

tretenen Gallenblasenreflexes, beim Gesunden wie beim gallekranken Menschen. Auch diese Zellen mußten wir nach den oben angeführten Kriterien als abgerundete Darmepithelien ansprechen.

Diskussion

Die vorgelegten Untersuchungsergebnisse zeigen, daß granulierten Leukozyten bei der Berührung mit ausgeheberter menschlicher Reflexgalle augenblicklich zerfallen, so daß derartige Zellen in einer solchen Galle nicht vorkommen können, auch wenn sie frisch untersucht wird. Bei den sich in der menschlichen Reflexgalle häufig findenden Rundzellen handelt es sich m. E. weder um Leukozyten aus den Gallenwegen noch etwa um Leberzellen, sondern im wesentlichen wohl um abgestoßene und abgerundete Darmepithelien. Als Beleg dafür sei angeführt: 1. Die Zellen sind im Durchschnitt deutlich größer als Leukozyten. 2. Sie sind fast alle oxydasenegativ. 3. Ähnliche Zellen lassen sich nach Magnesiumsulfatreiz auch von der Schleimhaut des gesunden Jejunums und selbst des Rektums gewinnen.

Wenn diese Annahme zutrifft, so sagt der Zellbefund bei der Duodenalsondierung, auch nach Auslösung des Gallenblasenreflexes, in erster Linie etwas über den Zustand der Darmschleimhaut aus. Ob indirekt daraus auf die Verhältnisse in den Gallenwegen geschlossen werden kann, bleibt abzuwarten. Für die Praxis dürfte sich daher zunächst die Folgerung ergeben, mit der gebräuchlichen und klinisch häufig so willkommenen Annahme einer Leukozytenausschüttung aus den Gallenwegen und den sich darauf stützenden Schlüssen über eine Entzündung der Gallenwege zu-

rückhaltend zu sein. Im ausgeheberten gallehaltigen Darmsaft sind Leukozyten aus den vorstehend angeführten Gründen nicht zu erwarten. Die hier, besonders nach dem üblichen Magnesiumsulfatreiz, häufig massenhaft auftretenden abgerundeten Darmepithelien werden wohl meistens als Leukozyten fehlgedeutet.

Nach unseren Erfahrungen finden sich im gallefreien oder gallearmen Duodenalsaft in seltenen Fällen auch einmal echte granulierten Leukozyten, — vielleicht aus dem Magen verschleppt. Es mag außerdem auch vereinzelt schwere eitrige Cholangitiden geben, bei denen zeitweise kaum mehr Galle in den Darm ausgeschieden wird und statt dessen reiner Eiter fließt. In beiden Fällen erscheint jedoch zur Definierung dieser Leukozyten eine zuverlässige Färbung, am besten mit Peroxydase-Haemalaun (Hegemann) erforderlich, da auf andere Weise eine sichere Unterscheidung von den weitaus häufiger vorkommenden abgerundeten Darmepithelien nicht möglich ist.

Schrifttum

(Eine ausführliche Mitteilung der Untersuchungsbefunde ist in der Deutschen Zeitschrift für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 17 [1957], 258, erschienen.)

Franke, H. A.: Zur Pathogenese, Klinik und Therapie der Cholangitis. (Stuttgart 1955.) — Härtlein, U.: Inaugural-Dissertation, Erlangen 1948. — Heidenhain, R.: Pflügers Arch. Physiol. 43 (1888), Supplementheft. — Henning, H., S. Witte: Arch. klin. Med. 198 (1951), 91. — Kalk, H., E. Wildhirt: Dtsch. med. Wschr. 81 (1956), 1253. — Lodenkämper, H.: Verh. Dtsch. Ges. Verdauungskrankheiten, XVII. Tagung. (Stuttgart 1954.)

(Anschr.: Priv.-Dozent Dr. F. Hegemann, Medizinische Universitäts-Klinik, Münster/Westf., Westring 3)

Aus der I. Universitäts-Frauenklinik München (Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach)

Zur Steuerung des Menstruationszyklus¹

Alte und neue Anschauungen über die Steuerung und Auslösung der Menstruationsblutung

Von Hans Burger

Unsere Vorstellungen über die Steuerung des Menstruationszyklus und die Auslösung der menstruellen Blutung sind mit den fortschreitenden naturwissenschaftlichen Erkenntnissen zwangsläufig einem dauernden Wandel unterworfen.

Von **alten und recht primitiven Vorstellungen** über die Menstruation in der antiken Medizin berichtet Schadewaldt (26) in einer reizvollen Studie. Danach sollte ein Dämon die Frau in ihren kritischen Tagen in Besitz nehmen und ihr dabei einen Schaden zufügen, so daß es notwendig erschien, diesen bösen Geist durch Zaubersprüche, Fetische oder Brech- und Abführmittel auszutreiben. Nach Meinung anderer war es der Biß von Schlangen, Eidechsen oder langsnäbeligen Vögeln, der zu einer Verletzung der Genitalregion und damit zur Blutung führte. Um sich davor zu bewahren, legten die Frauen bestimmte Schutzkleidungen an, die auch

einen zusätzlichen hygienischen Zweck verfolgten und die schon in den ältesten Zeiten aus Papiertüten oder Binden aus Bast, Fasern oder Gras bestanden. Diese Binden wurden bei den Römern beim ersten Eintreten der Menstruationsblutung der die Menstruation schützenden Gottheit Artemis geopfert oder auch als Zeichen der Reife über das ganze Leben zu Hause aufbewahrt.

Bei den alten Indern und Persern waren metaphysische Überlegungen eng mit der Erklärung der Menstruation verknüpft, die als das Ergebnis der in die Welt gekommenen Sünde und der daran geknüpften Buße betrachtet wurde. Diese die Menstruation mit einer Schuld verbindende Meinung hat viele Jahrhunderte überdauert und auch in der christlichen Religion ihren Niederschlag gefunden. Noch im 12. Jahrhundert brachte die Heilige Hildegard von Bingen die Menstruation mit dem Sündenfall in enge Beziehung, und sie glaubte ernstlich, daß Eva im Paradies noch nicht menstruiert war.

¹ Nach der am 27. 11. 1956 gehaltenen Antrittsvorlesung.

Die Annahme, daß das Menstrualblut schädlich sei, und daß die Menstruation einen Reinigungsprozeß darstelle, hat vor allem die Gedankenwelt der alten römischen Ärzte beherrscht. Noch in der heutigen Zeit wird diese Meinung vielerorts vertreten und die Existenz eines sog. „Menotoxins“ [Smith (28)] ernsthaft diskutiert. Aus der Vorstellung von der Giftigkeit des Menstrualblutes erklären sich die auch heute noch bei Juden und Moslems bestehenden Vorschriften über das Verhalten während der Menstruation und die anschließenden Reinigungsmaßnahmen.

Der Zusammenhang zwischen Menstruation und Konzeption blieb lange Zeit unerkannt und die Beziehungen zwischen der Menstruation und den Vorgängen im Ovar zu ahnen war erst möglich, nachdem Vesal die Beckenorgane näher kennengelernt und de Graaf (1673) die Eierstocksbläschen aufgefunden hatte. Nach der Entdeckung des Eies durch v. Baer (1824) wurde dann über einen langen Zeitraum die Auffassung vertreten, daß zwischen der Eilösung aus dem Eierstock und dem Eintreten der Menstruation enge zeitliche Beziehungen bestehen in dem Sinne, daß um die Zeit der Menstruation das Ei frei würde. Diese irrierte Meinung stützte sich vor allem auf Beobachtungen an Säugetieren, indem die Menstruation der Frau und die Brunst der Tiere als ein gleichzusetzender Vorgang angesehen wurde, und es ist das Verdienst von Fraenkel (11), endgültig festgestellt zu haben, daß die Ovulation zeitlich vor die Menstruation fällt.

War man sich in der Mitte des 19. Jahrhunderts zwar endgültig darüber im klaren, daß enge Beziehungen zwischen dem Ovar und dem Uterus bestehen, so war die Koordination dieser Vorgänge noch weitgehend unbekannt. Es herrschte einerseits die Meinung vor, daß die Uterusschleimhaut im Verlauf des Zyklus ein konstantes Aussehen habe. Andererseits wurden zwar Veränderungen festgestellt, aber das Bild der Sekretionsphase des Endometriums wurde fälschlicherweise als chronisch-hyperplasierende Endometritis bezeichnet. Die glanduläre Hyperplasie, die verschiedenen Formen der Endometritis und die Dysmenorrhoea membranacea galten als Teilbilder des menstruellen Zyklus. Theilhaber (32) und Hartje (12) gaben zu Anfang des 20. Jahrhunderts die ersten richtigen Hinweise und Hirschmann und Adler (14) waren es, welche im Jahre 1908 erstmalig eine exakte Beschreibung der zyklischen Veränderungen im Endometrium erbrachten, die auch heute noch Gültigkeit hat. Während Hirschmann und Adler (14) sich lediglich mit der Morphologie der Gebärmutter-schleimhaut beschäftigten, waren es später R. Meyer (19) und vor allem R. Schröder (27), die das Zyklusgeschehen im Endometrium und gleichzeitig im Ovar verfolgten und die fundamentalen Kenntnisse der Koordination zwischen Eierstock und Gebärmutter-schleimhaut herausarbeiteten. Durch ihre Untersuchungen hat sich einwandfrei ergeben, daß die der Periodenblutung vorausgehenden 4 Wochen das eigentliche Wesen des Genitalzyklus ausmachen. Nach Schröder (27) stellen sich die Vorgänge am Ovar und am Endometrium folgendermaßen dar (Abb. 1*):

Sogleich nach dem Ablauf der Regelblutung erfolgt im Eierstock das Wachstum eines oder mehrerer Graafscher Follikel, dem ein Drüsenwachstum in der Gebärmutter-

schleimhaut, die sog. Proliferationsphase, parallel geht. Etwa 13—17 Tage, im Mittel 15 Tage, nach der letzten Menstruation, kommt es zum Follikelsprung und zur Bildung eines Gelbkörpers, der beim Ausbleiben einer Schwangerschaft etwa 14 Tage funktionstüchtig bleibt. Im gleichen Zeitabschnitt findet sich das Bild der sekretorischen Phase der Gebärmutter-schleimhaut, die bei ausbleibender Einbettung des Eies unter den Zeichen der Menstruationsblutung nach außen abgestoßen wird.

Bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts vertrat man, bedingt durch die Autorität Pflügers (24), die Meinung, daß dieses harmonisch-rhythmische Zusammenwirken von Ovar und Uterus auf einer Intervention des Nervensystems beruhe und daß es sich hier um koordinierte, im Grunde genommen unabhängige Prozesse an Ovar und Uterus handle.

Von Knauer (17) und Fraenkel (11) wurde indessen klar erkannt, daß die Vorgänge am Uterus und speziell am Endometrium durch chemische Stoffe induziert werden, die auf dem Blut- oder Lymphweg vom Ovar zur Gebärmutter gelangen. Damit war die Grundlage zur gynäkologischen Hormonforschung gelegt, die uns in der Folgezeit eine Fülle von Erkenntnissen gebracht hat. Aschheim und Zondek (1) waren es, die auf Grund umfangreicher Versuche ergänzend darauf hinweisen konnten, daß auch das Ovarium einer übergeordneten hormonalen Steuerung durch den Vorderlappen der Hypophyse unterworfen ist, der wiederum eine enge funktionelle Einheit mit der Zwischenhirnregion bildet.

Entsprechend der heute noch vielfach üblichen Lehrmeinung spielt sich die Regulation des Zyklus folgendermaßen ab (Abb. 2):

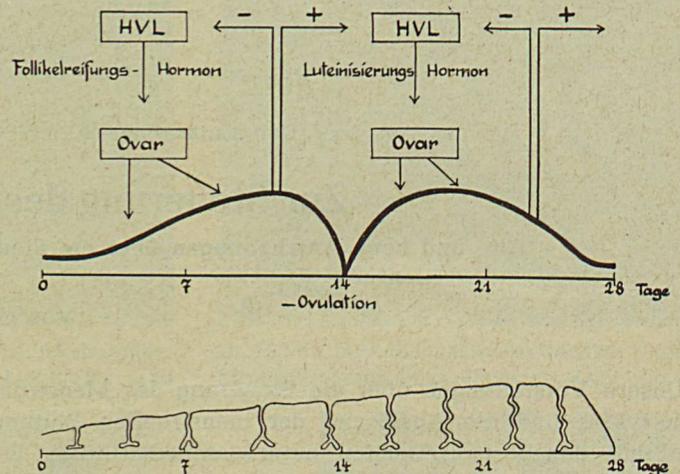


Abb. 2. Unsere „klassische“ Vorstellung über die Regulation des Menstruationszyklus (schematisiert)

Durch ein gonadotropes Hormon der Hypophyse, das Follikelreifungshormon, wird im Eierstock das Wachstum und die Reifung eines Follikels hervorgerufen. Dieser bildet zunehmend Follikelhormon, unter dessen Einfluß der proliferative Aufbau des Endometriums vonstatten geht. Die ansteigende Konzentration des Follikelhormons im Blut in der ersten Hälfte des Zyklus führt zu einer Verminderung der Ausschüttung von Follikelreifungshormon und zur steigenden Abgabe von Luteinisierungshormon. Follikelreifungshormon (FSH) und Luteinisierungshormon (LH) bedingen die Ovulation, das Luteinisierungshormon (LH) wandelt den gesprungenen Follikel in einen Gelbkörper um und regt die

* Abbildungen 1 und 4—6 siehe Tafeln Seite 2007—2008.

Bildung von Corpus-luteum-Hormon an. Mit ansteigender Konzentration des Gelbkörperhormons wird die Produktion von Luteinisierungshormon (LH) im Hypophysenvorderlappen mehr und mehr gebremst und die erneute Abgabe von Follikelreifungshormon (FSH) induziert. Die Verminderung des Luteinisierungshormons (LH) hat die Rückbildung des Gelbkörpers, den Abfall der Sexualhormone im Blute, die regressiven Veränderungen des Endometriums und damit die Menstruationsblutung zur Folge.

Die Forschung des letzten Jahrzehnts hat jedoch eindeutig ergeben, daß wir unsere Vorstellungen über die hormonale Zyklusregulierung erheblich erweitern müssen, wobei vor allem folgende Tatsachen bemerkenswert sind:

1. Daß an der Zyklusregulierung ein 3. Hypophysenvorderlappenhormon, das sog. luteotrope Hormon oder Prolaktin, kurz LTH genannt, beteiligt ist.

2. Daß in der 1. Zyklushälfte nicht nur Follikelhormon, sondern auch etwas Progesteron gebildet wird, dem bei der Auslösung der Ovulation wahrscheinlich eine ursächliche Bedeutung zukommt.

3. Daß in der 2. Hälfte des Zyklus, in der sog. Gelbkörperphase, nicht nur Progesteron, sondern auch Follikelhormon und zwar in ähnlicher Konzentration gebildet wird wie in der ersten Zyklushälfte.

4. Daß das Ovarium der Frau auch androgene Hormone produziert und daß ihnen im Rahmen des Zyklus eine physiologische Aufgabe zukommt, die allerdings noch nicht klar umrissen ist.

Der Zyklus mit seinen genitalen und extragenitalen Veränderungen ist demnach, wie es von Junkmann (16) konzipiert und von Buschbeck (7) aufgezeigt wurde, das Resultat eines Zusammenspiels von 3 Hormonen des Hypophysenvorderlappens mit 3 Hormonen des Ovariums, die sich gegenseitig fördernd und hemmend beeinflussen (Abb. 3).

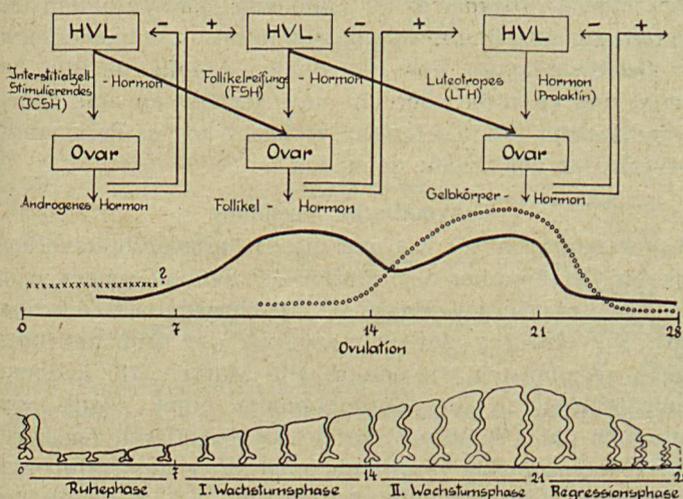


Abb. 3. Eine neue Vorstellung über die Regulation des Menstruationszyklus [modifiziert nach Buschbeck (7)]

In der hormonalen Einleitung des Zyklus wird mit der zunehmenden Bildung von Luteinisierungshormon (LH oder auch JCSH-interstitialzellstimulierendes Hormon genannt) im Hypophysenvorderlappen das interstitielle Gewebe des Ovars zur Bildung von männlichem Hormon, wahrscheinlich Androsteron [Zander (34)] angeregt. Es folgt die möglicherweise durch Androgene ausgelöste Produktion von Follikel-

reifungshormon (FSH), das zusammen mit dem Luteinisierungshormon die Follikelreifung und Follikelhormonbildung bewirkt. Follikelhormon führt, möglicherweise über das Sexualzentrum, zur Ausschüttung des 3. gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormons, des luteotropen Hormons (LTH), das die Umwandlung des Follikels in einen Gelbkörper und die Abgabe von Progesteron hervorruft. Die zunehmende Gelbkörperhormonproduktion führt zu einer allmählichen Verminderung der Ausschüttung von luteotropem Hormon aus der Hypophyse, das bewirkt eine Rückbildung des Gelbkörpers, einen Abfall der Sexualhormone im Blut und damit die menstruelle Blutung.

Es bestehen demnach im Verlauf des Zyklus 3 hypophysär-ovarielle Funktionskreise (androgener, östrogener und gestagener Funktionskreis), die, einander sich überschneidend, folgen und beim Ausbleiben einer Befruchtung in einer „Regressionsphase“ ihren Abschluß finden. Diese Auffassung des Zyklusmechanismus von Junkmann (16) hat vieles für sich, da auch beim Mann die gonadale Steuerung durch Luteinisierungs- und Follikelreifungshormon erfolgt, die bei der Frau lediglich durch den gestagenen, der Fortpflanzungsaufgabe dienenden Funktionskreis ergänzt wird. Daraus ist weiter zu folgern, daß es nicht mehr gängig ist, ein bestimmtes Hormon der Hypophyse oder des Ovariums einer bestimmten Zyklusphase, der Proliferations- und Sekretionsphase des Endometriums, zuzuordnen. Es kommt zu einem Verfließen der Grenzen der einzelnen Phasen und es hängt, worauf Buschbeck (7) besonders hingewiesen hat, von der Reaktionsbereitschaft und der spezifischen Ansprechbarkeit der genitalen Gewebe ab, welches Hormon im jeweiligen Zyklusabschnitt bei der Struktur- und Funktionsgestaltung des Endometriums dominiert.

Die morphologischen Veränderungen am Endometrium

Was geschieht nun am Endometrium im Verlauf dieses sich regelmäßig wiederholenden hormonalen Zusammenspiels?

Ausgehend von den Arbeiten Schröders (27), der uns die histologischen Grundlagen der zyklischen Veränderungen im Endometrium vermittelte, wandten amerikanische Forscher ihr Interesse mehr dem funktionellen Geschehen in der Gebärmutter-schleimhaut zu. Markee (18) war es vor allem, der bei Affen Endometrium in die Vorderkammer des Auges verpflanzte und das Verhalten der Endometriumgefäße im Verlauf des Zyklus studierte. Markee (18) u. a. machte nicht nur die wichtige Feststellung, daß die Gefäße in den einzelnen Zyklusphasen eine ganz bestimmte Verlaufsform zeigen, sondern daß sie in ganz spezifischer Weise auf die weiblichen Sexualhormone reagieren. Die auf diesen Untersuchungen beruhenden Anschauungen bestimmen heute weitgehend unsere Konzeption über die Veränderungen des Endometriums im Verlauf des Zyklus und über den Entstehungsmechanismus der menstruellen Blutung. Die Vorgänge im Zyklus stellen sich nach Markee (18) und entsprechend unseren Vorstellungen der Zyklussteuerung modifiziert etwa folgendermaßen dar (Abb. 3—6):

An die Menstruationsblutung, die zur Abstoßung des größten Teils des Endometriums, der sog. Functionalis, führt, schließt sich eine Ruhephase an, die nach der vollständigen Reepithelialisierung des Restendometriums, der sog. Basalis, für etwa 4—5 Tage besteht und die etwa der androge-

nen Phase des Zyklus entspricht. Ihr folgt die primäre Wachstumsphase, die etwa bis zur Mitte des Zyklus reicht und die dem östrogenen Abschnitt des Zyklus zuzuordnen ist. Unter der Einwirkung des vom Gelbkörper gebildeten Progesterons schließt sich eine sekundäre Wachstumsphase an, die sich über einen Zeitraum von 5—6 Tagen nach der Ovulation erstreckt und die etwa der gestagenen Phase des Zyklus entspricht. Zuletzt macht sich eine Periode der Regression bemerkbar, die als Vorläufer der Menstruation anzusehen ist.

Während der primären Wachstumsphase (Abb. 5), die, wie schon oben ausgeführt, unter dem vorherrschenden Einfluß des Follikelhormons steht, kommt es aus den verbliebenen Endometriumsresten zu einer Proliferation des Drüsenepithels. Die Drüsenzellen und -kerne, die etwa bis zur Ovulation eine deutliche Größenzunahme erkennen lassen, zeigen vom 7. Tag des Zyklus ab eine zunehmende Zellteilungstätigkeit mit einem Mitosenmaximum zwischen dem 13. und 16. Tag. Eine Vermehrung der Mitochondrien und eine Vergrößerung des Golgi-Apparates geht diesen Veränderungen parallel. Die Drüsen ziehen gestreckt zur Oberfläche der Gebärmutter-schleimhaut. Das Drüsenepithel wird von einem lockeren Bindegewebe umgeben, das unter der Wirkung des Follikelhormons ebenfalls zunehmend proliferiert und wasserreicher wird. Vom 8.—10. Zyklustag an wird außerdem ein feinmaschiges Gitterfasernetz nachweisbar, das unter dem Einfluß des Follikelhormons gebildet wird und die Verfestigung des Schleimhautstromas garantiert. Die Gefäße des Endometriums, die im Myometrium in der Nähe der basalen Schleimhautschicht entspringen, verlaufen leicht geschlängelt zur Oberfläche. Sie wachsen, hypertrophieren und erweitern sich unter dem Einfluß des östrogenen Hormons und führen damit unter ständiger rhythmischer Gefäßkontraktion zu einer verstärkten Durchblutung der Schleimhaut.

In der sekundären Wachstumsphase (Abb. 6), die unter dem gemeinsamen Einfluß von Follikelhormon und Progesteron steht und die entsprechend der präovulatorischen Gelbkörperhormonbildung vom Ende der Follikelphase 5 bis 6 Tage in die eigentliche Sekretionsphase hineinreicht, kommt es zur Umwandlung der Schleimhaut. Durch einen erneuten Wachstumsschub des Drüsenepithels wird eine Weiterstellung und rasch zunehmende Schlängelung der Drüsen bemerkbar. Die weitere Zunahme des Drüsenepithels wird hernach durch Vergrößerung der Drüsenzellen infolge der Ansammlung von Zellsekreten verursacht. Die Zellkerne rücken gegen die Lichtung der Drüsen, basal kommt es zur Ausbildung von Sekretvakuolen, und die Mitochondrien und der Golgiapparat nehmen weiter an Zahl und Umfang zu. Mit fortschreitender Differenzierung der Drüsenepithelien werden immer größere Mengen von Zellsekreten, vor allem Schleimstoffe, gebildet und ins Drüsenlumen ausgestoßen. Das eigentliche Sekretionsstadium der Schleimhaut ist erreicht. Das Stroma wird unter der Wirkung der Hormone noch weiter aufgelockert und saftreicher. Das Gitterfasernetz stellt sich jetzt in Form eines dichten Netzwerkes dar, welches vornehmlich im Bereich der Drüsen und Gefäße angeordnet ist. Die Spiralgefäße breiten sich weiter aus, sie sind dilatiert und in charakteristischer Weise vielfach gewunden, ein Effekt, der vor allem der Wirkung des Progesterons zugeschrieben wird.

Einige Tage vor der zu erwartenden Menstruation setzt die Rückbildung der Schleimhaut ein. Die Höhe der Drüsenepithelien nimmt ab, Kerngröße und Menge des Zellplasmas werden geringer, Mitochondrien und Golgi-Apparat zeigen regressive Erscheinungen. Die Durchsättigung des Bindegewebes geht deutlich zurück, so daß Drüsen und Gewebe zusammengeschoben werden. Diese auf einer Verminderung der Hormonkonzentration am Endometrium beruhenden Erscheinungen führen zu einer erheblichen Knäuelbildung der Spiralarterien, zu einer Verlangsamung des Blutstroms bis zur Stase, zur Leukozytenemigration ins Gewebe und zur Bildung oberflächlicher Nekrobiosen und vasokonstriktorischer Stoffe, bei denen es sich nach neueren Anschauungen um sogenannte Menotoxine, also Menstruationsgifte, handelt [Smith und Smith (28)]. Die Wirkung dieser gefäßkontrahierenden Mittel verstärkt sich im Sinne eines Circulus vitiosus immer mehr, bis eine Gefäßblähung mit Diapedesis- und Rhexisblutung, die Menstruationsblutung, einsetzt.

Markee (18), Ober (21) u. a. vertreten nun die Meinung, daß der regelrechte Ablauf der Menstruationsblutung das System der durch Progesteron induzierten Spiralarterien zur Voraussetzung hat. Dieser Anschauung steht allerdings entgegen, daß bei der Frau mit monophasischem Zyklus und bei gewissen Affen trotz des Fehlens eines endometriellen Spiralarteriensystems zyklische Blutungen auftreten, die sich nach außen hin nicht von einer Blutung nach biphasischem Zyklusverlauf zu unterscheiden brauchen. Bei der morphologischen Beurteilung des Abstoßungsmechanismus der Gebärmutter-schleimhaut werden nach unserer Erfahrung und der von Hinz (13) wesentliche Abweichungen häufig vermißt. Der Blutungstyp — das lehren uns der verschiedenartige Blutungsverlauf z. B. bei der glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometriums und die zahlreichen Untersuchungen mit neuen oralen und zu injizierenden Sexualhormonpräparaten — wird in erster Linie von dem Verhalten der Sexualhormone, ihrem Mengenverhältnis zueinander und der Geschwindigkeit des hormonalen Abfalls im Blut bestimmt und ist nicht oder nur unwesentlich an eine spezifische Struktur (Spiralarterien), vielmehr an das Permeabilitätsverhalten der Gefäße gebunden.

Enzymatische Vorgänge

Untersuchungen zur Klärung dieses Permeabilitätsverhaltens der Gefäße unter dem Einfluß der Sexualhormone wurden von uns [Burger, Hager u. Zimmermann (3)] durchgeführt. Zur Prüfung der Permeabilität der Endometriumsgefäße verpflanzten wir ähnlich wie Markee (18) Endometriumstückchen in die Vorderkammer eines Auges von Kaninchen (Abb. 7). Wir verabreichten den Tieren den Farbstoff Fluoreszin und verglichen quantitativ mit Hilfe einer besonderen optischen Einrichtung die Ausscheidung des Farbstoffs in die Vorderkammer des Normalauges und des Transplantatauges. In diesem kommt es zu einem zusätzlichen Übertritt von Farbstoff aus den Endometriumgefäßen und aus der Differenz der Ausscheidungswerte von Normalauge und Transplantatauge kann nunmehr die Ausscheidungsgröße der Endometriumsgefäße unter verschiedenen hormonalen Bedingungen ermittelt werden.

Die Versuche ergaben kurz zusammengefaßt (Abb. 7), daß die Injektion auch von kleinsten Mengen Follikelhormon

zu einer raschen Permeabilitätssteigerung der Gefäße führt, die schon einige Minuten nach der Hormongabe einsetzt, und daß durch zusätzliche Gelbkörperhormongaben die Austauschvorgänge noch wesentlich gesteigert werden, wobei Progesteron, allein verabreicht, wirkungslos ist. Weitere

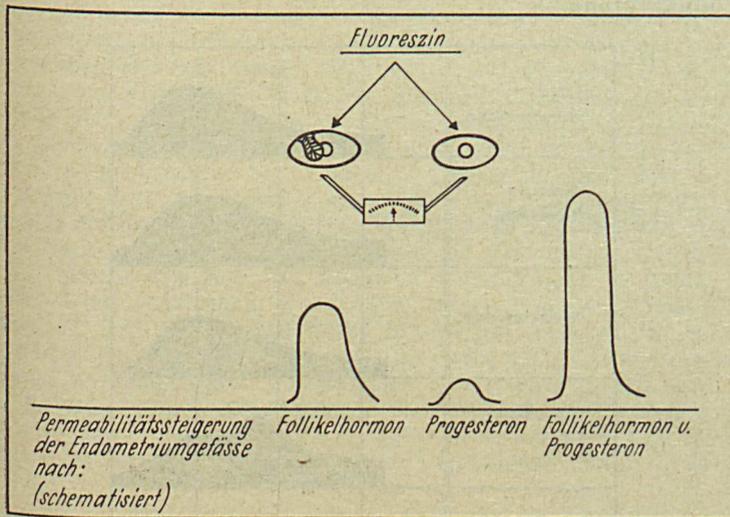


Abb. 7. Schematische Darstellung der Methode zur Prüfung der Permeabilität der Endometriumgefäße unter dem Einfluß von Sexualhormonen und des Permeabilitätsverhaltens nach alleiniger Verabreichung von Follikelhormon oder Progesteron und nach gleichzeitiger Anwendung beider Hormone [Einzelheiten in der Arbeit von Burger, Hager und Zimmermann (3)]

Versuche wurden mit Prostigmin angestellt [Burger, Hager u. Zimmermann (41)] aus der klinischen Beobachtung heraus, daß Prostigmin bei Patientinnen mit Amenorrhoe unter geeigneten Bedingungen eine Genitalblutung auszulösen vermag. Auch diese Untersuchungen zeigten (Abb. 8), daß

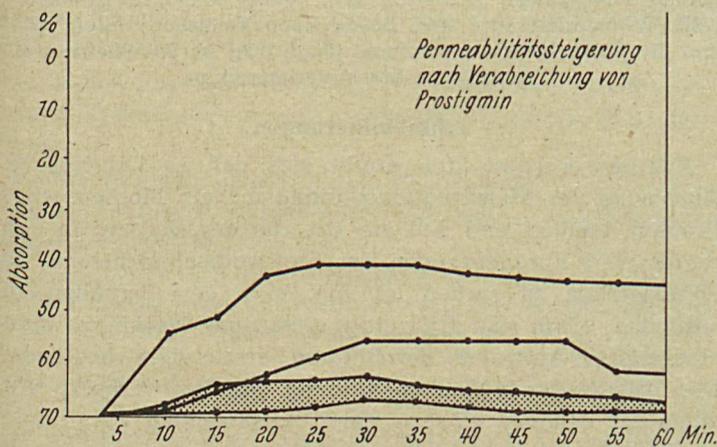


Abb. 8. Die Permeabilitätsänderungen der Endometriumgefäße nach Verabreichung von 0,5 ccm Prostigmin bei einem geschlechtsreifen Kaninchen. Die geschwärzte Fläche entspricht der Fluoreszinnormalausscheidung des Endometriumstransplantats, die weiß gehaltene Fläche zwischen den beiden überhöhten Kurven der Ausscheidung nach Prostigmin

Prostigmin eine rasch einsetzende und schnell wieder abklingende Permeabilitätsänderung an den Endometriumgefäßen verursacht, die allerdings nicht denselben Umfang wie nach den Sexualhormongaben erreichte.

Wir erhielten mit diesen Versuchen die Bestätigung, daß die weiblichen Sexualhormone die Gefäßpermeabilität in eindeutiger Weise zu beeinflussen vermögen und es wurde unter Beachtung der hormonalen Situation am Ende des

monatlichen Zyklus klargestellt, daß nicht die durch Follikelhormon in Verbindung mit Progesteron ausgelöste Hyperämie und Permeabilitätssteigerung die Ursache der genitalen Blutung darstellt, wie früher fälschlicherweise angenommen wurde, sondern daß erst nach dem Entzug der Sexualhormone, ja durch den Entzug der weiblichen Geschlechtshormone oder des Prostigmins und der damit verbundenen Verminderung der Austauschvorgänge die Periodenblutung eintritt.

Nunmehr stellt sich die weitere Frage, in welcher Weise sich die Steuerung der Permeabilitätsvorgänge durch die weiblichen Sexualhormone vollzieht. Zum Verständnis dieses Problems ist es notwendig, die in den vergangenen Jahren ermittelten Ergebnisse der physiologischen und biochemischen Forschung heranzuziehen. Diese haben ergeben, daß die Aufrechterhaltung normaler Permeabilitätsvorgänge und eine selektive Membranfunktion weitgehend von folgenden Faktoren bestimmt wird:

1. Von der Struktur der Gefäß- und Zellmembran. Die Lipidstruktur der Zellmembran [Danielli (8)] und die Fähigkeit der Sexualhormone, Lipoproteinverbindungen einzugehen [Szego und Roberts (31)], machen es in hohem Maße wahrscheinlich, daß die Semipermeabilität der Zellmembran durch die Sexualhormone beeinflusst wird. Auch Effekte physikalischer Natur, wie die hohe Grenzflächenaktivität der Steroide, müssen Beachtung finden, ohne daß wir darüber schon gesicherte Vorstellungen haben.
2. Vom Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System.
3. Vom Acetylcholin-Cholinesterase-System.
4. Vom Adenosintriphosphorsäure-Adenosintriphosphatase-System, kurz ATP-ATPase-System genannt.

Alle diese 3 Systeme werden nun, wie durch zahlreiche Tierversuche ermittelt wurde, unter der Einwirkung der weiblichen Geschlechtshormone grundsätzlich stimuliert, d. h. es findet eine Intensivierung der Austauschvorgänge statt. Am Endometrium der Frau selbst sind wir über das Verhalten des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System noch nicht hinreichend orientiert, hingegen ist uns das Verhalten der beiden anderen Systeme einigermaßen bekannt. Betrachtet man am Endometrium im Verlauf des Zyklus das Verhalten des Ferments Cholinesterase, das ein Ausdruck der Acetylcholinwirkung ist, so stellt man fest, daß der Fermenteffekt in den ersten zwei Dritteln des Zyklus anscheinend zunimmt, also die Austauschvorgänge begünstigt werden, daß aber dann ein Abfall bis zur folgenden Menstruation eintritt (Abb. 9). Auch die Adenosintriphosphatase zeigt in fast gleicher Weise wie die Cholinesterase einen Anstieg in den ersten zwei Dritteln des Zyklus und ein Absinken zur nächsten Periode hin (Abb. 9). Das ATP-ATPase-System nimmt im ganzen Stoffwechsel eine Schlüsselstellung ein. Hier wird die gesamte Energie gespeichert, die beim anaeroben und vor allem aeroben Abbau wichtiger Körperbausteine, insbesondere der Kohlenhydrate und Fette, entsteht. Dieses ATP-ATPase-System stellt seinerseits dem Organismus die Energien zur Verfügung, die er zur Hervorbringung seiner spezifischen Zell-Leistungen bedarf und auch die Aufrechterhaltung der Zellstruktur überhaupt ist an die Intaktheit dieses Systems gebunden. Die wichtigsten Energiequellen, die dieses sogenannte Adenylsäuresystem aufladen, stammen aus der anaeroben Glykolyse und vor

allem der Atmung mit ihren katalysierenden Fermenten. Soweit diese im Endometrium untersucht sind, zeigen sie ein ähnliches oder gleichartiges Verhalten wie die Adenosin-triphosphatase und die Cholinesterase (Abb. 9). Ebenso läßt eine nur unvollständig aufgeführte Reihe anderer Fermente und wichtiger Körpersubstanzen, die Beta-Glukuronidase,

metriums. Weitere Stoffwechselabläufe der Zelle werden dadurch sekundär in Mitleidenschaft gezogen und die dem Abbau dienenden Elemente des Gewebes wie z. B. die eiweißabbauenden Fermente, die am Ende des Zyklus im Endometrium besonders aktiv sind (Abb. 10), rücken in den Vordergrund.

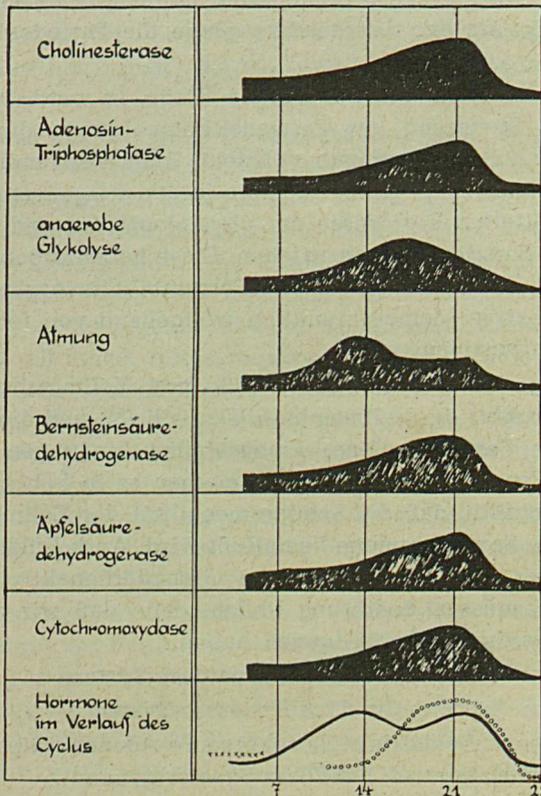


Abb. 9. Das Verhalten der Cholinesterase [Burger (5)], ATPase [Jones (15)], anaeroben Glykolyse [Raab (25)], Atmung [Burger und Kunz (6)], Bernsteinsäuredehydrogenase [Stuermer (30)], Äpfelsäuredehydrogenase [Stuermer (30)], Cytochromoxydase [Stuermer (30)] im Endometrium im Verlauf des Menstruationszyklus

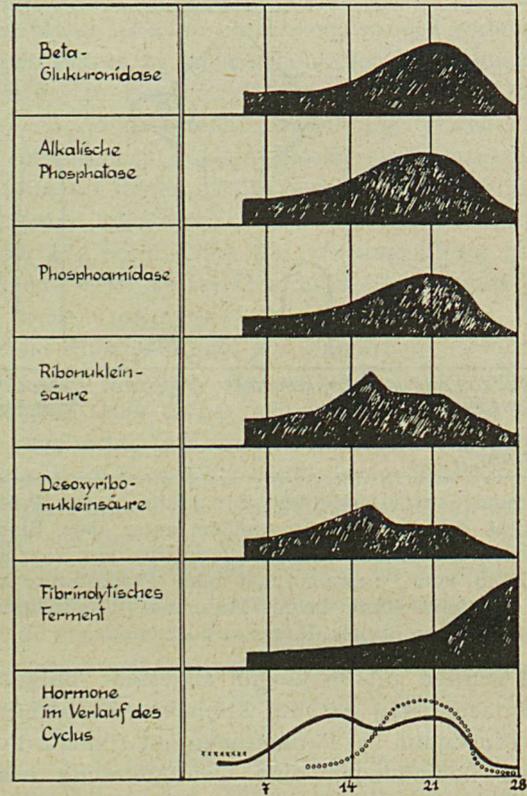


Abb. 10. Das Verhalten der Beta-Glukuronidase [Odell (22)], alkalischen Phosphatase [Atkinson (2)], Phosphoamidase [Neumann (20)], Ribonukleinsäure und Desoxyribonukleinsäure [Stein (29)] und des fibrinolytischen Ferments [Page (23)] im Endometrium im Verlauf des Menstruationszyklus

die alkalische Phosphatase, die Phosphoamidase, die Ribonukleinsäure und die Desoxyribonukleinsäure, ein ähnliches Verhalten wie die vorher besprochenen Fermente im Endometrium erkennen (Abb. 10). Vergleicht man nun den Ablauf dieser vielfältigen Stoffwechselfvorgänge im Endometrium mit dem Sexualhormonspiegel im Blut im Verlauf des Zyklus, so ergibt sich eine auffallende Parallelität.

Diese Tatsache kann nicht anders gedeutet werden, als daß nach dem Ausbleiben einer Befruchtung des Eies und im Gefolge der um den 21./22. Zyklustag beginnenden Rückbildung des Gelbkörpers [siehe bei Engle (10)] und des nun abfallenden Hormonspiegels im Blut im Beginn der 4. Woche des Zyklus eine allmähliche Regression des Stoffwechselgeschehens im Endometrium stattfindet. Reicht nämlich die Hormonkonzentration im Genitalbereich nicht mehr aus, um die Aufrechterhaltung derjenigen Stoffwechselprozesse zu gewährleisten, die eine den gegebenen Bedürfnissen des Gewebes angepaßte Durchblutung und Austauschrate garantiert, so resultiert daraus eine Alteration des Energiestoffwechsels, des Acetylcholin-Cholinesterasesystems und des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems. Die primären Folgen dieser Stoffwechselregression sind eine Störung der Austauschvorgänge zwischen Blutbahn und Gewebe des Endo-

Schlußfolgerungen

Aus dem Dargestellten ergibt sich, daß es sich bei der Auslösung der Menstruationsblutung um ein biochemisches Problem handelt und daß die Ursache der Blutung in den regressiven Veränderungen des Stoffwechselgeschehens im Endometrium zu suchen ist, die, nach den Befunden zu schließen, schon sehr frühzeitig, etwa eine Woche vor dem eigentlichen Auftreten der Blutung einzusetzen beginnen. Die fortschreitende Beeinträchtigung des Stoffwechsels, vor allem der Atmung, führt zu einer zunehmenden Verarmung an Energie, die unbedingt notwendig ist, um die Zell- und Gewebsstruktur des Endometriums aufrechtzuerhalten. Obgleich durch die Einschaltung der aeroben Glykolyse eine Reservequelle zusätzlich Energie liefert, und zwar zum Ende des Zyklus hin zunehmend [Raab (25)], kommt es zum Darniederliegen des Stoffwechsels und zum Zusammenbruch der Schleimhaut, die Menstruationsblutung tritt ein. Zur Auslösung der Blutung ist nach diesen Überlegungen demnach weder eine besondere Struktur der Gefäße, noch ein bestimmter Funktionszustand des Endometriums, noch ein spezieller Blutungsfaktor im Sinne eines Menotoxins notwendig. Das Auftreten der Blutung ist lediglich abhängig von den Veränderungen und dem Zustand des hormonal gesteuerten enzymatischen Zellgeschehens im Endometrium.

Schrifttum

(1) Aschheim, S., B. Zondek in B. Zondek: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. (Wien 1935.) — (2) Atkinson, W. B., H. Elftman: Proc. Soc. exp. Biol. 62 (1946), 148. — (3) Atkinson, W. B., E. T. Engle: Endocrinology 40 (1947), 327. — (4) Atkinson, W. B., H. Elftman: Endocrinology 40 (1947), 30. — (5) Burger, H., H. Hager, G. Zimmermann: Arch. Gynäk. 184 (1953), 86. — (6) Burger, H., H. Hager, G. Zimmermann: Vortrag im Naturwissenschaftl.-Medizinischen Verein Tübingen am 22. 6. 1953. — (7) Burger, H.: Arch. Gynäk. 190 (1957), 1. — (8) Burger, H., W. Kunz: Arch. Gynäk. 179 (1951), 660; Arch. exp. Path. Pharmacol. 213 (1951), 511. — (9) Buschbeck, H.: Gynaecologia 142 (1956), 112. — (10) Danielli, J. F.: Cell. Physiol. a. Pharmacol. N. Y. (Elsevier 1950.) — (11) Dreyfuss, M. L.: Amer. J. Cancer 38 (1940), 551. — (12) Engle, E. T.: Menstruation and its disorders. (Springfield 1950.) — (13) Fraenkel, L.: Arch. Gynäk. 68 (1903), 438; 91 (1910), 705. — (14) Hartje, A.: Mschr. Geburtsh. Gynäk. 26 (1907), 15; Z. Gynäk. 1907, 1465. — (15) Hinz, W.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 17 (1957), 835. — (16) Hitschmann, F., L. Adler: Mschr. Geburtsh. Gynäk., Band 27; Arch. Gynäk. 100 (1913), 233. — (17) Jones, H. W., R. Wade, B. Goldberg: Amer. J. Obstet. 64 (1952), 1118. — (18) Junkmann, K.: Ärztl. Wschr. 9 (1954), 289. — (19) Knauer: Zit. nach G. F. Winter (33). — (20) Markee, J. E.: The relation of blood flow to endometrial growth and the inception of menstruation in E. T. Engle "Menstruation and its disorders". (Springfield 1950.) — (21)

Meyer, R., C. Ruge II: Z. Gynäk. 37 (1913), 50; Arch. Gynäk. 100 (1913) 1; Z. Gynäk. 44 (1920), 1192; 49 (1925), 1345. — (22) Neumann, K., G. Oehlert, H. Hansmann: Z. Geburtsh. Gynäk. 141 (1954), 109. — (23) Ober, K. G.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 17 (1957), 610. — (24) Odell, L. D., W. H. Fishman: Amer. J. Obstet. 59 (1950), 200. — (25) Page, E. W., M. B. Glendening, D. Parkinson: Amer. J. Obstet. 62 (1951), 1100. — (26) Pflüger: Zit. nach G. F. Winter (33). — (27) Raab, E.: Arch. Gyn. 138 (1929), 726. — (28) Schade-waldt, H.: Med. Mitteilungen Schering 13 (1952), 87. — (29) Schröder, R.: Veit-Stöckel, Band 5, 2. Hälfte (1928). — (30) Smith, O. W., G. v. Smith: "Menstrual toxin-experimental studies" in E. T. Engle "Menstruation and its disorders". (Springfield 1950.) — (31) Stein, R. J., V. M. Stuermer: Amer. J. Obstet. 61 (1951), 414. — (32) Stuermer, V. M., R. J. Stein: Amer. J. Obstet. 61 (1951), 359. — (33) Szego, C. M., S. Roberts: Recent Progress in Hormone Research 8 (1953), 419. — (34) Theilhaber, A.: Münch. med. Wschr. 14 (1900), 453. — (35) Theilhaber, A., A. Meier: Arch. Gynäk. 66 (1902), 1; 70 (1903), 411. — (36) Theilhaber, A.: Münch. med. Wschr. 23 (1907), 1126. — (37) Winter, G. F.: Historisches zum menstruellen Zyklus. Abhandlungen aus dem Gebiete der Frauenkrankheiten und Geburtshilfe. (Halle 1955.) — (38) Zander, J.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 17 (1957), 876.

(Anschr.: Priv.-Dozent Dr. H. Burger, Städt. Frauenklinik Eßlingen a. N.)

Aus der Chirurgischen Klinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. E. Derra)

Die Phlegmasia coerulea dolens

Von J. Drewes und F. J. Schulte

1928 beschrieben Tremolieres und Veran (63) zum erstenmal ein Krankheitsbild, das durch folgende pathogenetische Grundeigenschaften gekennzeichnet ist:

1. Explosionsartige Gerinnung des Blutes im Bereiche des ganzen Venensystems einer Extremität bis in die kleinsten Venen.

2. Reflektorische Engerstellung der Arterien.

Beide Faktoren bedingen im schweren Falle eine vorwiegend venöse Nekrose.

R. Gregoire (29) gab dieser Erkrankung den Namen „Phlegmasia coerulea dolens“ oder „La phlébite bleue“, eine Bezeichnung, die in der englischsprachigen Literatur vielfach mit „blue phlebitis“ übersetzt wird. Th. Naegeli und P. Matis (5) beschreiben dieselbe Krankheit unter dem Namen „Fulminante tiefe Beinvenenthrombose“. R. Veal und Mitarb. (64) sprechen von „Akutem, massivem Beinvenenverschuß“, ein Name, der auch von J. Ellis und S. W. Windham (18) verwandt wird. H. Haimovici (33) überschreibt seine zusammenfassende Darstellung dieser Krankheit mit dem Namen „Venöse Gangrän der Extremitäten“. P. Decoult und Bastien (12) geben in einem kasuistischen Beitrag die Bezeichnung „Gangrän auf Grund arteriellem Spasmus bei Phlebitis“ an. W. W. Oaks und H. R. Hawthorne (52) sprechen von einer „Pseudoembolischen Phlebitis“. Langguth (36) bezeichnet die Phlegmasia coerulea dolens als „Akute Thrombose unter dem Bilde arterieller Embolie“, ein Name, der von P. C. Curti und B. Rossi (10) übernommen wurde.

Die Phlegmasia coerulea dolens beansprucht nicht zu unrecht aus differentialdiagnostischen und therapeutischen Gründen eine Sonderstellung innerhalb der thrombangitischen Affektionen der Extremitäten. In der vorliegenden Arbeit möchten wir eine umfassende Darstellung dieses

wenig bekannten Krankheitsbildes geben und über drei selbst beobachtete Fälle berichten.

In der für uns erreichbaren Literatur sind bisher 115 Fälle (Literaturverzeichnis: 1—12, 14, 15, 17—23, 26—36, 38—48, 51—55, 57—67) von Phlegmasia coerulea dolens, mit und ohne Nekrose, beschrieben worden. Sicher ist die Krankheit nicht so selten, wie aus dieser relativ kleinen Zahl geschlossen werden könnte. Schon vor der grundlegenden Arbeit von Tremolieres und Veran (1928) (63) wurden von französischen Autoren, z. B. von Hueter (1889) (34), Gaillard (1894) (26), Rey (1897) (41) und Pons (1905) (57), Fälle von venöser Gangrän beschrieben, die wir heute mit Sicherheit zum Bild der Phlegmasia coerulea dolens zählen dürfen, die damals aber noch nicht von anderen thromboembolischen Erkrankungen der Extremitäten abgegrenzt wurden. Auch nach Tremolieres und Veran scheint die Krankheit zunächst nur in Frankreich bekannt gewesen zu sein. In Deutschland beschrieb Läden (40) 1934 den ersten Fall von Phlegmasia coerulea dolens. 1937 folgte von Langguth (36) die erste ausführliche Darstellung der Erkrankung in deutscher Sprache. Auch in der Literatur englischer Sprache wurde erst 1936 ein Fall von „Blue phlebitis“ durch J. A. Bagen und N. W. Barker (4) veröffentlicht. Das ausgeprägte Krankheitsbild ist zwar leicht zu diagnostizieren, aber manchmal kann die Abgrenzung gegenüber anderen Formen von Thrombose und Thrombophlebitis schwierig sein. So fanden wir in der Literatur einige Fälle, die wir auf Grund der Beschreibung wahrscheinlich, aber nicht sicher zu dem hier