

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. E. LETTERER).

Über das quantitative Verhalten der Gefäße bei verschiedenen Zuständen der Uterusmucosa*.

Von

WILLY MASSHOFF und LOTHAR KRAUS.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 4. März 1955.)

Die Frage nach Wesen und Ursache der normalen periodischen und der irregulären Genitalblutungen hat schon verhältnismäßig früh das Augenmerk auf die Anatomie und das Verhalten der Gefäße im Endometrium gelenkt. Erstmals haben LEOPOLD (1877) und FREUND (1904) die endometriellen Gefäße in Schnittpräparaten genauer analysiert und Gefäßabschnitte mit gewundenen Arterien und rückläufigen Bahnen beschrieben; damit wurde eine der heutigen Anschauung bereits sehr nahe kommende Feststellung getroffen. Der erste exakte histologische Nachweis von Spiral- und Knäuelbildungen der endometriellen Arterien wurde durch LAHM (1926) im Serienschnittverfahren erbracht. LAHM beschrieb ferner die dünnwandigen und zum Teil weiten venösen Gefäßgeflechte im Endometrium. Der gleiche Befund wurde fast gleichzeitig von SAITO durch Tuscheauffüllung der Endometriumgefäße erhoben; allerdings gelang dabei eine Darstellung der Spiralarterien nicht. Eine umfassende Kenntnis des Gefäßbildes und zugleich des cyclischen Verhaltens der Gefäße ist DARON (1936) zu verdanken. DARON injizierte intravital die Gefäße beim Macacusaffen, dessen Endometrium bekanntlich eine weitgehende Übereinstimmung mit der menschlichen Uterus-schleimhaut besitzt. Mit diesem Vorgehen gelang es, 2 Typen von Arterien zu unterscheiden; erstens kurze Gefäße, die aus den Arterien der Uterusmuskulatur entspringen und die innersten Schichten des Myometrium sowie die Basalis der Schleimhaut versorgen, und zweitens lange gewundene, die ganze Schleimhaut durchziehende Arterien. Nur die letztgenannten Arterien sind cyclischen Veränderungen unterworfen. Sie erfahren nach DARON während der Corpus luteum-Phase eine zunehmende Knäuelung und Schlängelung. Die Annahme einer hormonalen der Struktur der arteriellen Gefäße im Endometrium erhielt damit erstmalig eine gesicherte Grundlage.

* Herrn Prof. Dr. E. LETTERER zum 30. 6. 1955 zugleich mit den hier folgenden Arbeiten der Assistenten unseres Institutes in Dankbarkeit gewidmet.

OKKELS und ENGLE (1938) haben auf Grund ihrer Studien an der Schleimhaut des Affen die kurzen bis in die Basalis reichenden Gefäße als Radiärarterien, die langen die Schleimhaut durchziehenden als Spiralarterien bezeichnet. Die Spiralarterien geben an der Endomyometriumgrenze nur einige wenige Basalarterien genannte Äste ab; sie münden nahe der Oberfläche in Endäste, die sich in die Capillaren der oberen Schichten aufteilen. Die Venen bilden einen glandulären und interstitiellen Plexus und besitzen in der Functionalis sinusähnliche Erweiterungen, mit denen kleine parallel zu den Drüsen verlaufende Venenstämmen in Verbindung stehen. Diese Venenstämmen sind in einem gewissen Abstand von den Spiralarterien angeordnet und entleeren ihr Blut in einen großen, an der Endomyometriumgrenze gelegenen Plexus. Die weiteren Untersuchungen haben ergeben, daß die für den Affen erwiesene Gefäßarchitektur auch für die menschliche Corpusschleimhaut zutrifft (OKKELS 1952). Nach der Klärung des anatomischen Gefäßaufbaues wurde von OKKELS und HASNER (1946) der bedeutsamen Frage nachgegangen, wie sich die endometriellen Gefäße während der verschiedenen Cyclusphasen verhalten. Die diesbezüglichen Untersuchungen haben zu bemerkenswerten Ergebnissen geführt, die im Rahmen dieser Arbeit ein gewisses Interesse verdienen und deshalb kurz angeführt werden sollen.

1. *Frühe Proliferationsphase.* Die Spiralarterien erreichen die Oberfläche, sie besitzen ein kleines Kaliber und dünne Wände. Im Vergleich zur starken Stroma- und Drüsenproliferation ist das Wachstum der Arterien viel weniger ausgeprägt. Die von ihnen ausgehenden Capillaren verlaufen parallel zur Oberfläche. Ein glanduläres und interstitielles capilläres Netzwerk beginnt sich zu entwickeln. Die Venen verlaufen ebenfalls parallel zur Oberfläche und münden in senkrecht angeordnete dickwandige Venenstämmen ein, daneben bestehen dünnwandige Plexus.

2. *Späte Proliferationsphase.* Nunmehr erfolgt ein Längenwachstum der Spiralarterien, die nach ihrem Verlauf bis zur Oberfläche abbiegen und sich ein kurzes Stück parallel zur Oberfläche erstrecken. Die Zahl der Arterien bleibt konstant. Eine zahlenmäßige Zunahme von Gefäßen erfolgt nur während der Gravidität. Das Capillarbett bildet ein glanduläres Netzwerk. Die Venenstämmen beginnen deutlicher hervorzutreten.

3. *Frühe Sekretionsphase.* Die Spiralarterien wachsen weiter in die Länge, ihre Endäste sind leicht spiralig geschlängelt. In den basalwärts gelegenen Endometriumschichten setzt eine stärkere Schlängelung der Spiralarterien ein. Die Capillaren der oberflächlichen Schichten zeigen eine geringe Erweiterung, die Venen vergrößern sich zu sinusartigen Gebilden. Die großkalibrigen Venenstämmen beherrschen das Gefäßbild, während die glandulären Venenplexus zurücktreten.

4. *Späte Sekretionsphase.* Die nunmehr stark geschlängelten Spiralarterien weisen allmählich fortschreitende degenerative Veränderungen auf; ihre Wanddicke nimmt ab, an ihren Zellen machen sich deutliche Regressionen bemerkbar. Damit geht Hand in Hand eine erhöhte Permeabilität des Capillarbettes und der Venen. Die Erweiterung von Venen schreitet bis zur Bildung von Venenseen fort.

5. *Menstruation.* Die degenerativen Erscheinungen an den Gefäßwänden haben ihr Maximum erreicht. Die Capillaren und Venen sind extrem erweitert, ihre Wände

sind teilweise der Nekrose anheimgefallen. Die Spiralarterien werden während der Menstruation unterbrochen und an den Rißstellen durch Blutpfropfe verschlossen. In der Regenerationsphase setzt eine von den erhalten gebliebenen Gefäßen ausgehende Gefäßsprossung ein, der der Aufbau einer neuen Schleimhaut nachfolgt.

STRAUSS (1948) und OBER (1949) haben diese Art des Gefäßverhaltens während des Cyclus im Wesentlichen bestätigt. Auf die Bedeutung der cyclischen Veränderungen der endometriellen Gefäße für die Funktionsdiagnostik wurde besonders von BANIECKI (1937) hingewiesen und die in Bündelungen erkennbare Gefäßschlängelung als ein Funktionskriterium angesprochen. Nach MEINRENKEN (1950) entwickelt sich die Gefäßschlängelung gegen Ende der Proliferationsphase, ist in der Sekretionsphase sehr ausgesprochen vorhanden und fehlt bei der reinen glandulären Hyperplasie.

Das vorstehend umrissene Bild von der Gefäßanatomie des Endometrium wird heute allgemein anerkannt. Dagegen herrscht über die Frage nach den morphologischen und funktionellen Beziehungen zwischen Gefäßen und Blutungsmechanismus keine Übereinstimmung. Freilich handelt es sich dabei um ein viel schwierigeres Problem, vor allem wegen der kaum zu bezweifelnden Mitwirkung von hormonalen Einflüssen, deren Bedeutung allerdings sehr verschieden bewertet wird. Erschwerend kommt der Umstand hinzu, daß bei pathologischen mit Blutung einhergehenden Zuständen des Endometrium anscheinend andere Mechanismen als bei der regelhaften Menstruationsblutung in Betracht kommen.

Nach seinen anatomischen Gefäßstudien am Endometrium entwickelte DARON (1936) über den Blutungsvorgang bei der Menstruation die Vorstellung, daß durch Kontraktion der Radiärarterien vor dem Übergang in die Spiralarterien im Bereich der inneren Muskelbündel des Myometrium eine allgemeine Hemmung des Blutzuflusses erfolgt. Durch zusätzliche Spasmen der Spiralarterien soll eine Kreislaufstörung mit nachfolgender Blutung aus den Arterien und Venenseen zustande kommen. Die Basalis soll erhalten bleiben, weil sie über ein eigenes, dem Cyclus nicht unterworfenen Gefäßsystem verfügt. Diese formalgenetische Erklärung haben OKKELS und ENGLE (1938) durch eine kausalgenetische zu vervollständigen versucht. Sie stellten fest, daß an der Muscularis der Basalarterien nach Entzug von oestrogenen Hormonen keinerlei Veränderungen entstehen, während an den Spiral- und Radiärarterien eine hochgradige Degeneration an den fibroelastischen Elementen auftritt. Wie wirksam in der Tat das endometrielle Gefäßsystem auf hormonale Impulse anzusprechen in der Lage ist, hat MARKEE (1929, 1936, 1940) mit seinen bekannten Implantationsversuchen gezeigt. In die vordere Augenkammer von Affen implantierte Endometriumstückchen erfahren die gleichen cyclischen Veränderungen wie die im Uterus belassene Schleimhaut. Dabei machte MARKEE die bemerkenswerte Feststellung,

daß die Spiralarterien eine nervöse Einflüsse weit übersteigende Sensibilität gegenüber Schwankungen des Sexualhormonspiegels besitzen. Diese Sensibilität ist gekennzeichnet durch das „blush and blanch phenomenon“, einem Erröten und Erblassen der Schleimhaut mit nachfolgendem völligem Abblassen vor Beginn der Blutung zu dem Zeitpunkt, in dem der Hormonspiegel unter einen kritischen Wert sinkt. Die cyclischen Veränderungen am Endometrium laufen also auch außerhalb des Uterus ebenso wie in situ ab, was unbedingt im Sinne einer hormonalen Abhängigkeit sprechen muß. Nach BARTELMIZ (1931), REYNOLDS (1947), KAISER (1947) und HINTZSCHE (1949) setzen als Folge des fallenden Hormonspiegels vor der Menstruation allgemeine, nicht nur die Größe betreffende Rückbildungserscheinungen am Endometrium ein, wie Kernzerfall und vor allem die durch Flüssigkeitsverlust hervorgerufene prämenstruelle Schrumpfung der Schleimhaut. Wie wichtig die hormonalen Impulse für die Blutungsvorgänge sind, wird offenbar, wenn man den Follikelhormon- und Progesteronspiegel protrahiert abfallen läßt; es erfolgt unter diesen Umständen eine Rückbildung der Uterusschleimhaut bis zum Ruhestadium, ohne daß eine Blutung sich einstellt (MARKEE 1940).

Nach den heutigen Anschauungen kommen für den Mechanismus der Menstruationsblutung im wesentlichen 2 Faktoren in Betracht. Erstens ist in der funktionell transformierten Schleimhaut ein differenziertes Gefäßsystem entstanden, das die Bedürfnisse der Schleimhaut zu übersteigen scheint, und zweitens besitzt dieses Gefäßsystem eine hohe Empfindlichkeit gegenüber schnell einsetzenden Änderungen des Hormonspiegels [s. hierzu Arbeit von FEKETE und FARKAS (1953)]. Allgemein wird heute die Blutung aus dem Endometrium als eine arterielle betrachtet, obwohl im einzelnen noch kein völlig klares Bild über die entscheidenden Vorgänge an den Gefäßen besteht. Nach MARKEE (1940) sollen die zunehmenden Verschlingungen der Spiralarterien in der abschwellenden prämenstruellen Schleimhaut zur Stase mit nachfolgender Entwicklung von Nekrobiosen führen. MARKEE meint, daß 80% der Blutungen von den Spiralarterien ihren Ausgang nehmen. Dagegen nimmt DARON (1936) an, daß die Kontraktion von Spiral- und Radiärarterien das primäre Ereignis für die gestörte Kreislaufregulation darstellt. Die von SCHLEGEL (1945) vertretene Auffassung, nach der durch zunehmende arteriovenöse Anastomosen der Moment erreicht werden soll, in dem das Capillarbett nicht mehr durchströmt wird und auf diese Weise eine Nekrobiose entsteht, lehnt OBER (1949) ab, da nach seiner Ansicht die in die Venenseen mündenden Gefäße, die SCHLEGEL als Arteriolen anspricht, mit Bestimmtheit zu- und abführende Venen sind. Als fraglich und ungeklärt betrachtet OBER den Blutungsmechanismus bei der cystisch-glandulären Hyperplasie.

Eigene Untersuchungen.

Nach dem einleitend Gesagten kann es nicht mehr zweifelhaft sein, daß das Gefäßsystem bei der funktionellen Ausbildung des Endometrium eine besondere Umwandlung erfährt. Zur weiteren Klärung des Gefäßproblems der Uterusschleimhaut hielten wir es für notwendig, die bisher bevorzugt betriebene qualitative Analyse durch eine quantitative zu ergänzen. Zu diesem Zweck wurde eine Gefäßmessung bei verschiedenen morphologisch und funktionell eindeutig charakterisierten Schleimhauttypen vorgenommen, und zwar an Endometrien aus der Proliferations- (8.—11. Cyclustag) und aus der Sekretionsphase (18.—22. Cyclustag) sowie bei der cystisch-glandulären Hyperplasie als Prototyp einer pathologisch proliferierenden Schleimhaut. Die vergleichende Untersuchung kann aber nur dann einen Sinn haben, wenn die Zahl der Gefäße bzw. die von ihnen eingenommenen Flächen oder das daraus berechnete Volumen zu den entsprechenden Größen des drüsigen Anteiles und des zellig-faserigen Stroma in Beziehung gesetzt werden, weshalb auch die Vermessungen und Berechnungen sich auf die beiden letztgenannten Endometriumbestandteile zu erstrecken hatten. Auf diese Weise glaubten wir einigermaßen exakte Unterlagen gewinnen zu können für die Frage, ob — wie man von vornherein eigentlich erwarten würde — die Gefäße in einer normal und krankhaft proliferierenden Schleimhaut sich gleichsinnig verhalten, und ob tatsächlich in der sezernierenden ein auch in quantitativer Hinsicht abweichendes Gefäßsystem existiert.

Methodisches.

Die Untersuchungen wurden an ungewaschenen und in verdünntem Alkohol fixierten Curetten nach Paraffineinbettung vorgenommen. Für die grobe Orientierung wurden gewöhnliche H.-E.-Schnitte verwendet, für die planimetrische Auswertung jedoch Schnitte mit Faserfärbungen benutzt, wobei sich für die Beurteilung gerade der feineren Gefäße besonders die Silberimprägnierung nach der Methode von LENDRUM bewährte. Bei der aus leicht einzusehenden Gründen nicht scharf durchführbaren und bis zu einem gewissen Grade willkürlichen Trennung der arteriellen und venösen Capillaren gingen wir so vor, daß die dem venösen Teil angehörenden sinusartigen Capillarabschnitte und ihre im Silberpräparat sich ergebenden Wandstrukturen als Kriterien für die Klassifizierung der venösen Anteile genommen und Capillaren mit davon abweichenden Wandstrukturen als arterielle Teile der Endstrombahn bewertet wurden.

Bei mittelstarker Vergrößerung wurden Schleimhautausschnitte an einem kleinen Projektionsschirm auf ein Zeichenpapier von konstantem Gewicht und gleicher Dicke (Schoellershammer Zeichenpapier, rauh, Nr. 306, 200 g/qm) aufgezeichnet, und zwar Arterien, Venen und Drüsen. Die auf diese Weise erhaltenen Zeichnungen wurden genau ausgeschnitten

und unter gleichbleibenden Bedingungen gewogen. Die aus einer Flächeneinheit errechneten und für das Stroma leicht zu ergänzenden Werte drücken lediglich den prozentualen Anteil von Gefäßen und Drüsen aus und bilden kein Maß für die absoluten Mengenverhältnisse. Das Volumen wurde nach einer bestimmten Formel errechnet (s. unten).

Um Klarheit darüber zu erhalten, wieviel Messungen an einer Schleimhaut durchgeführt werden müssen, um die einzelnen Anteile derselben mit wünschenswerter Genauigkeit quantitativ bestimmen zu können, wurden 20 verschiedene Felder einer Curette ausgemessen. Die gewonnenen Meßwerte wurden wahllos kombiniert und der Durchschnitt wurde aus 2, 3, 4 usw. Werten ermittelt. Es ergab sich dabei, daß das arithmetische Mittel aus 6 verschiedenen Einzelmessungen zu einem Resultat führt, das durch die Kombination von Ergebnissen aus mehr als 6 Messungen nicht mehr verbessert werden kann. Daraus durfte geschlossen werden, daß bei dem gewählten Vorgehen mit 6 verschiedenen Messungen eine zuverlässige Auswertung einer Schleimhaut gewährleistet ist.

Ergebnisse der planimetrischen Messungen.

Die nachfolgend für jeden Schleimhauttyp angegebenen Zahlen sind Durchschnittswerte für den prozentualen Flächenanteil von Arterien, Venen, Drüsen und Stroma bei 15 bzw. 20 ausgemessenen Curetten (Gesamtdurchschnitt). Ihnen liegt also die Summe aller Messungen

Tabelle 1.

	Gesamtdurchschnitt	Kleinsten und größten Einzeldurchschnitt
	%	%
1. Proliferierendes Endometrium (8.—11. Tag des Cyclus) (15 Curetten)		
Arterien	1,0 ($\pm 0,3$)	0,9 und 1,2
Venen	3,3 ($\pm 0,6$)	2,9 und 3,6
Gefäße insgesamt	4,3	
Drüsen	17,0	15,6 und 19,7
Stroma	78,7	76,5 und 80,8
2. Sezernierendes Endometrium (18.—22. Tag des Cyclus) (15 Curetten)		
Arterien	1,5 ($\pm 0,5$)	1,3 und 1,8
Venen	4,3 ($\pm 0,4$)	4,1 und 4,7
Gefäße insgesamt	5,8	
Drüsen	31,7	30,1 und 35,6
Stroma	62,5	59,4 und 64,1
3. Endometrium mit cystisch-glandulärer Hyperplasie (20 Curetten)		
Arterien	1,0 ($\pm 0,4$)	0,8 und 1,2
Venen	4,1 ($\pm 0,8$)	3,6 und 5,2
Gefäße insgesamt	5,1	
Drüsen	28,6	21,5 und 44,2
Stroma	66,3	37,5 und 74,0

sämtlicher Schleimhäute einer Gruppe zugrunde. Um ein Bild von der Streubreite der aus den einzelnen Curetten errechneten, auf 6 verschiedene Messungen basierenden Durchschnittszahlen zu vermitteln, sind zum Vergleich für die entsprechenden Schleimhautanteile jeweils die größten und kleinsten Durchschnittszahlen angegeben, die bei den einer Gruppe jeweilig zugeordneten Schleimhäuten festgestellt wurden (Einzeldurchschnitt). Die in Klammern gesetzten Zahlen sind die 3 Sigawerte für die Gefäße (s. Tabelle 1).

In der Abb. 1 sind die prozentualen Flächenanteile von Arterien und Venen graphisch für die untersuchten 3 Schleimhautgruppen dargestellt und die 3 Sigawerte eingetragen. Die Kolumnen entsprechen jeweilig dem gesamten Gefäßanteil, die schraffierten Felder den Arterien.

Von anderen Fragestellungen ausgehend haben SIEGERT und FUHRMANN (1954) mit dem Integrationstisch Ausmessungen an Endometrien durchgeführt und die bei der Planimetrie möglichen Fehlerquellen eingehender geprüft. Es hat sich gezeigt, daß in Curetten annähernd gleiche Werte erhalten werden, gleich ob Schleimhautstückchen mit längs- oder querschnittenen Drüsen gemessen werden. Auch die an Curetten und am genau senkrecht geschnittenen Endometrium des vorsichtig exstirpierten Uterus gewonnenen Ergebnisse differieren nicht nennenswert.

In der folgenden Tabelle 2 werden die Meßergebnisse von FUHRMANN und SIEGERT den eigenen gegenübergestellt.

Tabelle 2.

	Stroma mit Gefäßen		Drüsen	
	FUHRMANN und SIEGERT %	Eigene %	FUHRMANN und SIEGERT %	Eigene %
Proliferationsphase	83,2	83,0	16,8	17,0
Sekretionsphase . .	67,0	68,3	33,0	31,7
Cystisch-glanduläre Hyperplasie . .	73,0	71,4	27,0	28,6

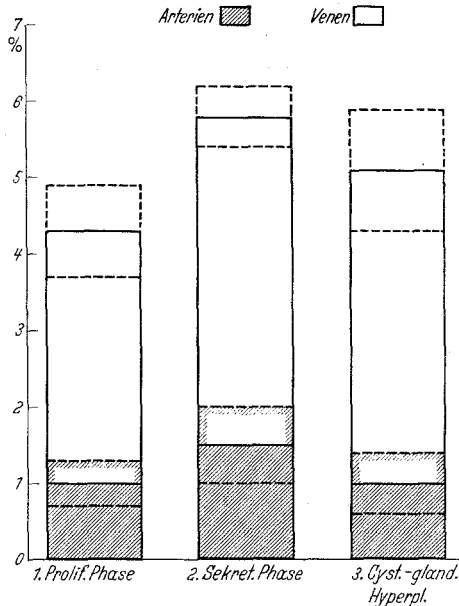


Abb. 1. Graphische Darstellung der prozentualen Flächenanteile von Arterien und Venen.

Die Übereinstimmung ist geradezu verblüffend und beweist eindrucksvoll, daß die beiden verschiedenen planimetrischen Meßmethoden einander gleichwertig sind.

Aus den mit Hilfe der Flächenausmessung gewonnenen Verhältniszahlen geht für die hier in erster Linie interessierenden Gefäße hervor, daß die Schleimhaut der Sekretionsphase im Vergleich zum normal und krankhaft proliferierenden Endometrium einen Gefäßgehalt besitzt, der außerhalb des Rahmens liegt und auf eine Sonderstellung der sekretorisch sich umwandelnden Schleimhaut hinzuweisen scheint.

Die bei den einzelnen normal cyclierten Schleimhäuten gefundenen Einzeldurchschnittszahlen liegen in einem verhältnismäßig engen Streubereich, der viel kleiner ist als zu erwarten gewesen wäre. Diese Feststellung ist offenbar ein Hinweis auf den geordneten und in quantitativer Beziehung relativ konstanten Aufbau des regelhaft funktionierenden Endometrium und erscheint um so bemerkenswerter, als nicht alle Ausmessungen an Schleimhautstückchen gleicher Schnittrichtung durchgeführt werden konnten. Dagegen sind, was nicht weiter erstaunen läßt, bei der cystisch-glandulären Hyperplasie die Schwankungen für die einzelnen Anteile recht erheblich.

Volumenberechnung.

Die Volumenwerte für die jeweiligen Schleimhautanteile würden aus naheliegenden Gründen einen viel zuverlässigeren und zu Vergleichen geeigneteren Einblick in den Aufbau und in die quantitative Zusammensetzung der Schleimhaut gewähren als die aus der Flächenberechnung gewonnenen Verhältniszahlen, da diese die sehr unterschiedliche Dicke der für die Analyse ausgewählten Schleimhauttypen nicht berücksichtigen. Es wurde deshalb versucht, die einzelnen endometriellen Bestandteile volumenmäßig auf der Grundlage des Gesamtvolumens der Schleimhaut zu bestimmen.

Ausgehend von der Vorstellung, daß die Uterusinnenwand eine gleichbleibende Fläche darstellt und das Endometrium nur durch sein Wachstum in die Höhe an Masse zunimmt, ergibt sich der prozentuale Anteil eines Endometriumbestandteiles am Gesamtvolumen der Schleimhaut aus seinem prozentualen Anteil an der Fläche, multipliziert mit der Schleimhautdicke.

Bei dieser Berechnung sind allerdings die in verschiedenen Ebenen liegenden Schnittflächen in der Curette unberücksichtigt gelassen. Eine ins Gewicht fallende Fehlerquelle entsteht dadurch nicht, wie sich in Vergleichsberechnungen gezeigt hat. Auch FUHRMANN und SIEGERT glauben, mit diesem Vorgehen keinen nennenswerten Fehler in Kauf nehmen zu müssen.

Für die Bestimmung der Schleimhauthöhe haben wir eigene Messungen vorgenommen und uns auf die Angaben von MARTIUS, RAUBER-KOPSCH, HINTZSCHE und SCHRÖDER sowie auf die Messungen von FUHRMANN und SIEGERT gestützt. Als Mittelwerte für die Schleimhauthöhe können nach übereinstimmenden Angaben, die mit unseren eigenen Untersuchungen gut in Einklang stehen, folgende Zahlen angenommen werden:

Proliferationsphase (8.—10. Cyclustag) . . .	2,5 mm
Sekretionsphase (20.—24. Cyclustag) . . .	5,0 mm
Cystisch-glanduläre Hyperplasie	10,0 mm

Im Vergleich zum proliferierenden Endometrium verdoppelt sich also das Volumen der Schleimhaut aus der Sekretionsphase, während es bei der cystisch-glandulären Hyperplasie auf das 4fache ansteigt. Bezogen auf die Proliferationsphase betragen danach die in Prozent ausgedrückten Volumenanteile der verschiedenen Bestandteile bei den einzelnen Schleimhauttypen:

	Proliferationsphase (Vol.-%)	Sekretionsphase (Vol.-%)	Cystisch-glanduläre Hyperplasie (Vol.-%)
Arterien	1,0	3,0	4,0
Venen	3,3	8,6	16,4
Gefäße insgesamt	4,3	11,6	20,4
Drüsen	17,0 } Verhältnis	63,4 } Verhältnis	114,4 } Verhältnis
Stroma	78,7 } 1:4,63	125,0 } 1:1,97	265,2 } 1:2,31

Besprechung.

Die bekannte tiefgreifende, auf der Funktionsumwandlung beruhende Umgestaltung der Proliferations- in die Sekretionsschleimhaut kommt bei den Vermessungen und Berechnungen klar zum Ausdruck und die quantitative Analyse läßt außerdem erkennen, in welchem Maße sich dabei die einzelnen Anteile der Schleimhaut verschieben. Hieraus und aus dem Vergleich zwischen der normal und einer pathologisch funktionierenden Schleimhaut ergeben sich interessante Einblicke in die Verhaltensweisen des Endometrium.

Das Verhältnis Drüsen zu Stroma verschiebt sich von 1:4,6 in der Proliferations- zu 1:2 in der Sekretionsphase. Die beachtliche, auf Kosten des Stroma erfolgende Vermehrung des Drüsenvolumens, die dieser Verschiebung zugrunde liegt, ist ein weiterer Wachstumseffekt nach der Proliferation. Zwischen dem 10. und 20. Tag des Cyclus ist das Volumen der Drüsen bei einer Verdoppelung des Gesamtvolumens der Schleimhaut um das 4fache vermehrt, dasjenige des Stroma um das 1,6fache. Ein ähnliches Verhalten dürfte wahrscheinlich auch zutreffen für einen Vergleich von Schleimhäuten aus dem Intervall und vom Ende der Sekretionsphase. Ob der Drüsenvermehrung ein reines Volumenwachstum der sich differenzierenden und zur Sekretion anschickenden

Epithelien zugrunde liegt, was überwiegend angenommen wird, oder ob nicht nach Beendigung der Proliferationsphase noch ein numerisches Wachstum des Drüsenepithels statthat, läßt sich nicht entscheiden. Die letztgenannte Möglichkeit erscheint uns nach den Meßergebnissen nicht ganz ausgeschlossen. Hierfür könnten auch die nach dem Intervall gelegentlich noch nachweisbaren, allerdings seltenen Mitosen in den Drüsenepithelien sprechen. Die Stromazunahme kann indessen auf einem reinen Volumenwachstum beruhen.

Bei der cystisch-glandulären Hyperplasie, einer infolge anhaltender Oestrogenwirkung überschließend proliferierenden Schleimhaut, ist das Volumen 4mal größer als bei einem Endometrium am 10.Tag des Cyclus. Das Volumen der Drüsen hat sich dabei um das 6,7fache, dasjenige des Stroma um das 3,4fache vermehrt. Die Drüsen verhalten sich zum Stroma wie 1:2,31. Diese hier vorgenommene Gegenüberstellung gibt kein ganz klares, der Wirklichkeit entsprechendes Bild. Wenn eine quantitative Auswertung einer cystisch-glandulären Hyperplasie mit einer normalen Proliferationsschleimhaut verglichen werden soll, dann müßte hierzu die Intervallschleimhaut als Grundlage dienen. Diese besitzt annehmbar ein größeres Drüsenvolumen und kleineres Drüsen-Stromaverhältnis als die Proliferationsschleimhaut vom 10. Cyclustag und kommt damit wahrscheinlich den Gegebenheiten bei der cystisch-glandulären Hyperplasie viel näher, wie man es eigentlich unter Berücksichtigung kausaler Gesichtspunkte auch erwarten würde. Bei dieser Überlegung ist ein weiterer, wahrscheinlich nicht ganz unwesentlicher Faktor noch nicht einmal in Rechnung gestellt. Die Relation Drüsen-Stroma bei der cystisch-glandulären Hyperplasie erfaßt auch die für diesen Schleimhauttyp charakteristischen großen Drüsenräume. Um ein ungefähres Bild zu erhalten, in welchem Umfange dies der Fall ist, wurden eigene Messungen durchgeführt. Von der Gesamtfläche der Drüsen in der cystisch-glandulären Hyperplasie fallen in Übereinstimmung mit den Messungen von FUHRMANN und SIEGERT 45% auf das Drüsenepithel und 55% auf das Drüsenlumen. Bei der vergleichsweise ausgemessenen sezernierenden Schleimhaut (20.—22. Tag des Cyclus) nehmen die Epithelien rund $\frac{3}{5}$ (59%) und die Lichtungen rund $\frac{2}{5}$ (41%) der Drüsenfläche ein. Auch diese Zahlen entsprechen den Messungen von SIEGERT und FUHRMANN. Die großen Drüsenräume stellen demnach sicher einen Faktor dar, der die Drüsen-Stromarelation der cystisch-glandulären Hyperplasie beeinflußt und der bei einem Vergleich mit der entsprechenden Relation bei einer normal proliferierenden Schleimhaut berücksichtigt werden muß.

Die bei unseren Untersuchungen in erster Linie interessierende Frage, ob das morphologisch sich besonders verhaltende und von dem der Proliferationsphase sich deutlich unterscheidende Gefäßsystem der Sekretionsschleimhaut auch in quantitativer Hinsicht eine Sonderstellung

einnimmt, glauben wir bejahen zu können. Das Endometrium vom Ende der 3. Cycluswoche hat, verglichen mit der Proliferationsschleimhaut (8.—11. Tag), bei verdoppeltem Gesamtvolumen eine Vermehrung der Arterien auf das 3fache, der Venen auf das 2,6fache aufzuweisen.

Die Gefäßausbildung geht danach nicht der Vermehrung der übrigen Schleimhautanteile parallel, was eigentlich der Fall sein sollte, wenn das Gefäßsystem nur die dem Gewebsvolumen entsprechende nutritive Funktion zu gewährleisten hätte. Der über die Verdoppelung hinausgehende Gefäßgehalt scheint ein besonderes Merkmal des sezernierenden Endometrium zu sein, er richtet sich offensichtlich nicht nach der aktuellen Schleimhautmenge, sondern nach der Fähigkeit und dem biologischen Ziel des funktionierenden Endometrium, Grundlage für die Aufnahme und Ansiedlung eines befruchteten Eies zu sein.

Daß in der Sekretionsschleimhaut, bezogen auf ihr Gesamtvolumen, tatsächlich ein unproportioniert aufgebautes Gefäßsystem vorliegt, geben besonders deutlich die Verhältnisse in der cystisch-glandulären Hyperplasie zu erkennen. Dem gegenüber der Proliferationsphase 4fach vergrößerten Volumen liegt auch eine 4fache Volumenzunahme der Arterien zugrunde. Die der Schleimhautvermehrung proportionale Arterienzunahme stützt die Annahme, daß die Gefäße bei den nur proliferierenden Schleimhäuten über die Ernährungsfunktion hinaus keine weiteren Aufgaben zu erfüllen haben. Daß das Venenvolumen die proportionale Beziehung nicht aufweist, steht dieser Annahme nicht entgegen. Das unverhältnismäßig große Venenvolumen erklärt sich aus der Tatsache, daß die abradierten Endometrien mit einer cystisch-glandulären Hyperplasie so gut wie regelmäßig von Kreislaufstörungen befallen sind und mehr oder weniger seeartigerweiterte und mit Thromben erfüllte Capillaren in den oberflächlichen Schichten besitzen. Diese Zirkulationsstörung wird als das morphologische Äquivalent, vielfach auch als Ursache der charakteristischen Blutungsstörung gewertet.

Die aus den vergleichenden Ausmessungen sich ergebende Feststellung der unproportionierten Gefäßausbildung vervollständigt das eingangs umrissene Bild von der besonderen Entwicklung und Struktur des Gefäßsystems der sezernierenden Schleimhaut auch in quantitativer Hinsicht. Es kann wohl kein Zweifel daran bestehen, daß die der Sekretionsschleimhaut eigene Ausgestaltung der Gefäße, vor allem ihre charakteristische, vielleicht sogar spezifische Differenzierung eine hormonale Grundlage hat. Die dabei interessierende Frage, ob durch das Gelbkörperhormon nur eine volumenmäßige Vermehrung bewirkt wird, oder ob es auch zur Neubildung von Gefäßen kommt, ist nicht sicher zu beantworten. Manches spricht doch dafür, daß letzteres der Fall oder mindestens möglich ist. Es ist schwer vorstellbar, daß die Vermehrung gerade im Gebiet der terminalen Strombahn etwa nur ein Streckungs-

wachstum ist, das ohne Zellvermehrung vor sich geht. Es wird damit der schon beim Wachstum der Stroma- und Drüsenzellen angeschnittene Punkt berührt, dessen Klärung wegen der allgemeinen Wichtigkeit wünschenswert wäre.

Die periodische Blutung und Abstoßung des normal cyclierten Endometrium bedeuten den Zusammenbruch einer hoch spezialisierten, nicht ihrer Bestimmung zugeführten Schleimhaut, wobei kausal eine bestimmte hormonale Konstellation und formal eine spezielle Angioarchitektonik eine entscheidende Rolle spielen. Für die irreguläre Blutung ist ein derartiger Bedingungskomplex nicht gegeben, weshalb ihr Mechanismus auch ein anderer sein muß. Die bekannte und allgemein als gültig anerkannte Regel, daß die krankhaften Vorgänge ihr Vorbild im Physiologischen haben, trifft hier augenscheinlich nicht zu.

Über das Zustandekommen der Blutung bei der cystisch-glandulären Hyperplasie besteht noch keine Klarheit, und auch diese Untersuchungen geben keine sicher verwertbaren Hinweise. Die Thromben in den superfiziellen Capillaren und Blutungen, sowie die damit zusammenhängenden unterschiedlich großen und umschriebenen Untergangs- und Abstoßungsvorgänge sind ein sehr häufiger Befund, der ohne weiteres als morphologische Grundlage der Blutung angesehen werden kann. Aber die genannten Kreislaufstörungen brauchen deshalb nicht die alleinige Blutungsursache zu sein, da es auch Blutungen ohne sie gibt. In dieser Hinsicht liegen die Dinge anscheinend ähnlich wie bei einer Reihe anderer abwegig funktionierender Schleimhäute, bei denen das Fehlen krankhafter morphologischer Befunde am Gefäßsystem eine Blutung per diapedesin als das Wahrscheinlichste annehmen läßt. Es soll damit die Bedeutung der in einer cystisch-glandulären Hyperplasie morphologisch sich manifestierenden Zirkulationsstörungen für die irreguläre Blutung nicht bestritten werden. Daß diese aber die Blutungsursache schlechthin sind, erscheint zweifelhaft; sehr wahrscheinlich handelt es sich nur um eine zusätzliche Blutungsquelle, die ihrer Häufigkeit, ja fast Regelmäßigkeit wegen offenbar für entscheidend gehalten wird. Mit dieser Deutung lassen sich auch die vorherrschende Auffassung von der mechanischen Bedingtheit der genannten Kreislaufstörungen (SCHRÖDER, R. MEYER, BANIECKI u. a.) und die dagegen vorgebrachten Einwände (TERASAKI, MASSHOFF) am ehesten überbrücken.

Das proportioniert aufgebaute Gefäßsystem in der cystisch-glandulären Hyperplasie und ebenso wahrscheinlich auch in anderen dysregulierten Schleimhäuten gibt keine Erklärung für des Zustandekommen der irregulären Blutung; manches spricht dafür, daß diesen Blutungen formal eine Diapedese zugrunde liegt, deren Ursachen nicht in der Schleimhaut selbst zu suchen sind, sondern Folge einer noch unklaren Störung im hormonalen Zusammenspiel sind.

Zusammenfassung.

Mit Hilfe der Planimetrie werden die Gefäßflächen in normalen proliferierenden und sezernierenden Gebärmutter Schleimhäuten und in Endometrien mit einer cystisch-glandulären Hyperplasie festgestellt und nach der Volumenberechnung verglichen.

Bezogen auf die Proliferationsphase baut die sezernierende Schleimhaut im Gegensatz zu der cystisch-glandulären Hyperplasie ein Gefäßsystem auf, dessen Volumen die Volumenzunahme der übrigen Schleimhautanteile eindeutig übersteigt.

Die unproportionierte Zunahme und die übrigen morphologisch erwiesenen Eigentümlichkeiten sowie die ausgesprochene hormonale Empfindlichkeit der Gefäße kennzeichnen die besondere funktionelle Stellung des Gefäßsystems im sezernierenden Endometrium.

Zur Frage des Mechanismus der menstruellen und der irregulären Blutung wird am Beispiel der cystisch-glandulären Hyperplasie Stellung genommen.

Literatur.

- BANIECKI, H.: Die Frage der Funktion im Schleimhautbild des Uterus. Virchows Arch. **299**, 376 (1937). — BARTELMER, W. G.: The Human Uterine Mucous Membrane during Menstruation. Amer. J. Obstetr. **21**, 623 (1931). — DARON, G. H.: The Arteriell Pattern of the Tunica Mucosa of the Uterus in Macacus Rhesus. Amer. J. Anat. **1936**, 349. — The Veins of the Endometrium in Macacus Rhesus. Anat. Rec. Suppl. **67**, 13 (1937). — FEKETE, A., u. K. FARKAS: Über Entstehung und Aufhören der Menstruationsblutung. Z. Geburtsh. **139**, 329 (1953). — FREUND, R.: Zur Lehre von den Blutgefäßen der normalen und kranken Gebärmutter. Jena 1904. — FUHRMANN, K. u. A. SIEGERT: Planimetrische Gewebsanalyse des Endometriums mit dem Integrationstisch „Leitz“. Arch. Gynäk. **184**, 337 (1954). — HASNER, H.: The Vascular Cycle of the Human Endometrium. 1946. Zit. nach OKKELS. — HINTZSCHE, E.: Anatomie des weiblichen Genitalapparates und seiner Nachbarorgane. In Lehrbuch der Gynäkologie von GÜGGISBERG. Basel: S. Karger 1947. — Über regressive Veränderungen der prämenstruellen Uterusschleimhaut. Schweiz. med. Wschr. **1949**, 483. — KAISER, J.: Absence of Coiled Arterioles in the Endometrium of Menstruating New World Monkeys. Anat. Rec. **99**, 353 (1947). — Newer Concepts of Menstruation. Amer. J. Obstetr. **56**, 1037 (1948). — LAHM, N.: Zur Morphologie und Biologie des Menstruationsvorganges in der Uterusschleimhaut. Zbl. Gynäk. **50**, 2699 (1926). — LEOPOLD, G.: Studien über die Uterusschleimhaut während Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett. Arch. Gynäk. **11**, 110 (1877). — MARKEE, B. S.: Rhythmic Variations in the Vascularity of the Uterus of the Guinea Pig during the Estrous Cycle. Amer. J. Obstetr. **17**, 205 (1929). — Uterine Bleeding in Spinal Monkeys. Anat. Rec. **6**, 229 (1936). — Menstruation in intraocular Endometrial Transplants in the Rhesus Monkey. Contrib. to Embryol. **2**, 219 (1940). — MARTIUS, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme, 1952. — MASSTOFF, W.: Morphologische Beiträge zur Kenntnis der zyst.-gland. Hyperplasie des Endometrium und ihre funktionelle Bedeutung. Z. Geburtsh. **122**, 15 (1941). — MEINREKEN, H.: Über die Bedeutung der zyklischen Veränderungen der Endometriumgefäße in der funktionellen Diagnostik des Endometrium. Zbl. Gynäk. **72**, 1505 (1950). — MEYER, R.: Die pathologische Anatomie

der Gebärmutter. In Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. VII/1, Berlin: Springer 1930. — OBER, K. G.: Die cyclischen Veränderungen der Endometriumgefäße. Geburtsh. u. Frauenheilk. **10**, 737 (1949). — ØKKELS, H.: The Histopathology of the Human Endometrium. Aus: Menstruation and its Disorders by ENGLE. Springfield, Ill. (USA.): Thomas 1952. — ØKKELS, H., and E. T. ENGLE: Studies on the Finer Structure of the Uterine Blood Vessels of the Macacus Monkey. Acta path. scand. (Københ.) **15**, 150 (1938). — RAUBER-KOPSCHE: Lehrbuch der Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — REYNOLDS, S. R. M.: The Physiologic Basis of Menstruation. J. Amer. med. Assoc. **135**, 552 (1937). — SCHLEGEL, J. U.: Arteriovenous Anastomoses in the Endometrium in Man. Acta anat. (Basel) **1**, 284 (1945/46). — SCHRÖDER, R.: Der mensuelle Genitaleyclus des Weibes und seine Störungen. In Handbuch Gynäkologie (VEIT-STÖCKEL), Bd. I/2. München: J. F. Bergmann 1928. — STRAUSS, F.: Zum Problem der Gefäßversorgung des Endometriums. Schweiz. med. Wschr. **1949**, 483. — TERASAKI, O.: Beiträge zur Frage der Metrorrhagien. Beitr. path. Anat. **79**, 819 (1928).

Prof. Dr. WILLY MASSHOFF,
Pathologisches Institut der Universität Tübingen.
