

Die histologische Reaktion des Endometrium auf lokal applizierte Gestagene *

G. Dallenbach-Hellweg und S. Sievers

Frauenklinik des Klinikum Mannheim, Fakultät für Klinische Medizin der Universität
Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. P. Stoll), Morphologische Abteilung
(Leiterin: Prof. Dr. med. G. Dallenbach-Hellweg)

Eingegangen am 1. Juli 1975

The Histological Reaction of the Endometrium to Gestagens Applied Locally

Summary. To study the histologic changes produced by a new type of progesterone-medicated intrauterine device we examined the endometria of six hysterectomy specimens and one complete curettage. After being in place for 1 month the device induced a mild perifocal "arrested secretion" of the upper layers of the endometrium; after 3 months the change was pronounced, with decidualy transformed stromal cells and atrophic glands. After 12 months these changes had partially progressed to fibrous atrophy. The endometrium underlying the perifocal-arrested secretion showed either proliferative or secretory changes almost like those of the lower functionalis of a normal menstrual cycle. A generalized atrophy of glands developed only when the patient had used oral contraceptive agents before the device was inserted. The perifocal arrested secretion thus differs from the generalized arrested secretion of the endometrium that follows use of oral or injected gestagens and from the decidualization produced mechanically by the local effect of an intrauterine device. The contraceptive effectiveness of the medicated intrauterine device, as compared with that of a simple device, is increased by the glandular atrophy of the arrested secretion. It avoids the dangers of the generalized effects of progestational agents by limiting the changes to the upper layers of the endometrium which are so important for implantation.

Key words: Endometrial function — Focal gestagen effect — Endometrial histology — Arrested secretion — Medicated IUD.

Zusammenfassung. Anhand von 6 exstirpierten Uteri und einer Vollabrasio wurden die morphologischen Veränderungen des Endometrium nach ein- bis zwölfmonatiger Einlage eines gestagenhaltigen Intrauterinpessars (UPS) histologisch untersucht. Dabei fand sich nach einmonatiger Einlage angedeutet, nach 3 Monaten ausgeprägt, eine auf die oberen Endometriumsschichten begrenzte perifokale starre Sekretion mit dezidualer Stromaumwandlung und Drüsenatrophie. Diese war nach 12 Monaten teilweise wieder einer fibrösen Atrophie der oberen Schicht gewichen. Unter der starren Sekretion fand sich eine je nach Cyclusphase annähernd normal proliferierende oder sezernierende untere Funktionalis, eine allgemeine Drüsenatrophie nur dann, wenn vor der UPS-Einlage Ovulationshemmer eingenommen worden waren. Die perifokale starre Sekretion unterscheidet sich somit einerseits von der generalisierten starren Sekretion des Endometrium nach peroraler oder humoraler Applikation von Gestagenen, andererseits von der mechanischen Dezidualisierung des Endometrium nach Einlage rein mechanisch wirkender Pessare. Die Sicherheit der Kontrazeption wird gegenüber den einfachen Pessaren durch die Drüsenatrophie in der starren Sekretion erhöht, die Gefahren der generalisierten Gestagenwirkungen durch Begrenzung der Veränderung auf die oberen, für die Implantation entscheidenden Endometriumsschichten vermieden.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Neben der Hormonwirkung auf humoraalem Wege ist ein parakriner Effekt der weiblichen Sexualhormone, insbesondere des Progesteron, seit längerem bekannt (Runge, 1936). Damit erklären sich z.B. deziduale Umwandlungen von Endometrioseherden im Ovar in direkter Umgebung eines Corpus luteum graviditatis. Demzufolge war eine ähnliche Reaktion auch des Corpusendometrium auf intrauterin applizierte Gestagene zu erwarten.

Auch die humorale Hormonwirkung ist in den Gewebsabschnitten am intensivsten, die der Blutzufuhr am nächsten liegen. So erfolgt die erste prädeziduale Umwandlung der endometrialen Stromazellen in Umgebung der Spiralarterien; die Reifungsverzögerung des Endometrium bei zu niedrigem Progesteronspiegel ist dissoziiert, da sie zuerst die von der Blutversorgung am weitesten entfernt liegenden Areale betrifft; per os oder durch Injektion zugeführte Gestagene wirken etwas schneller und ausgeprägter auf das Endometrium als auf die schlechter durchbluteten Adenomyose-Herde im Myometrium (Dallenbach-Hellweg und Grumbrecht, 1975).

Die bei generalisierter Anwendung von Gestagenen beobachteten nachteiligen Allgemeinwirkungen auf Hypophyse, Hypothalamus, Ovar und das normale Cyclusgeschehen waren somit Anlaß zu den ersten Versuchen einer lokalen Applikation der Gestagene. Wentz (1964) benutzte zur Behandlung von gland.-cystischen Hyperplasien und Carcinomen des Endometrium eine intrauterin applizierte Progesteronsuspension. Scommegna *et al.* (1970) befestigten zur Konzeptionsverhütung einen Tubus mit 30—32 mg Progesteron an einer Lippes-Schleife, Horne *et al.* (1970) an einer Maizlin-Spirale und beobachteten über einen Zeitraum von 3 Monaten eine auf die oberen Endometriumschichten begrenzte deziduale Reaktion bei Atrophie der Drüsen. Während dieser Zeit hatten die Patientinnen normale Ovulationen und Menstruationen. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits früher an Affen erzielt (Doyle und Clewe, 1968), später auch an Kaninchen (Sestradi *et al.*, 1971). Aus diesem Provisorium entstand später das T-förmige, mit einem Progesteron-Depot beladene Pessar, welches täglich 128 µg Progesteron (Scommegna *et al.*, 1974) oder als Progestasert-System täglich 65 µg Progesteron abgibt (Pharriss *et al.*, 1974; Brenner *et al.*, 1975; Tillson *et al.*, 1975). Diese Autoren beobachteten bei sicherer Antikonzption keine Allgemeinwirkungen: eine Ovulationshemmung trat nicht auf, der Cervixschleim war unverändert, die Sekretion von FSH und LH sowie die Ausscheidung von Pregnandiol und 17-Ketosteroiden normal. Uns interessierten neben den klinischen Konsequenzen insbesondere die morphologischen Auswirkungen der lokalen Gestagenapplikation, zumal der Wirkungsmechanismus aufgrund der bisher vorliegenden Untersuchungen über dieses System noch nicht hinreichend geklärt zu sein schien.

Material und Methode

Wir beobachteten eine Gruppe von 20 Patientinnen mit einliegendem Progestasert-System (UPS)¹ über einen Zeitraum von einem Jahr. Diese Patientinnen hatten ein Durchschnittsalter von 27 (18—39) Jahren. Während dieser Zeit trat keine Schwangerschaft auf. 5 Patientinnen hatten vor der Einlage Ovulationshemmer eingenommen. 8 waren Nullipara, 4 hatten ein Kind, 8 weitere Patientinnen zwei bis fünf Kinder. 7 Frauen haben das UPS von Anbeginn gut vertragen. 5 Patientinnen klagten über Blutungsstörungen in den ersten drei Behandlungsmonaten, 4 über Schmierblutungen, die sich über den gesamten Zeitraum von einem Jahr erstreckten. Bei 4 Patientinnen haben wir das UPS innerhalb der ersten 3 Monate wegen Schmerzen und starker Blutungsstörungen gezogen.

¹ Das Progestasert-System wurde uns freundlicherweise von der Firma Chemie Grünenthal zur Erprobung überlassen.

Zur morphologischen Untersuchung standen uns bisher 6 total exstirpierte Uteri sowie eine Vollabrasio zur Verfügung. Die Uterusexstirpation wurde zweimal je einen Monat, zweimal je 3 Monate, einmal 4 Monate und einmal 12 Monate nach der Einlage des UPS durchgeführt. Die Gründe für die Operation (Fibromyom oder Descensus) lagen außerhalb des Bereiches des UPS.

Ergebnisse der morphologischen Untersuchung

Makroskopisch lag das UPS bei der Präparation fünfmal regelrecht im Cavum uteri, einmal hatte sich der eine Schenkel des T in die seitliche Isthmuswand des Uterus eing bohrt, hatte aber dort keine entzündlichen oder Fremdkörperreaktionen hinterlassen. Das Uteruscavum war in allen Fällen normal konfiguriert, das Endometrium war makroskopisch mäßig hoch und stets unversehrt. Nur vereinzelt fielen kleine reizlose Erhabenheiten oder Querrillen auf.

Histologisch zeigt das Corpusendometrium in allen Fällen eine mehr oder weniger scharfe Unterteilung in zwei horizontale Schichten: die obere Schicht besteht aus prädezidual bis dezidual umgewandelten Stromazellen und sehr spärlichen atrophischen Drüenschläuchen, entsprechend einer sogenannten starren Sekretion (Abb. 1). Die Intensität der dezidualen Umwandlung schwankt streckenweise leicht, offenbar in Abhängigkeit von der örtlichen Entfernung vom UPS. Der Beginn einer solchen Umwandlung ist bereits nach einmonatiger Einlage des Systems erkennbar (Abb. 2) und nach 3—4 Monaten besonders ausgeprägt (Abb. 3). Zu diesem Zeitpunkt sind alle Stromazellen zu großen dezidualen Zellen und kleinen endometrialen Körnchenzellen umgewandelt (Abb. 3 b), während die sehr spärlichen Drüsenreste capillarähnlich eng und kaum noch als Drüsen zu erkennen sind (Abb. 3 a). Die Oberfläche wird oft durch grobe Deziduawulste vorgebuckelt. Nach 12 Monaten ist diese deziduale Umwandlung des Stromas bereits wieder weitgehend einer fibrösen Atrophie der oberen Endometriumschichten gewichen. Die Oberfläche bleibt dabei oft noch höckerig (Abb. 4).

Die sich mit scharfer Grenze von dieser starren Sekretion absetzenden unteren Schichten des Endometrium verhalten sich demgegenüber sehr unterschiedlich, und zwar abhängig einerseits von der Cyclusphase, andererseits von der vorausgegangenen Einnahme von Ovulationshemmern. So zeigten sich in vier Fällen nach vorheriger Einnahme von gestagenbetonten Ovulationshemmern Reste einer Endometriumatrophie, welche sich von der darüberliegenden starren Sekretion nur durch das fibröse Stroma unterscheidet (Abb. 4 b). Diese Atrophie hatte, wie durch Abrasio nachgewiesen, bereits vor Einlage des UPS bestanden. Zwei andere Fälle zeigen annähernd cyclusentsprechende, proliferierende und sezernierende Endometrien unter der starren Sekretion (Abb. 1 und 2). In einem weiteren Fall findet sich unter der dezidualen Umwandlung eine gland.-cystische Hyperplasie (Abb. 5), welche auf eine Einnahme eines oestrogenbetonten Ovulationshemmers bis kurz vor der Einlage des UPS zurückzuführen ist. An einigen Stellen läßt sich bei gerade verlaufenden und längs getroffenen Drüenschläuchen die scharfe Grenze der Drüsenumwandlung an derselben Drüse erkennen: der in der unteren Funktionalis liegende Drüsenabschnitt hat normal proliferiertes auskleidendes Drüsenepithel, der in der oberen Funktionalis liegende Abschnitt weist demgegenüber atrophische Epithelzellen mit PAS-negativem Cytoplasma auf (Abb. 1 b).

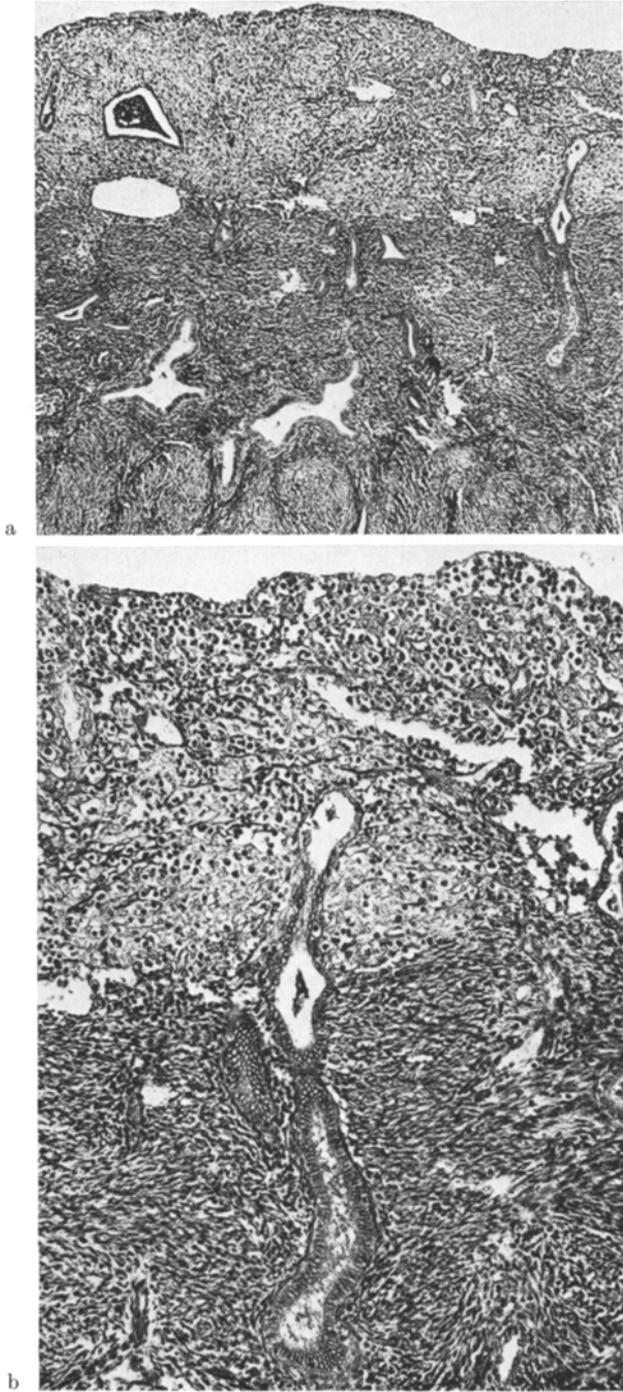


Abb. 1

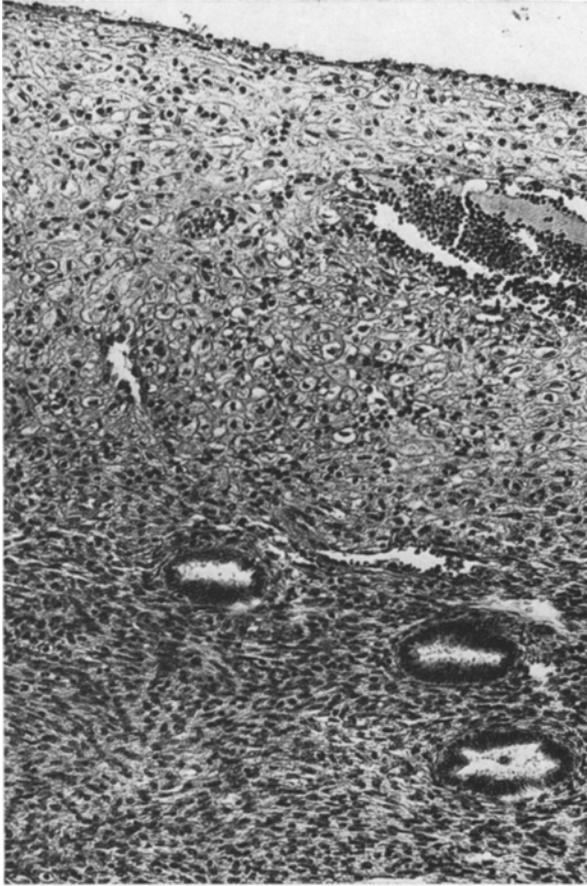


Abb. 2. 37jährige Patientin, UPS-Einlage vor einem Monat. 28. Cyclustag, vorher Ovulationshemmer eingenommen. Beginnende starre Sekretion der oberen Funktionalis, darunter schwach abortiv sezernierende Drüsen in spindelzelligem Stroma. Färbung: HE, Vergrößerung 120fach

Diese bemerkenswerte Begrenzung der dezidualen Umwandlung des Endometrium führte uns in Anlehnung an die nach peroraler Gestagengzufuhr zu beobachtende diffuse starre Sekretion zu der Bezeichnung „perifokale starre Sekretion“.

Demgegenüber stehen entzündliche Veränderungen ganz im Hintergrund. Es fanden sich nur ganz vereinzelte Ansammlungen von Entzündungszellen in direk-

Abb. 1a und b. 36jährige Patientin am 8. Cyclustag, UPS-Einlage vor 3 Monaten, früher keine Ovulationshemmer. (a) Scharfe horizontale Unterteilung des Endometrium in oberflächliche starre Sekretion mit spärlichen atrophischen Drüsen, darunter cyclusentsprechend normal proliferierende untere Funktionalis. (b) Proliferierende Endometriumdrüse, welche beim Übergang in die Zone der starren Sekretion von atrophischem Drüsenepithel ausgekleidet wird. Fokale Läsion des Oberflächenepithels mit perifokaler entzündlicher Infiltration. Färbung: PAS, Vergrößerung: (a) 50fach, (b) 120fach

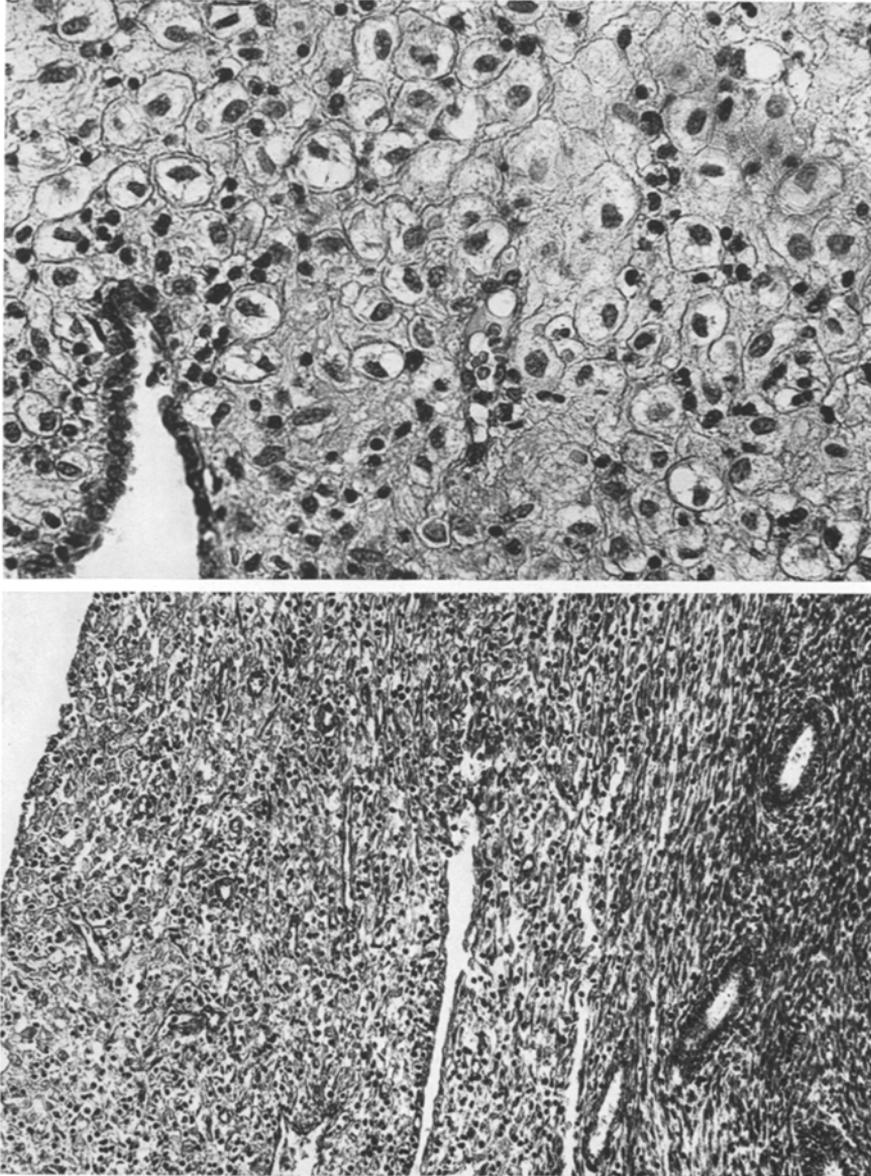


Abb. 3a und b. 33jährige Patientin, UPS-Einlage vor 4 Monaten. 25. Cyclustag, vorher Ovulationshemmereinnahme. Sehr ausgeprägte oberflächlich polypöse starke Sekretion des Endometrium. (a) Nur noch ganz vereinzelt, capillarähnlich atrophische Drüsen in dezidual umgewandeltem Stroma. In der unteren Funktionalis schwach abortiv sezernierende Drüsen in spindelzelligem Stroma. (b) Große deziduale Zellen und kleine endometriale Körnchenzellen im Bereich der starren Sekretion. Färbung: HE, Vergrößerung: (a) 120fach, (b) 300fach

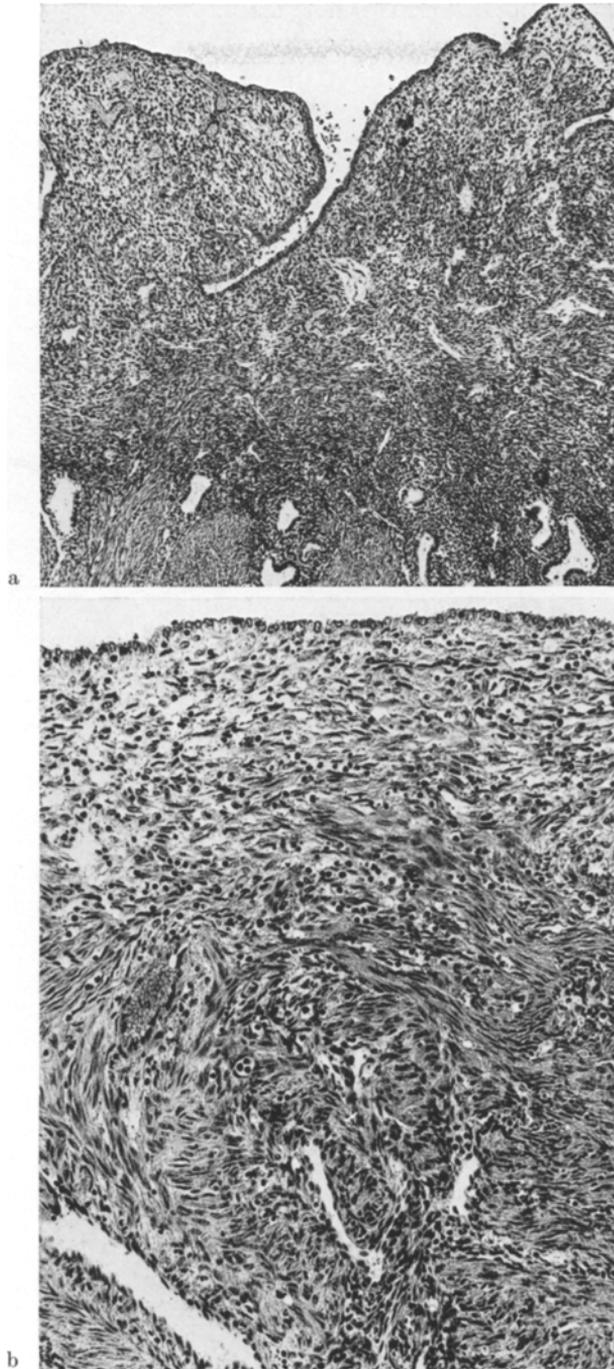


Abb. 4a und b. 29jährige Patientin, 23. Cyclustag, UPS-Einlage vor 12 Monaten. Davor Einnahme von Duogynon und Depo-Clinovir. (a) Fibröse Atrophie der oberen Endometriumanteile bei unregelmäßig höckeriger Oberfläche, untere Funktionalis ebenfalls atrophisch mit nur einzelnen schwach abortiv sezernierenden Drüsen. (b) In einem anderen Bereich des Endometrium bereits vorgeschrittene fibröse Atrophie aller Schichten mit vollständigem Drüsen-schwund, oberflächliches Stroma noch schwach angedeutet prädezidual. Färbung: HE, Vergrößerung: (a) 50fach, (b) 120fach

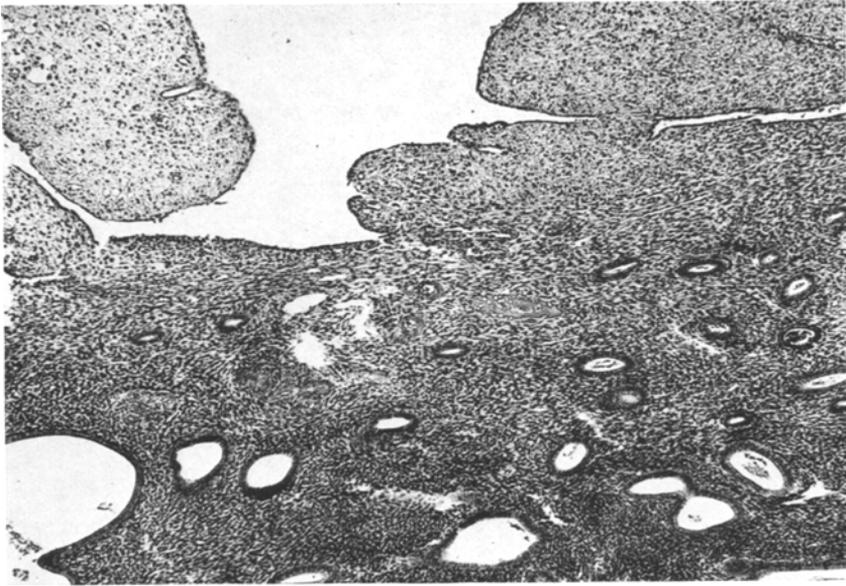


Abb. 5. 37jährige Patientin, 28. Cyclustag, UPS-Einlage vor einem Monat. Bis kurz vor der Einlage Einnahme eines Sequentialpräparates mit Überwiegen der Oestrogenkomponente. Oberflächliche polypöse perifokale starre Sekretion. In der unteren Funktionalis eine gland.-cystische Hyperplasie. Färbung: HE, Vergrößerung: 50fach

ter Umgebung des UPS, d.h. ebenfalls perifokal, dagegen nie eine diffuse Endometritis. Auch Defekte des Oberflächenepithels, wie sie nach Anwendung größerer rein mechanisch wirkender Pessare häufig sind, beobachteten wir nur ganz selten und nur auf kleinsten Arealen.

Diskussion

Diese Reaktion des Endometrium entspricht den anfangs geäußerten Erwartungen. Die generalisierte Einwirkung endogener und exogener Hormone auf das Endometrium ist uns in allen Einzelheiten bekannt. Wir wissen, daß exogene Gestagene, per os oder humoral appliziert, eine starre Sekretion mit schließlichem Übergang in fibröse Atrophie des gesamten Endometrium auslösen. Diese Präparate werden mit Erfolg zur Therapie adenomatöser Hyperplasien, inoperabler Carcinome und von Endometrioseherden verwandt, zur Verödung und Ausschaltung des Endometrium. Ihre Anwendung ist daher zur Konzeptionsverhütung nicht ohne Gefahren und nur bei vorsichtiger Dosierung vertretbar. Bei der intrauterinen Applikation gelingt es, die Gestagenwirkung im Sinne eines parakrinen Effektes auf die unmittelbare Umgebung des Applikationsortes zu beschränken. Hinsichtlich der erwünschten Kontrazeption ist die Wirkung die gleiche wie bei generalisierter Gestagenzufuhr, da die Nidation der Blastocyste vom Verhalten der oberflächlichen Endometriumanteile abhängt; hinsichtlich des Endometrium ergibt sich der erfreuliche Unterschied, daß die zur Regeneration bedeutungsvollen basalen Schichten ganz unversehrt bleiben. Wie wir anhand eines

Falles demonstrieren können, werden auch im Myometrium liegende Adenomyoseherde nicht im geringsten durch das UPS verändert.

Die uns von den rein mechanisch wirkenden Intrauterinpressaren her bekannte, ebenfalls perifokale Dezidualisierung des Endometrium unterscheidet sich schon morphologisch deutlich von der durch das UPS bedingten perifokalen starren Sekretion: die mechanisch induzierte Dezidualisierung entspricht mit Ausnahme der fokalen Begrenzung in allen Einzelheiten einer echten Schwangerschaftsdezidua; sie enthält zum Unterschied von der starren Sekretion sezernierende, voll entwickelte Drüsen. Aufgrund dieser histologischen Unterschiede wird der Morphologe somit in die Lage versetzt, auch ohne nähere Angaben des Klinikers zu erkennen, welches Pessar die Patientin benutzte.

Unsere Serie ist noch zu klein, um zu bindenden Schlüssen zu gelangen. Wir glauben aber, daß sich bereits jetzt mit der rein lokalen Anwendung des Gestagen eine weitaus ungefährlichere Methode der Applikation abzeichnet als bei der generalisierten Anwendung in Form von Ovulationshemmern sowie peroralen oder injizierten Gestagenen. Gegenüber den einfachen Intrauterinpressaren, welche zur mechanischen Dezidualisierung mit gut erhaltenen sezernierenden Drüsen führen, ergibt sich ein zusätzlicher Schutz durch die gestagen-induzierte Drüsenatrophie; somit ist aller Wahrscheinlichkeit nach auch eine weitere Senkung der Schwangerschaftsrate gegenüber den rein mechanisch wirkenden Pessaren zu erwarten (Haspels, 1973; Johannisson, 1973; Perlmutter, 1974). Die antikonzep­tionelle Wirkung des UPS kann somit sicher auf die morphologischen Veränderungen der oberen, für die Nidation entscheidenden Endometriumschichten zurückgeführt werden und bedarf keines zusätzlichen Mechanismus.

Klinische Untersuchungen an 3 121 Frauen ergaben weiterhin nach 12monatiger Einlage eines Progestasert-Systems neben einer deutlichen Verminderung der Schwangerschaftsrate auch keine vermehrten Komplikationen im Vergleich zu analogen Untersuchungen nach Einlage rein mechanisch wirkender Pessare (Pharriss *et al.*, 1974). Zur Beurteilung des genauen zeitlichen Ablaufs der perifokalen Dezidualisierung und der Reversibilität unter Berücksichtigung vorausgegangener Einnahmen von Ovulationshemmern ist die histologische Untersuchung weiterer größerer Fallzahlen erforderlich.

Literatur

- Brenner, P. F., Cooper, D. L., Mishell, D. R.: Clinical study of a progesterone-releasing intrauterine contraceptive device. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **121**, 704 (1975)
- Dallenbach-Hellweg, G., Grumbrecht, C.: Strukturwandlungen der Adenomyosis uteri und der Endometriosis externa unter dem Einfluß zugeführter Hormone. *Virchows Arch. Abt. A* **367**, 241—254 (1975)
- Doyle, L. L., Clewe, T. H.: Preliminary studies of the effect of hormone releasing intrauterine devices. *Amer. J. Gynec.* **101**, 564 (1968)
- Haspels, A. A.: Anwendung der Intrauterinpressare. *Arch. Gynäk.* **214**, 464 (1973)
- Horne, H. W., Scott, J. M., Underwood, L. H.: Microdose intrauterine progestagen associated with intrauterine contraceptive devices. *Int. J. Fert.* **15**, 210 (1970)
- Johannisson, E. D. B.: Recent developments with intrauterine devices. *Contraception* **8**, 99 (1973)
- Perlmutter, J. F.: Experience with the Dalcon-Shield as a contraceptive device. *Obstet. and Gynec.* **43**, 443 (1974)

- Pharriss, B., Erickson, R., Bashaw, J., Hoff, S., Place, V., Zaffaroni, A.: Progestasert: a uterine therapeutic system for long-term contraception: I. Philosophy and clinical efficacy. *Fertil. and Steril.* **25**, 915 (1974)
- Runge, H.: *Blutung und Fluor*. Leipzig und Dresden: Theodor Steinkopff 1936
- Scommegna, A., Avila, T., Luna, M., Rao, R., Dmowski, W. P.: Fertility control by intrauterine release of progesterone. *Obstet. and Gynec.* **43**, 769 (1974)
- Scommegna, A., Pandya, G. N., Christ, M., Lee, A. W., Cohen, M. R.: Intrauterine administration of progesterone by a slow releasing device. *Fertil. and Steril.* **21**, 201 (1970)
- Sestradi, B., Gibor, Y., Scommegna, A.: Antifertility effects of intrauterine progesterone in the rabbit. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **109**, 536 (1971)
- Tillson, S. A., Marian, M., Hudson, R., Wong, P., Pharriss, B., Aznar, R., Martinez-Manautou, J.: The effect of intrauterine progesterone on the hypothalamic-hypophyseal-ovarian axis in humans. *Contraception* **11**, 179 (1975)
- Wentz, W.: Effect of a progestation agent on endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Obstet. and Gynec.* **24**, 370 (1974)

Prof. Dr. G. Dallenbach-Hellweg
Frauenklinik des Klinikums Mannheim
Städt. Krankenanstalten
D-6800 Mannheim
Bundesrepublik Deutschland