

Strukturwandlungen der Adenomyosis uteri und der Endometriosis externa unter dem Einfluß zugeführter Hormone*

G. Dallenbach-Hellweg und C. Grumbrecht

Frauenklinik der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. med. P. Stoll)

Morphologische Abteilung (Leiterin: Prof. Dr. med. G. Dallenbach-Hellweg)

Eingegangen am 27. Februar 1975

On the Structural Changes Induced in Adenomyosis Uteri and Endometriosis Externa by Hormonal Therapy

Summary. This study was undertaken to determine whether the hormonal sensitivity of the endometrium might be a measure of the effectiveness of hormonal therapy for adenomyosis and endometriosis. Accordingly, the effects of endogenous and exogenous hormones on the endometrium, adenomyosis, and endometriosis were correlated. The results revealed that, depending on where the ectopic endometrial tissue was located and on the type (duration and intensity) of hormonal treatment, the functional response of the endometriosis varied from that of the endometrium. The variations, however, can be predicted. The response of adenomyosis to hormonal stimulation was most like that of the endometrium. Endometriosis of the ovary often revealed an excessive response to stimulation, especially after gestagens. The other types of extrauterine foci of endometriosis, however, reacted only weakly to hormonal therapy. Important prognostic consequence for therapy can be drawn from the results.

Key words: Endometriosis — Adenomyosis — Endometrial function — Correlation.

Zusammenfassung. Die Hormontherapie der Adenomyose und Endometriose läßt die Beurteilungsmöglichkeit des Heilungserfolges bzw. der Heilungschancen aus dem Funktionszustand des Corpusendometrium wünschenswert erscheinen. Bei systematischer korrelierender Untersuchung von Endometrium, Adenomyose und/oder Endometriose unter dem Einfluß endogener und exogener hormoneller Stimulation ergaben sich je nach Lokalisation des ektopischen Endometrium und nach Art des hormonellen Stimulus in Zeitpunkt und Ausmaß unterschiedliche Abweichungen vom Funktionszustand des Corpusendometrium. Diese lassen sich jedoch mit genügender Sicherheit jeweils voraussagen. Die hormonelle Stimulierung der Adenomyose war der des Corpusendometrium am ähnlichsten, die Endometriose des Ovars zeigte oft, insbesondere unter Gestagenreizen, eine überschießende Stimulation, während die übrigen extrauterinen Endometriosherde nur sehr schwach auf hormonelle Reize reagierten. Aus den Ergebnissen lassen sich für die Therapie wichtige prognostische Konsequenzen ableiten.

Neben der operativen hat die hormonelle Therapie der Endometriose ihr individuelles Anwendungsgebiet behauptet. Dabei ging man von der Überlegung aus, daß ektopisches Endometrium in gleicher oder ähnlicher Weise auch auf exogene hormonelle Reize reagieren müsse wie das intrauterine Corpusendometrium. In den letzten 30 Jahren wurden daher Behandlungsversuche mit Androgenen, Oestrogenen, Gestagenen und Kombinationspräparaten sowohl in cyclischer als auch in Dauerverabreichung unternommen (Richter, 1964; weitere Literatur siehe dort), die jedoch zu mehr oder weniger stark voneinander abweichenden Resultaten führten. Während die Androgentherapie eine zentrale Hemmung der Ovarien herbeiführen sollte, erhoffte man sich von der reinen Oestrogentherapie eine günstige Beein-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

flussung der aberranten Endometriumherde durch die Unterdrückung der Ovulation und Menstruation. Begreiflicherweise wurden aber auch bei langdauernder Behandlung z.B. mit Stilbestrol in ektopischem Endometrium nie Anzeichen von Atrophie gefunden (Gray und Barnes, 1953; Haskins und Woolf, 1955). Ganz im Gegenteil deuten Fallbeschreibungen auf die hohe oestrogene Ansprechbarkeit der Endometrioseherde im Sinne einer überschießenden Proliferation analog zum Corpusendometrium hin (Schmid, 1972), die bei einer Patientin sogar als auslösender Faktor für die carcinomatöse Entartung einer Nabelendometriose angesehen wurde (Lauslahti, 1972). Eine carcinomatöse Entartung einer Rektumendometriose bei einer 36jährigen Patientin wurde ebenfalls auf eine oestrogene Stimulation durch den gleichzeitig bestehenden Granulosazelltumor des Ovars zurückgeführt (Reintoft *et al.*, 1974). Die reine Gestagentherapie (Ferin, 1962; Kistner, 1958, 1962, 1966), auf die das Corpusendometrium innerhalb von etwa drei Monaten erfahrungsgemäß zunächst mit einer Drüsenatrophie bei dezidualer Stromaumwandlung (sog. starre Sekretion) reagiert, welche nach 6 bis 9 Monaten in eine fibröse Atrophie übergeht, wurde ebenfalls unterschiedlich beurteilt. Während Kistner (1958) nach konsequenter Gestagentherapie bis zu einem Jahr bereits fibröse Ausheilungen der Endometriose-Herde sah, beobachteten Dito und Batsakis (1961) nach 6monatiger Therapie nur deziduale Stromaumwandlungen innerhalb der ektopischen Herde. Nach langdauernder Verabreichung von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten sahen Gregoire *et al.* (1963, zit. nach Richter) eine sich auf die Endometriose erstreckende Atrophie aller Endometriumherde. Auch diese Atrophie ist jedoch den bisherigen Therapieerfahrungen nach reversibel (Richter), so daß es nach Absetzen gelegentlich zum Wiederaufblühen der Endometrioseherde kommen soll.

Als Gründe für das *unterschiedliche Verhalten* gegenüber der *hormonellen Therapie* wurden unter anderem die Struktur der Endometrioseherde angesehen (Husslein, 1970): verschleppte Funktionalis soll hormonell ansprechbar sein, nicht dagegen verschleppte Basalis; diese aber soll, wenn mitverschleppt, nach Atrophie der Funktionalisanteile eine Regeneration der Endometrioseherde auslösen.

Da das Corpusendometrium somit als Testorgan für den Effekt der Hormontherapie auf die Endometriose gilt, haben wir anhand unseres einschlägigen histologischen Untersuchungsmaterials geprüft, unter welchen hormonellen Bedingungen eine solche Korrelation tatsächlich besteht und derartige Rückschlüsse gerechtfertigt sind. Aufgrund der schon primär unterschiedlichen histologischen Struktur haben wir dabei die Adenomyose, die Endometriose des Ovars, der Tuben und der übrigen extrauterinen Organe jeweils voneinander getrennt befundet.

Ausgewertet wurden insgesamt 181 Fälle von Adenomyosis, darunter 98 nach längerer Behandlung mit Östrogenen, Gestagenen, oder hormonellen Kombinationspräparaten, sowie 61 Fälle von Endometriose, darunter 20 nach entsprechender Hormonbehandlung. Bei allen Fällen konnten jeweils gleichzeitig operativ gewonnenes Corpusendometrium, Adenomyose und/oder extrauterine Endometriose histologisch untersucht werden. Die funktionelle Beurteilung des Corpusendometrium erfolgte nach den morphologischen Kriterien der Tagesdiagnostik; die gleichen Kriterien wurden auch auf die Adenomyose- und Endometrioseherde angewandt.

Ergebnisse

1. Der Einfluß endogener Hormone

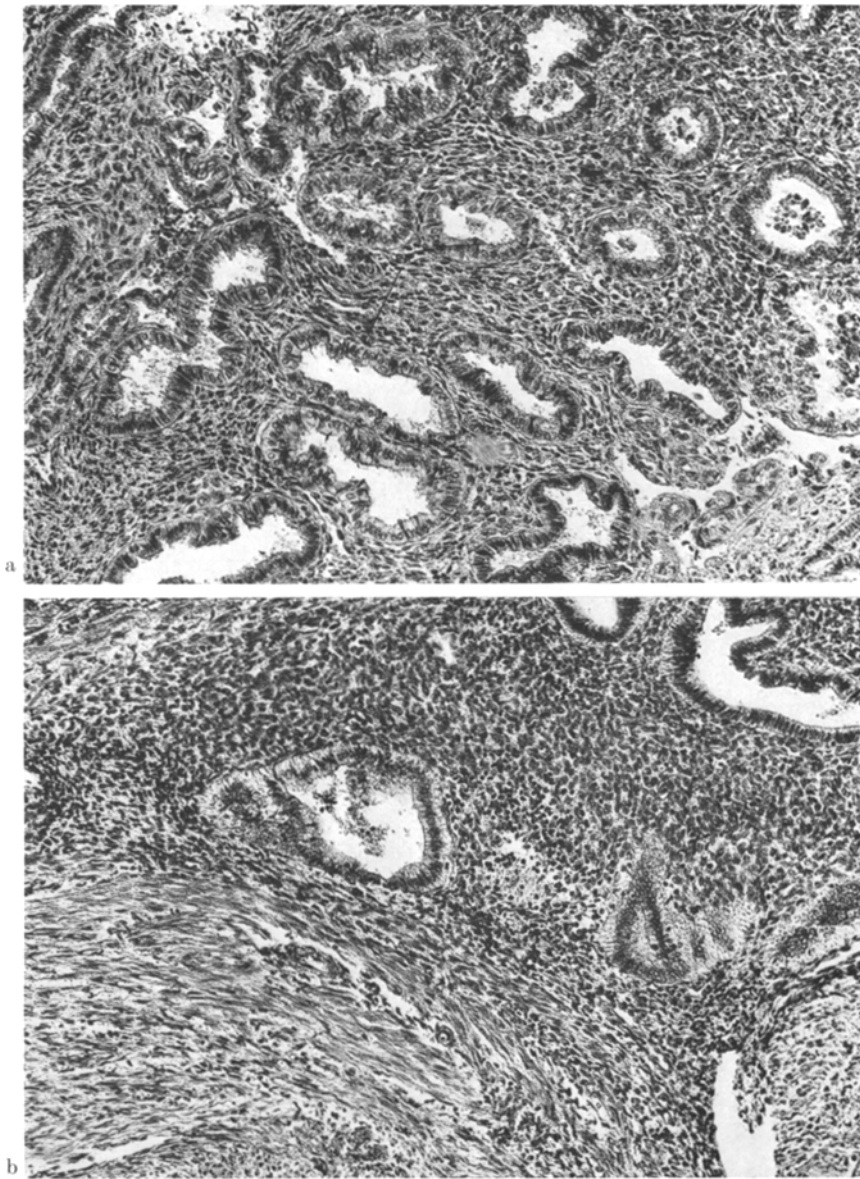
Während des normalen menstruellen Cyclus verhalten sich die *Adenomyoseherde* im Myometrium mit wenigen Ausnahmen sehr ähnlich wie das Corpus-

Tabelle 1. Reaktion der Adenomyose und Endometriose im Vergleich zum Corpusendometrium unter dem Einfluß endogener und exogener Hormone

| | Normaler Cyclus | | Postmenopause | | Hormonzufuhr | | |
|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Prolife- rations- phase | Sekre- tions- phase | Atro- phie | Hyper- plasie | Oestro- gen | Gestagen | Kombi- nations- präparate |
| Adeno- myose | analog | analog oder leicht verzögert | analog | analog | analog | leicht verzögert | leicht verzögert |
| Endo- metriose Ovar | analog oder abge- schwächt | analog oder über- schießend | analog | abge- schwächt | analog oder abge- schwächt | analog oder über- schießend | analog oder über- schießend |
| Endo- metriose Tube u.a. | ver- zögert | stark ver- zögert | analog | stark ver- zögert | stark ver- zögert | stark ver- zögert | stark ver- zögert |

endometrium. Während der Proliferationsphase besteht eine so gut wie vollständige Übereinstimmung der Entwicklung von Drüsen und Stroma an beiden Lokalisationen (Tabelle 1); während der Sekretionsphase ist die Entwicklung von Drüsen und Stroma in den Adenomyoseherden zuweilen um ein bis zwei Tage gegenüber der des Corpusendometrium verzögert und schwankt außerdem, ebenso wie die des Corpusendometrium, auch örtlich geringfügig (Abb. 1). Das Ausmaß der Schwankungen steht dabei in keinem Zusammenhang mit der Entfernung der Adenomyoseherde vom Corpusendometrium. Bei endogen bedingter Unterfunktion des Corpus luteum mit unterwertiger Sekretion des Endometrium zeigen die Drüsen der Adenomyose manchmal gar keine Sekretionerscheinungen, sondern befinden sich noch in Proliferation. Bei endogenem Oestrogenübergewicht, welches über die unregelmäßige Proliferation zur glandulär-cystischen Hyperplasie des Corpusendometrium führt, reagieren die Adenomyoseherde analog (Abb. 2); bei der physiologischen Altersatrophie des Endometrium sind auch die Adenomyoseherde atrophisch (Abb. 3).

Die *Endometrioseherde im Ovar* reagieren demgegenüber eher überschießend: so trifft man schon während der Proliferationsphase oft abgerundete Drüsenepithelkerne und ein grobzelliges Stroma an; während der Sekretionsphase zeigen die Drüsen teils cyclusgerechte, teils abortive Sekretionerscheinungen, das Stroma ist ausgesprochen prädezidual umgewandelt (Abb. 4a, b). Hiervon abweichend können sich die Stromazellen in Umgebung größerer Endometriosecysten infolge des zusätzlichen mechanischen Druckes dezidual umwandeln, während sich das Drüsenepithel abflacht. Diese dissoziierte Differenzierung von Drüsen und Stroma entspricht der sog. starren Sekretion des Corpusendometrium. Auch bei unterwertiger Sekretion des Corpusendometrium finden sich regelrechte Sekretionerscheinungen in der Endometriose des Ovars; ein Oestrogenübergewicht wirkt



Obb. 1a u. b. 42jährige Patientin, (a) Corpusendometrium cyclusgerecht am 4. Tag nach der Avulation, (b) Adenomyoseherd, entspricht funktionell dem zweiten Tag nach der Ovulation. Färbung HE, Vergr. 120mal

sich demgegenüber schwächer aus als bei der Adenomyose. — Anders verhalten sich die Endometrioseherde in der *Tube* (Abb. 5), *Appendix* (Abb. 4c), *Peritoneum*, *Bauchdecke* und *Vagina*. Hier finden sich in allen Cyclusphasen sowie bei endogenen hormonellen Schwankungen ruhende bis mäßig proliferierte Drüsen in

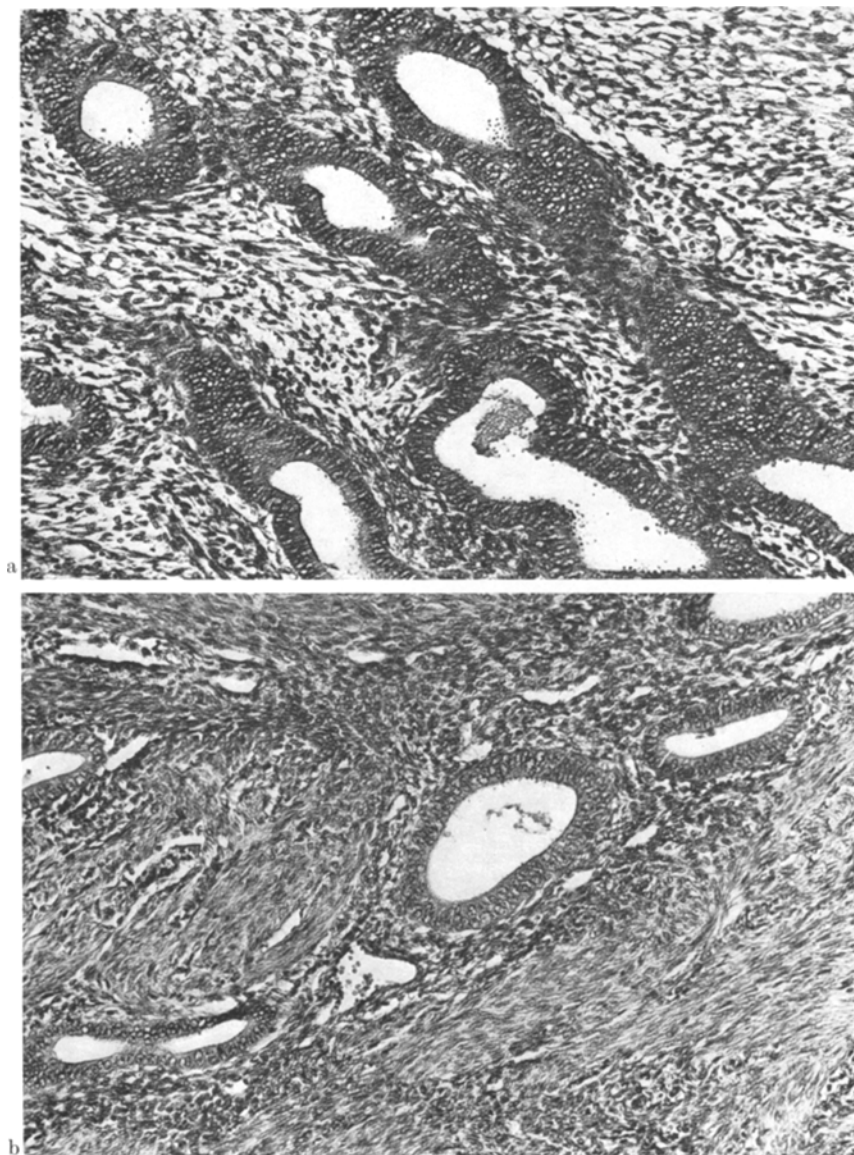


Abb. 2a u. b. 50jährige Patientin. (a) Corpusendometrium in unregelmäßiger Proliferation bei klinischer Follikelpersistenz. (b) Adenomyoseherd in analoger funktioneller Entwicklung. Färbung HE, Vergr. 120mal

spindelzelligem Stroma. Demgegenüber verhält sich die Cervixendometriose analog zur Adenomyose des Myometrium.

2. Der Einfluß exogener Hormone

Bei alleiniger *Oestrogen*stimulation ist die Hyperproliferation der Endometriumdrüsen der der *Adenomyose*herde so gut wie immer identisch (Abb. 6).

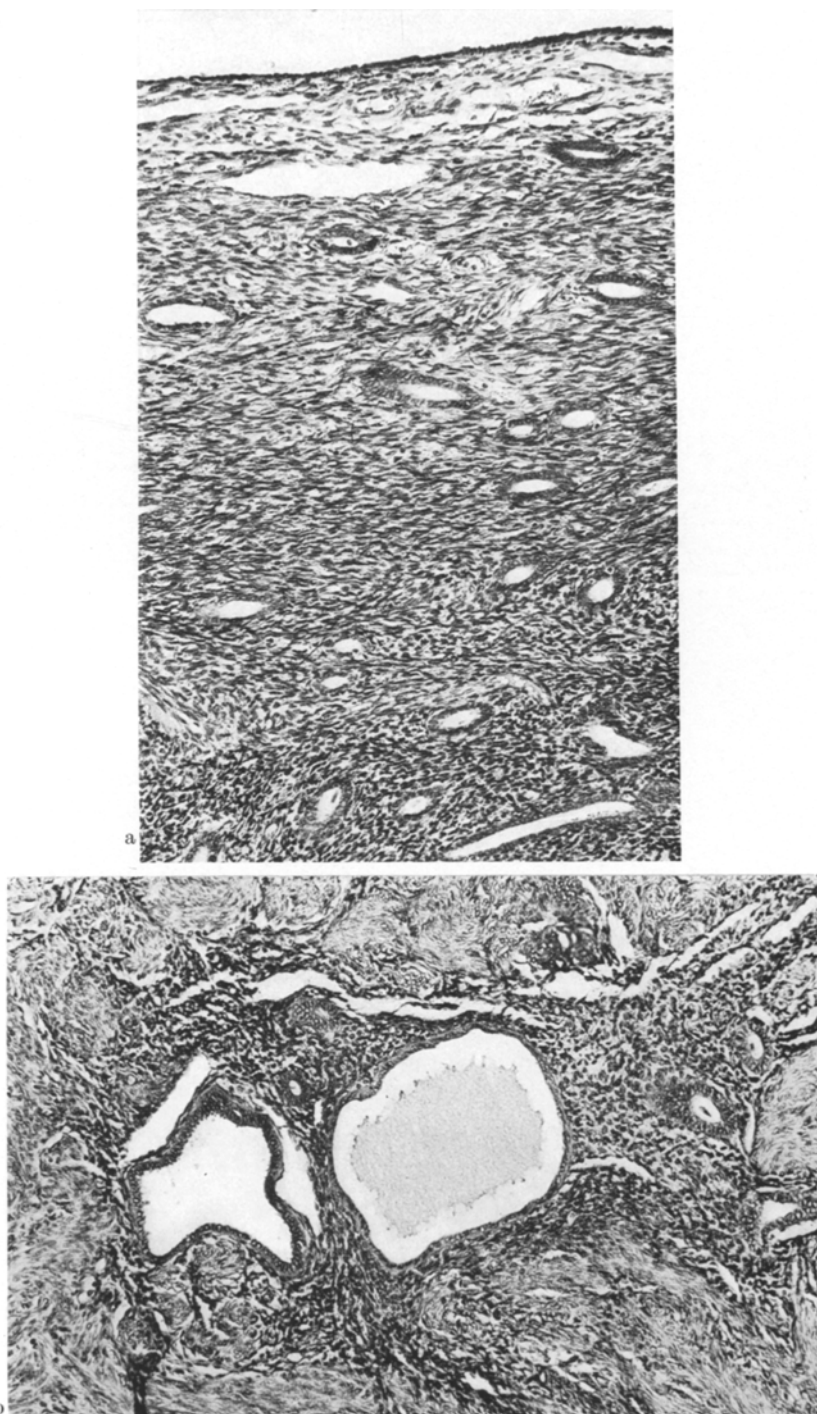


Abb. 3a u. b. 57jährige Patientin, seit drei Jahren in der Postmenopause. (a) Corpusendometrium atrophisch, (b) Adenomyoseherd, cystisch-atrophisch, Färbung HE, Vergr. 120mal

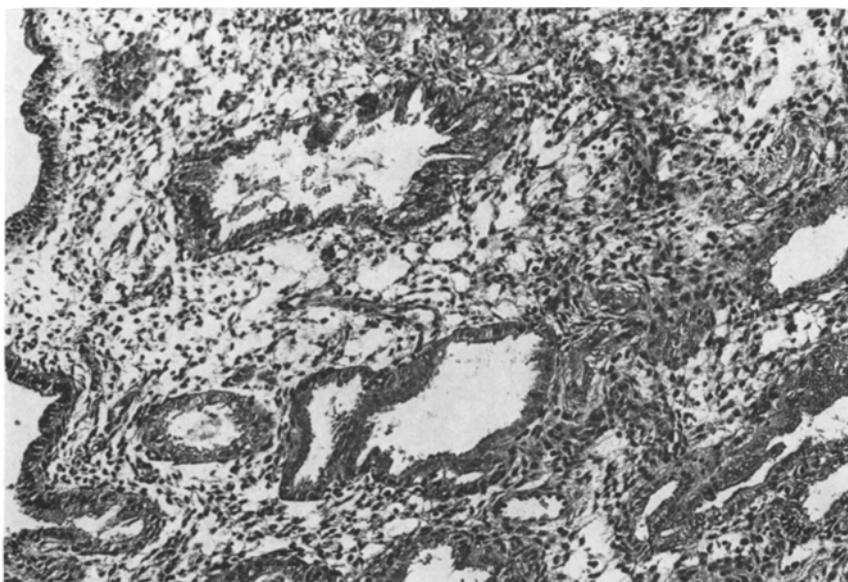


Abb. 4a—c. 48jährige Patientin. (a) Corpusendometrium cyclusgerecht entwickelt am 8.Tag nach der Ovulation. (b) Endometrioseherd des Ovars bereits in prädezipdualer Stromaumwandlung. (c) Subseröse Endometriose der Appendix mit ruhender Drüse und spärlichem spindelzelligem Stroma. Färbung HE, Vergr. 120mal

Dies gilt für alle Formen der Hyperplasien mit Ausnahme der präcancerösen adenomatösen Hyperplasie und des Adeno-Carcinoms; in diesen Fällen verharret die Adenomyose im Vorstadium des nicht carcinomatösen Restendometrium, selbst wenn in ihrer Umgebung eine carcinomatöse Infiltration des Myometrium erfolgt. Interessanterweise bilden sich die Adenomyoseherde bei Nachlassen des oestrogenen Stimulus oder bei Gestagentherapie des Endometriumcarcinom dann auch eher zurück als das Carcinom.

Bei alleiniger *Gestagentherapie* verhält sich die Adenomyose sehr ähnlich wie das Corpusendometrium, abgesehen vom Endometriumcarcinom, wie bereits erwähnt. Ähnlich wie bei der endogenen Progesteronwirkung kann jedoch auch bei der exogenen Gestagenstimulation die Reaktion gegenüber dem Corpusendometrium verzögert sein: befindet sich dieses bereits im Stadium der fibrösen Atrophie, so verharren die Adenomyoseherde zuweilen noch im Stadium der starren oder abortiven Sekretion (Abb. 7); eine starre Sekretion des Corpusendometrium kann noch mit dem starren Proliferationsstadium in der Adenomyose kombiniert sein.

In analoger Weise reagiert die Adenomyose auf *kombinierte Hormonpräparate*: die Reaktion gleicht je nach dem Überwiegen des Oestrogen oder des Gestagen weitgehend der jeweiligen Wirkung der isolierten Hormone. Zeigt das Endometrium unter kombinierter Hormonzufuhr z.B. nur abortive Sekretionserscheinungen, so befindet sich die Adenomyose meist in schwacher Proliferation. Atrophische Endometrien gehen so gut wie immer mit atrophischen Adenomyoseherden ein-

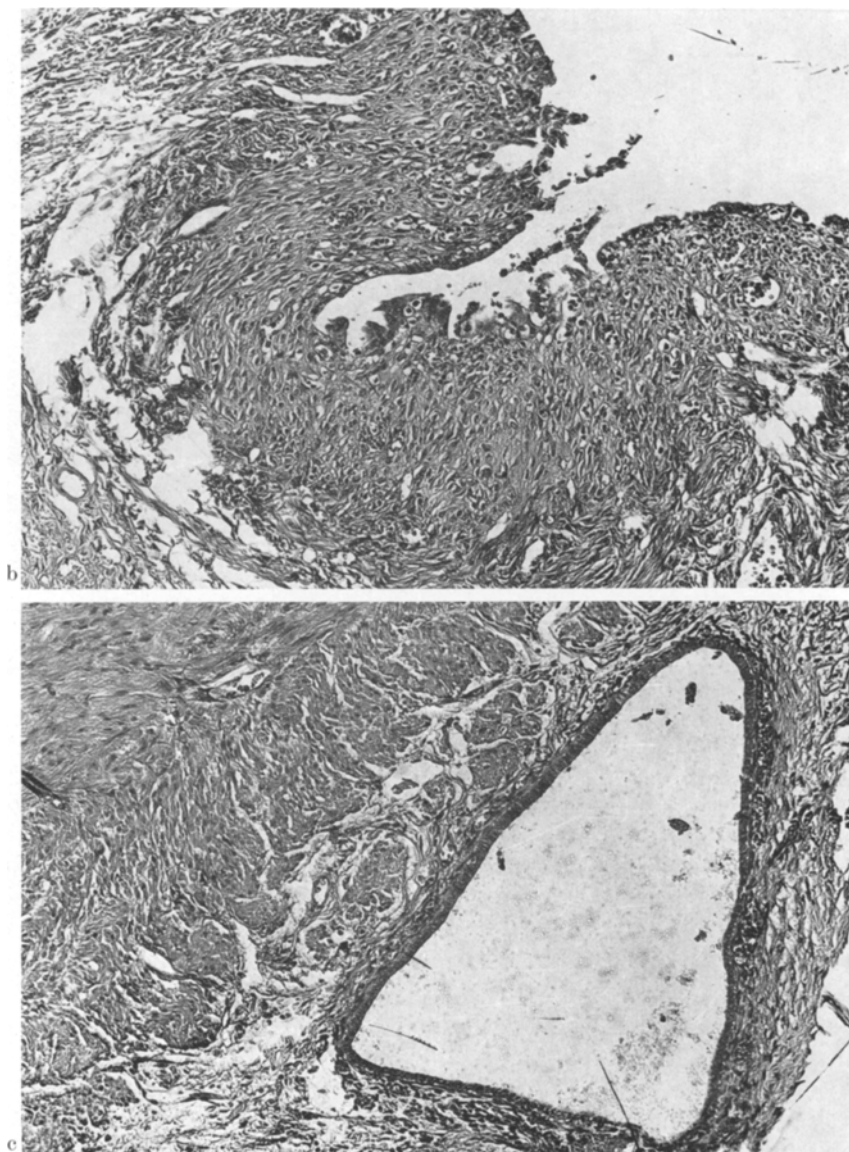


Abb. 4

her. Nach Absetzen kombinierter Hormone erholt sich bemerkenswerterweise das Corpusendometrium schneller als die Adenomyose: während das Endometrium nur noch eine leicht unterwertige Sekretionsphase zeigt, befindet sich die Adenomyose weiter in Atrophie (Abb. 8).

Die *Endometrioseherde* des *Ovars* reagieren auf exogene Oestrogene schwächer als die Adenomyoseherde des Myometrium, dagegen stärker auf exogene Gesta-

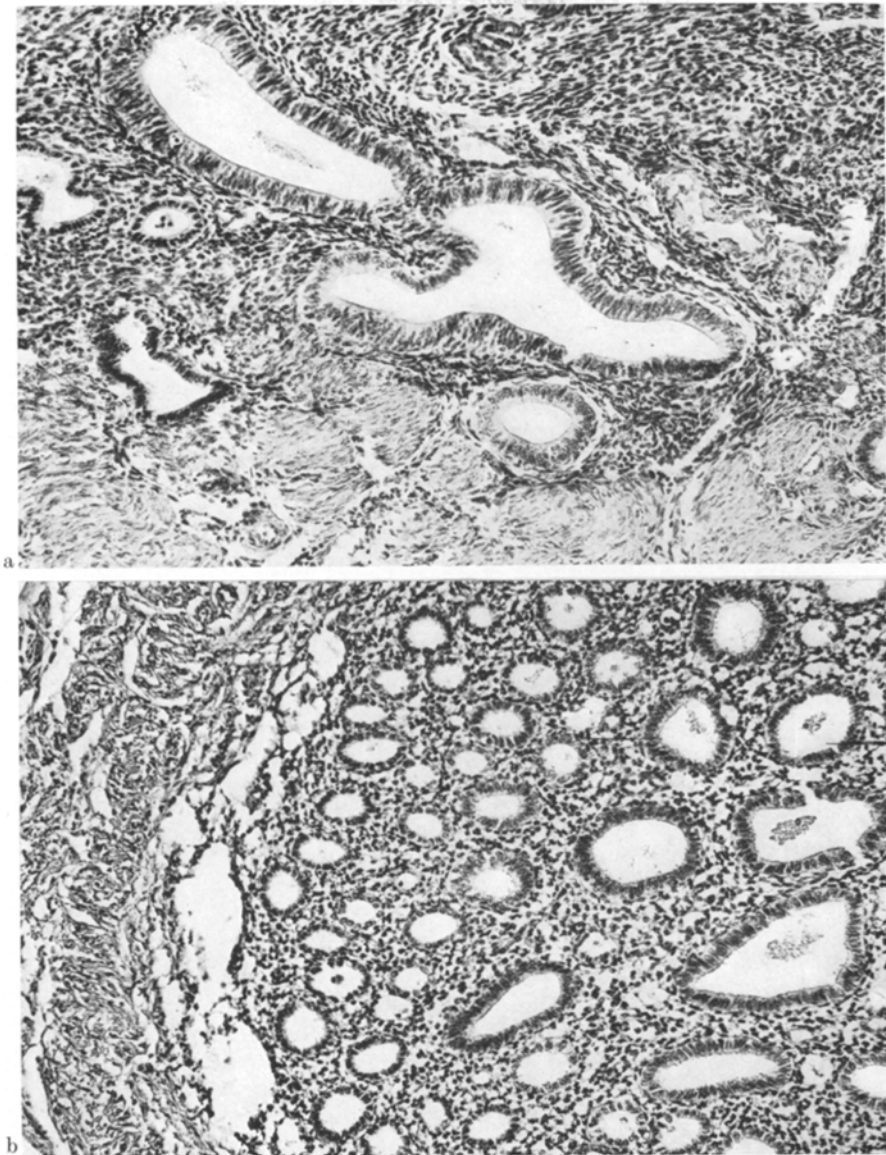


Abb. 5a u. b. 51jährige Patientin. (a) Umschriebene Basalishyperplasie des Endometrium bei endogenem Oestrogenübergewicht. (b) Endometrioseherd in der Tube mit großenteils ruhenden Drüsen. Färbung HE, Vergr. 120mal

gene: so findet sich z.B. bei nur schwach anbehandeltem Endometriumcarcinom eine sehr ausgeprägte deziduale Umwandlung der Ovarendometriose im Sinne einer starren Sekretion. Die Endometrioseherde in *Tube*, *Appendix*, *Peritoneum*, *Bauchdecke* und *Vagina* reagieren ebenso schwach bzw. langsam auf exogene wie

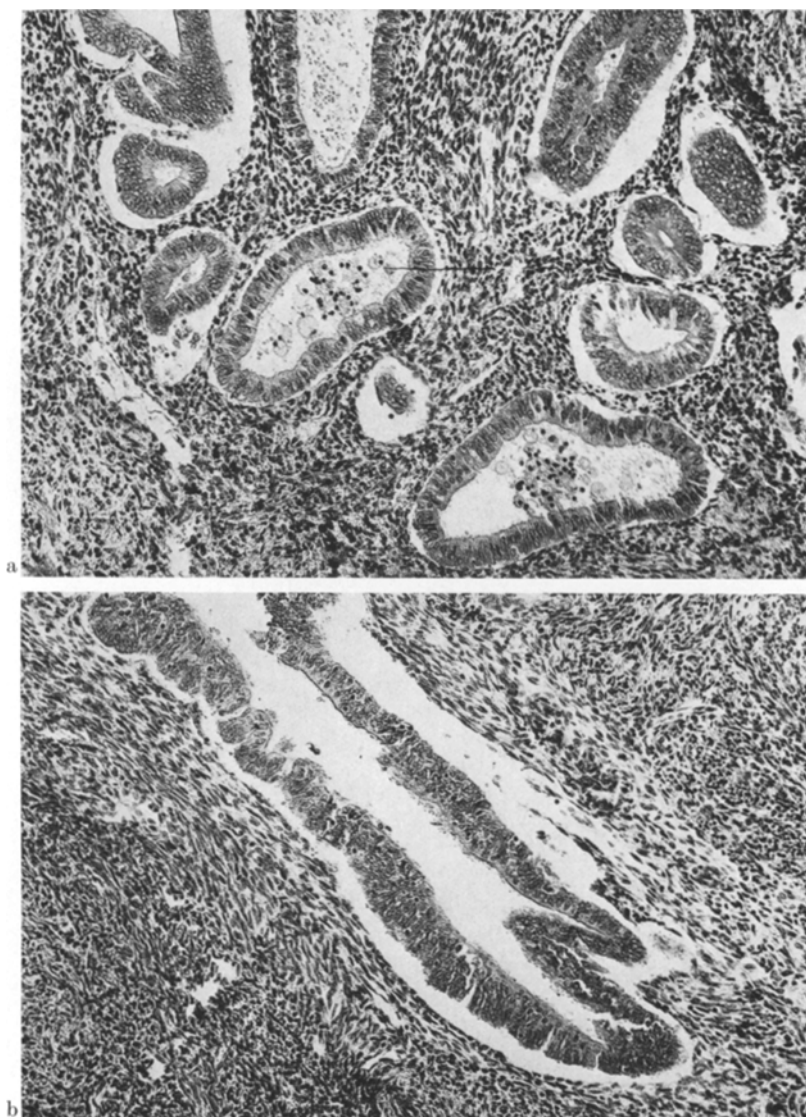


Abb. 6a u. b. 73jährige Patientin nach längerer Oestrogenbehandlung. (a) Corpusendometrium in teils glandulärer, teils gland.-cystischer Hyperplasie. (b) Adenomyoseherd mit stark hyperplastischer Drüse bei mehrschichtigem Drüsenepithel. Färbung HE, Vergr. 120mal

auf endogene Hormone. Nur einmal bei einer 43jährigen Patientin befand sich nach 6monatiger hochdosierter Gestagentherapie eine Douglasendometriose in starrer Sekretion, die gleichzeitig bestehende Adenomyose noch in starrer Proliferation, während das Corpusendometrium bereits das Atrophiestadium erreicht hatte.

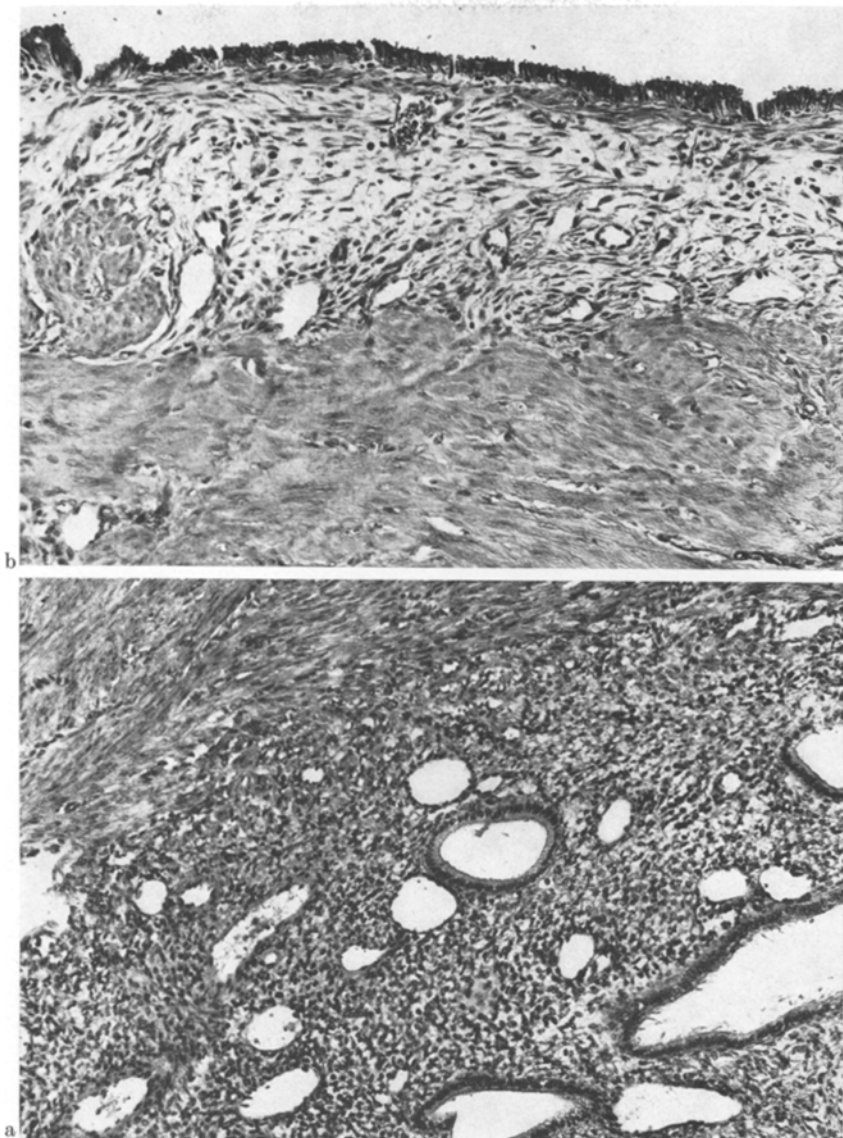


Abb. 7. 52jährige Patientin nach halbjähriger Behandlung mit Depostat wegen einer adenomatösen Hyperplasie. (a) Fibröse Atrophie des Corpusendometrium. (b) Adenomyoseherd im Myometrium noch im Übergangsstadium von der starren Proliferation in die starre Sekretion mit einzelnen cystisch erweiterten Drüsen. Färbung HE, Vergr. 120mal

Besprechung

Aus unseren Befunden geht hervor, daß gerade unter dem Einfluß exogener Hormone der Grad der hormonellen Ansprechbarkeit der Adenomyose- und Endometrioseherde nicht immer identisch mit der Reaktion des Corpusendo-

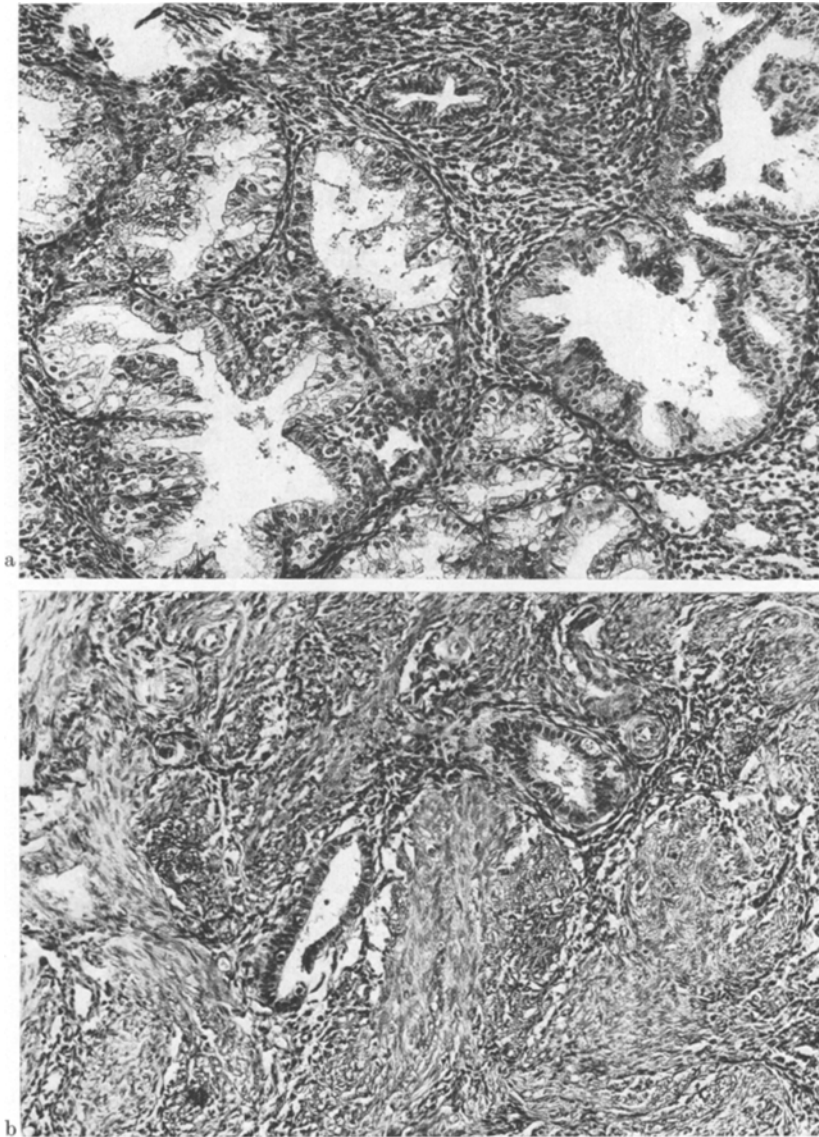


Abb. 8a u. b. 44jährige Patientin, drei Jahre nach Absetzen von Ovulationshemmern. (a) Corpusendometrium noch in leicht unregelmäßiger Sekretion bei jedoch großenteils wieder cyclusgerecht entwickelten Drüsen. (b) Adenomyoseherd weiterhin funktionslos. Färbung HE, Vergr. 120mal

metrium ist. Vielmehr ergeben sich je nach Lokalisation der ektopischen Endometriumherde und je nach Art des verabreichten Hormons in Zeitpunkt und Ausmaß schwankende Abweichungen vom Funktionszustand des Corpusendometrium. Diese lassen sich jedoch mit genügender Sicherheit jeweils voraussagen.

Die im allgemeinen recht gute Reaktion der Adenomyose widerlegt die Annahme, daß es sich bei diesen Herden um nicht reaktionsfähige versprengte Basalisdrüsen handle. Die Basalisdrüsen, um die es sich sehr wahrscheinlich handelt, sind als Regenerationsabschnitt der Funktionalisdrüsen im Myometrium ebenso reaktionsfähig wie die sich aus ihnen ableitenden Funktionalisdrüsen des Corpusendometrium. Dies läßt sich bereits am Vorkommen der Basalishyperplasien als häufigem Ausgangspunkt der generalisierten Hyperplasien sowie an der dort oft beginnenden sekretorischen Umwandlung der hyperplastischen Drüsen nach Gestagentherapie erkennen. Bekannt ist auch die deziduale Umwandlung der Adenomyoseherde während einer Gravidität (s. Literaturzusammenstellung bei Scott, 1944). Der Versuch einer Unterteilung der Adenomyoseherde in solche mit Basalisdrüsen und andere mit Funktionalisdrüsen erscheint daher ohne Bedeutung (Husslein, 1970). Die insbesondere unter den exakter datierbaren Gestageneinflüssen zu beobachtende leichte Reaktionsverzögerung ist sehr wahrscheinlich durch die im Vergleich zum Corpusendometrium etwas schlechtere Durchblutung der Adenomyoseherde bedingt.

Die einerseits überschießende, andererseits zur Dissoziation zwischen der Entwicklung von Drüsen und Stroma neigende Reaktion der Endometrioseherde im Ovar erklärt sich sehr wahrscheinlich aus der unmittelbaren Nachbarschaft der Hormonproduktionsstätten, insbesondere der Corpora lutea, die häufig neben den Endometrioseherden entwickelt sind. Hier müssen zusätzlich lokale hormonelle Stimuli angenommen werden, wie sie z.B. während der Gravidität auch die Bildung ektopischer Deziduaherde unter der Ovarialrinde auszulösen vermögen. Ausdehnung und Häufigkeit von Endometrioseherden und ektopischer Dezidua nehmen ab, je weiter diese Herde vom Ovar und vom darin enthaltenen Corpus luteum entfernt sind (Scott, 1944). Die bevorzugte deziduale Umwandlung der Adenomyoseherde im Myometrium in Umgebung der Placentation und im Ovar in direkter Nachbarschaft des Corpus luteum graviditatis lassen sich am ehesten auf dem Wege eines parakrinen Effektes dieser Hormonbildungsstätten erklären. Daß in Umgebung größerer Endometriose-Teer-Cysten mit einer zusätzlichen mechanischen Dezidualisierung des endometrialen Stromas gerechnet werden muß, sei hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Die demgegenüber sehr schwache Reaktion der extrauterinen und extraovariellen Endometrioseherde erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß diese entweder außerhalb des Bereiches des Müllerschen Epithels angesiedelt sind und somit zumindest im umgebenden Gewebe keine Oestrogen- oder Progesteronrezeptoren vorfinden, oder, wie z.B. in der Tube, in hormonell wenig reaktivem Gewebe liegen: die Tubenschleimhaut reagiert auf hormonelle Reize bekanntlich sehr viel träger als das Corpusendometrium.

Die Kenntnis des Reaktionsmodus der ektopischen Endometriumherde auf therapeutisch zugeführte Hormone ist bei der Beurteilung des Behandlungserfolges von klinischem Interesse: je nach Sitz der Endometriose ergeben sich bei Anwendung unterschiedlicher Hormonkombinationen abweichende Heilungschancen; diese können bei Kenntnis der Zusammenhänge aus dem Funktionszustand des Endometrium anhand einer Strichabrasio abgelesen werden. So ist z.B. erst im Stadium der vorgeschrittenen fibrösen Atrophie des Corpusendometrium mit einer endgültigen Ausheilung der Adenomyoseherde zu rechnen.

Eine weitgehende Heilung kann demgegenüber auch schon im Stadium der noch reversiblen Endometriumatrophie angenommen werden, da die Adenomyose bei Wiedereinsetzen der normalen Cyclusfunktion auch nach Erholung des Corpus-endometrium gewöhnlich noch im Atrophiestadium verharret.

Literatur

- Dito, W. R., Batsakis, J. G.: Norethynodrel-treated endometriosis: A morphologic and histochemical study. *Obstet. and Gynec.* **18**, 1 (1961)
- Ferin, J.: Artificial induction of hypoestrogenic amenorrhoea with methylestrenolon or with lynestrenol. *Acta endocr. (Kbh.)* **39**, 47 (1962)
- Gray, L. A., Barnes, M. L.: Stilbestrol treatment of endometriosis. Report of a case. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **66**, 448 (1953)
- Haskins, A. L., Woolf, R. B.: Stilbestrol-induced hyperhormonal amenorrhea for the treatment of pelvic endometriosis. *Obstet. and Gynec.* **5**, 113 (1955)
- Husslein, H.: Die Endometriose. *Fortschr. Med.* **88**, Nr. 2 (1970)
- Kistner, R. W.: The use of newer progestins in the treatment of endometriosis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **75**, 264 (1958)
- Kistner, R. W.: Infertility with endometriosis. *Fertil. and Steril.* **13**, 237 (1962)
- Kistner, R. W.: Current status of the hormonal treatment of endometriosis. *Clin. obstetrics and gynec.*, vol. 9, No. 2. New York: Hoeber Med. Div. 1966
- Lauslahti, K.: Malignant external endometriosis. *Acta path. microbiol. scand., Sect. A*, **80**, Suppl. 233, 98 (1972)
- Reintoft, I., Lange, A. P., Skipper, A.: Coincidence of granulosa-cell tumour of ovary and development of carcinoma in rectal endometriosis. *Acta obstet. gynec. scand.* **53**, 185 (1974)
- Richter, K.: Die konservative Behandlung der Endometriose. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **9**, 737 (1964)
- Schmid, K. O.: Zum wechselnden morphologischen Erscheinungsbild der Endometriose. *Arch. Gynäk.* **212**, 413 (1972)
- Scott, R. B.: Endometriosis and pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **47**, 608 (1944)

Prof. Dr. med. Gisela Dallenbach-Hellweg
Morphologische Abteilung
Universitäts-Frauenklinik im Klinikum
D-6800 Mannheim 1
Postfach 23
Bundesrepublik Deutschland