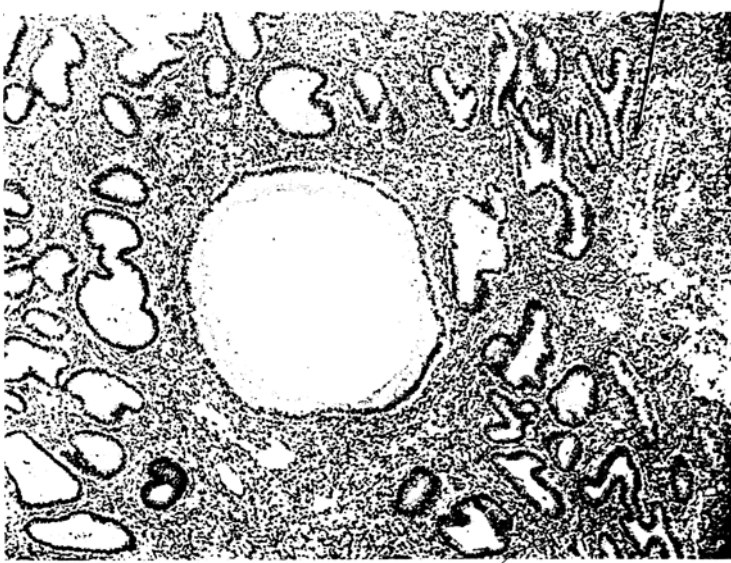


Abb. 23. Beginnende sekretorische Umwandlung. Die Übersicht zeigt das typische Bild der glandulären Hyperplasie. Vergr. 45mal.

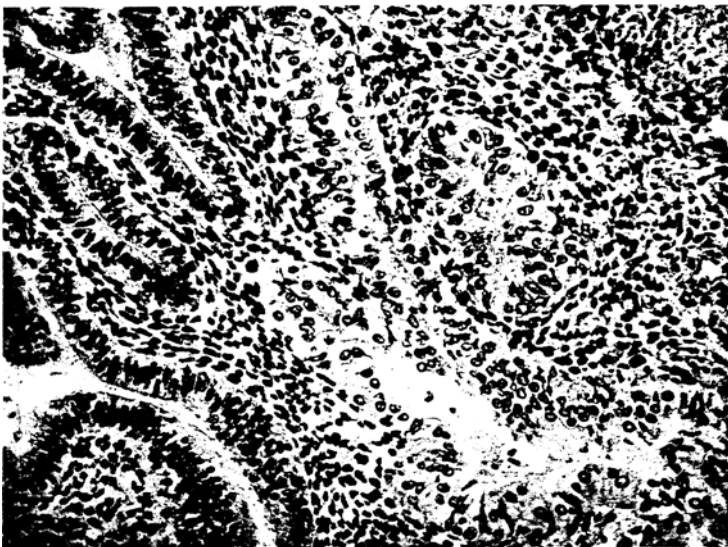


Abb. 24. Beginnende sekretorische Umwandlung. Ausschnittvergrößerung aus obenstehendem Bild (Pfeil). Vergr. 220mal.

Der Versuch, eine tabellarische Übersicht über die 16 Fälle zu geben, erwies sich als zwecklos, da sich aus einer solchen Zusammenstellung



Abb. 25. Deutliche sekretorische Umwandlung einer glandulären Hyperplaste, Vergr. 130mal.



Abb. 26. Trockener Typ der Sekretion in umgewandelter glandulärer hyperplastischer Schleimhaut. Vergr. 220mal.

keinerlei Gesetzmäßigkeiten ablesen ließen. Es waren alle Altersstufen zu finden. Die Dauer der Blutung, wegen der die Abrasio vorgenommen

wurde, schwankte zwischen 10 Tagen und 9 Wochen (abgesehen von den Fällen, die aus bestimmten Gründen im blutungsfreien Intervall abradiert wurden), daraus kann man lediglich entnehmen, daß die sekretorische Umwandlung auch dann noch stattfindet, wenn bereits Nekrosen in der hyperplastischen Schleimhaut aufgetreten sind. Die blutungsfreie Zeit vor Beginn der eben genannten Dauerblutungen betrug 10 Tage als kürzesten, und 12 Wochen als längsten Zwischenraum. Diese große Spanne läßt Spielraum für so viele Annahmen und Vermutungen, daß auch daraus keine Schlüsse gezogen werden können. Die eben gestellte Frage, nach wie langem Bestehen einer glandulären Hyperplasie eine sekretorische Umwandlung der Schleimhaut noch möglich sei, muß also vorläufig dahingehend beantwortet werden, daß es, von der *Schleimhaut* aus gesehen, eine zeitliche Begrenzung offenbar nicht gibt. Nach welcher Zeit der persistierende *Follikel* die Fähigkeit zur Bildung von Luteinzellen verliert, entzieht sich zur Zeit noch unserer Kenntnis.

5 von den 16 Patientinnen erhielten Corpus luteum-Hormon („Proluton“) medikamentös zugeführt. Bei den restlichen 11 Frauen fand die sekretorische Umwandlung ohne für uns erkennbaren äußeren Anlaß statt. Leider fehlte uns die Möglichkeit, einmal einen zur umgewandelten Schleimhaut zugehörigen Follikel im Ovar genau histologisch zu untersuchen, da es sich ja durchweg um Abrasionen handelte. Bei der Seltenheit, mit der die spontane Umwandlung einer gland. Hyp. auftritt, muß es dem Zufall überlassen bleiben, daß er uns einmal ein vollständiges Operationspräparat in die Hände spielt.

Eines war allerdings allen Präparaten gemeinsam: Die Zeichen der Sekretion wurden nicht gleichmäßig im ganzen Schnitt gefunden, sondern stets fleckförmig auf einzelne, verschieden große Bezirke begrenzt. Es muß dahingestellt bleiben, welche Ursachen im Einzelfalle dafür verantwortlich zu machen sind.

Die hier aufgezeigten funktionell-anatomischen Veränderungen des Endometriums haben für den Kliniker ein besonderes Interesse, weil er seine Therapie je nach den histologischen Forschungsergebnissen einstellt. Gerade die Frage der sekretorischen Umwandlung einer glandulären Hyperplasie ist bis heute aber noch weitgehend ungeklärt, und es wird noch vieler mühevoller anatomischer Kleinarbeit bedürfen, ehe wir hier zum Ziele kommen können.

Zusammenfassung.

An Hand von 260 Abrasionspräparaten mit glandulärer Hyperplasie des Endometriums, die im Zeitraum eines Jahres an der Leipziger Universitäts-Frauenklinik zur Beobachtung kamen, wird versucht, eine Darstellung der eng verflochtenen anatomischen, hormonalen und klinischen Zusammenhänge dieses Krankheitsbildes zu geben. Soweit, als

für den Anatomen wissenswert, werden dabei auch die ungewöhnlichen Bilder besprochen, die sich uns bei der sekretorischen Umwandlung dieser hyperproliferierten Schleimhaut im Mikroskop darbieten.

Schrifttum.

- Babes, A.*: Arch. Gynäk. **122** (1924). — *Baniecki, H.*: Virchows Arch. **299** (1937).
Kirchhoff, H.: Arch. Gynäk. **163** (1937). — Geburtsh. u. Frauenheilk. **6** (1939). —
Lax, H.: Geburtsh. u. Frauenheilk. **11** (1939). — *Masshoff, W.*: Z. Geburtsh. **122**
 (1941). — *Meyer, Robert*: Berl. klin. Wschr. **1913 I**. — Zbl. Gynäk. **29** (1929). —
 In *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histo-
 logie, Bd. VII. — *Niemeyer*: Münch. med. Wschr. **1941 I**, 88. — *Novak, J.*: Zbl.
 Gynäk. **43** (1916). — *Pallos, K. v. u. P. Treite*: Z. Geburtsh. **122** (1941). — *Runge,*
H.: Arch. Gynäk. **119** (1923). — Geburtsh. u. Frauenheilk. **10** (1940). — *Schröder,*
Robert: Arch. Gynäk. **98** (1912); **104** (1914); **104** (1915). — Zbl. Gynäk. **49** (1920). —
 In *Feit-Stöckel*, Handbuch der Gynäkologie, Bd. I/2, 1928. — Neue deutsche Klinik,
 Bd. 7. 1931. — Arch. Gynäk. **156** (1933). — Geburtsh. u. Frauenheilk. **12** (1939). —
Tietze, K.: Arch. Gynäk. **142** (1930). — Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 58. — Arch.
 Gynäk. **155** (1934). — Z. Geburtsh. **108** (1934). — *Tietze, K. u. C. Mayer*: Mschr.
 Geburtsh. **88** (1931).
-