

FRIEDRICH HOFFMANN

Die  
Sexualhormontherapie  
in der Gynäkologie

ZWEITE AUFLAGE



JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

# Die Sexualhormontherapie in der Gynäkologie

VON

PROF. DR. FRIEDRICH HOFFMANN

CHEFARZT DER GEB.-GYN.-ABTEILUNG AM  
EVGL. KRANKENHAUS ESSEN-WERDEN

Zweite,  
verbesserte Auflage

Mit 48 Abbildungen im Text



1 9 5 5

JOHANN AMBROSIUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks,  
der fotomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Copyright 1953/1955 by Johann Ambrosius Barth, Leipzig

Printed in Germany

Satz und Druck von Wilhelm Hoppe Borsdorf-Leipzig III/13/12

Lizenz-Nr. 125-138-54

## Vorwort

Die Behandlung der ovariellen Funktionsstörungen mit den weiblichen Keimdrüsenhormonen hat in den vergangenen 25 Jahren durch die großen Fortschritte der klinischen und der experimentellen Forschung sowie nicht zuletzt durch die eindrucksvollen Ergebnisse der chemischen Erforschung der Keimdrüsenhormone und der technischen Gewinnung zahlreicher neuer und wirksamer Hormonpräparate eine schnelle und sich oft geradezu überstürzende Entwicklung durchgemacht. Gleichzeitig haben sich auch die Indikationsgebiete über den engeren Rahmen des gynäkologischen Fachgebietes hinaus erweitert. Wenn diese Entwicklung heute noch keineswegs ihren Abschluß gefunden hat, so hat sie aber doch einen Stand erreicht, der eine zusammenfassende Darstellung aus der Fülle einer überaus großen Zahl von klinischen und von experimentellen Arbeiten gerechtfertigt erscheinen läßt. Dieser Versuch darf um so gerechtfertigter erscheinen, als der praktische Wert der Keimdrüsenhormontherapie — wie es auch auf anderen Gebieten der Medizin mit einer schnell fortschreitenden Entwicklung der Fall gewesen ist — in der vergangenen Zeit wiederholt eine sehr unterschiedliche Kritik gefunden hat, die oft zwischen einer ungerechtfertigten Überschätzung und einer ebensowenig gerechtfertigten Ablehnung schwankte.

Die vorliegende Abhandlung, die aus Vorlesungen und aus Vorträgen vor Ärzten entstanden ist, will vorwiegend rein praktischen Zwecken dienen, und läßt aktuelle Fragen der gegenwärtigen Forschung unberührt. In ihrem ersten Teil sind die grundlegenden Erkenntnisse über den Ablauf des normalen Zyklus und seine neurohormonalen Korrelationen sowie die wichtigsten Ergebnisse über die physiologischen und die pharmakologischen Wirkungen der weiblichen Keimdrüsenhormone ausführlicher dargestellt, als es dem Umfang dieser Abhandlung entspricht. Maßgebend hierfür war die Auffassung, daß die Kenntnis des physiologischen Geschehens die wichtigste Voraussetzung für das Verständnis und für die Behandlung der im zweiten Teil dieser Abhandlung dargestellten pathologischen Zyklusabläufe bildet. Nur hierdurch lassen sich Mißerfolge, die durch unzutreffende Indikationen, ungenügende Dosierungen, Wahl ungeeigneter Präparate u. a. entstehen können, und die den Wert der Keimdrüsenhormontherapie in der praktischen Medizin diskreditieren würden, vermeiden.

Bei der Neubearbeitung des Buches für die zweite Auflage sind die Wirkungen der männlichen Hormone auf die weiblichen Genitalorgane und die kombinierte Androgen-Östrogen-Behandlung entsprechend der praktischen Bedeutung, die diese Therapie in jüngster Zeit gewonnen hat, wesentlich ausführlicher als in der ersten Auflage dargestellt worden. Neu aufgenommen wurde die hormonale Behandlung des prämenstruellen Syndroms. Dagegen ist die Therapie mit den gonadotropen Wirkstoffen, die infolge des Mangels an ausreichend dosierten und genügend gereinigten Präparaten nur eine geringe praktische Bedeutung besitzt, nur in ihren wichtigsten Grundzügen dargestellt.

Die vorliegende zweite Auflage berücksichtigt die bis Mitte des Jahres 1954 erschienene Literatur.

Essen, im November 1954.

FRIEDRICH HOFFMANN

## Inhaltsverzeichnis

<b>A. Die Ovarialfunktion und ihre neurohormonale Regulation</b> .....	<b>1</b>
I. Die Ovarialfunktion von der frühen Kindheit bis zur Pubertät	1
II. Der Genitalzyklus während der Geschlechtsreife .....	4
1. Der Eintritt der Menarche .....	4
2. Der Ovarialzyklus .....	5
3. Die zyklischen Veränderungen der Uterusschleimhaut .....	6
4. Die zyklischen Veränderungen der Gefäßversorgung in der Uterusschleimhaut .....	9
5. Zyklische Veränderungen der übrigen Genitalabschnitte .....	11
6. Die Ursachen der Menstruation .....	11
a) Hormonale Faktoren .....	12
b) Die Bedeutung der prämenstruellen Gefäßveränderungen der Uterusschleimhaut für die Menstruationsauslösung .....	13
c) Der Einfluß des Kontraktionszustandes der Uterusmuskulatur für die Schleimhautabstoßung .....	14
7. Die Länge des normalen Zyklus .....	14
8. Die Länge der beiden Zyklusphasen und der Zeitpunkt der Ovulation	15
9. Die zyklischen Änderungen der Morgentemperaturen .....	17
10. Die neurohormonale Regulation des Ovarialzyklus .....	18
III. Die östrogenen Hormone .....	22
1. Die chemische Struktur der östrogenen Hormone .....	22
2. Die Bildung von östrogenen Hormonen im Ovar während des Zyklus und ihre Ausscheidung im Harn .....	24
3. Das Vorkommen von östrogenen Hormonen in der Nebennierenrinde	26
4. Das Vorkommen von östrogenen Hormonen in den Testes .....	27
5. Das Vorkommen von östrogenen Hormonen in den Naturprodukten	27
6. Der Stoffwechsel der östrogenen Hormone .....	27
7. Die Testierung der östrogenen Hormone .....	29
8. Die synthetischen Östrogene .....	29
9. Die biologischen Wirkungen der östrogenen Hormone .....	30
a) Die Wirkung der östrogenen Hormone auf die gonadotrope Hypophysenvorderlappenfunktion .....	31
b) Die Wirkung der östrogenen Hormone auf das Ovarium .....	32
α) auf die Follikelreifung .....	32
β) auf die Bildung von Granulosazellen .....	33
γ) auf die Eibildung .....	33
δ) auf die Lebensdauer des Corpus luteum .....	34
c) Die Wirkung der östrogenen Hormone auf die Nebennierenrinde	34
d) Die Wirkung der östrogenen Hormone auf das Pankreas .....	35
e) Der Einfluß der östrogenen Hormone auf die Schilddrüse .....	36
f) Die Wirkung der östrogenen Hormone auf die Nebenschilddrüsen und den Blutkalkspiegel .....	36
g) Die Wirkung der östrogenen Hormone auf den Wasserhaushalt	37
h) Die Wirkung der östrogenen Hormone auf das Knochenwachstum	37
i) Die Stoffwechselwirkungen der östrogenen Hormone .....	38
k) Die Wirkung der östrogenen Hormone auf das vegetative Nervensystem .....	38

IV. Die Applikationsformen und die Dosierungen der natürlichen und der synthetischen Östrogene .....	38
1. Die Injektionsbehandlung mit Östradiol- oder Stilböstrolestern....	39
a) Östradiolester .....	39
b) Diäthylstilböstrolester .....	40
2. Die perlinguale Östradiolapplikation.....	41
3. Die stomachale Applikation von östrogenen Hormonen und von synthetischen Östrogenen .....	42
a) Östrogene Hormone.....	42
b) Synthetische Östrogene .....	42
4. Die perkutane Applikation .....	43
5. Die Depotbehandlung .....	43
a) Die Kristallimplantation .....	44
b) Die Kristallsuspensionen .....	45
6. Die vaginale Applikation von östrogenen Hormonen.....	45
7. Vergleich der genitalen und der extragenitalen Wirkungen der synthetischen Östrogene und der Ovarialextrakte .....	46
V. Das Corpus-luteum-Hormon .....	47
1. Die Bildungsstätten des Progesterons.....	47
a) Ovarium .....	47
b) Nebennierenrinde.....	49
c) Testes .....	49
2. Der Stoffwechsel des Progesterons .....	49
3. Das Pregneninolon .....	50
4. Die Testierung des Progesterons .....	51
5. Die Progesteronwirkung auf die Uterusschleimhaut und ihre Beeinflussung durch östrogene Hormone .....	51
6. Die Progesteronwirkung auf den Hypophysenvorderlappen und auf das Ovar .....	52
7. Der Einfluß des Progesterons auf den Stoffwechsel .....	52
8. Die Applikationsformen und die Dosierungen des Progesterons und des Pregneninolons.....	53
a) Das Progesteron.....	53
b) Das Pregneninolon .....	55
VI. Die Bildung von weiblichen Keimdrüsenhormonen aus anderen Steroidhormonen .....	55
VII. Die Stellung der weiblichen Keimdrüsenhormone im Rahmen der anderen Steroidhormone .....	57
VIII. Die Frage der Spezifität der weiblichen Keimdrüsenhormonwirkung.....	57
IX. Die gonadotropen Wirkstoffe und ihre Anwendungsgebiete. ....	58
1. Die gonadotropen Hormone aus dem Hypophysenvorderlappen ..	58
2. Der gonadotrope Wirkstoff aus dem Harn schwangerer Frauen ...	59
3. Der gonadotrope Wirkstoff aus dem Serum trächtiger Stuten.....	61

<b>B. Die Störungen der Ovarialfunktion und ihre Behandlung mit weiblichen Keimdrüsenhormonen und mit gonadotropen Wirkstoffen .....</b>	<b>63</b>
X. Die Amenorrhöe .....	63
1. Amenorrhöen mit normalem Ovarial- und Schleimhautzyklus bei fehlender Schleimhautabstoßung .....	64
2. Die hyperhormonalen Amenorrhöen .....	64
3. Die hypohormonalen Amenorrhöen .....	66
a) Die Pathogenese der hypohormonalen Amenorrhöe .....	68
α) Die hypophysär bedingten hypohormonalen Amenorrhöen ...	68
β) Die ovariell bedingten hypohormonalen Amenorrhöen .....	69
γ) Die Schilddrüsen- und die Nebennierenrindenfunktion bei den hypohormonalen Amenorrhöen .....	70
δ) Die hypothalamisch bedingten Amenorrhöen .....	70
b) Die Behandlung der hypohormonalen Amenorrhöe .....	71
α) Injektionsbehandlung mit Östradiol- oder Stilböstrolestern ..	74
β) Die perorale und die perlinguale Amenorrhöebehandlung mit natürlichen und mit synthetischen östrogenen Wirkstoffen...	76
γ) Die Amenorrhöebehandlung mit östrogenen Hormonen in Kombination mit Vitamin E und Kurzwellenbehandlung der Hypophyse .....	77
δ) Die Amenorrhöebehandlung mit Kristallsuspensionen und mit Kristallpreßlingen .....	78
ε) Die Amenorrhöebehandlung durch Progesteroninjektionen ..	79
ζ) Die Behandlung d. Amenorrhöe mit gonadotropen Wirkstoffen	80
XI. Die Oligomenorrhöe .....	81
XII. Die Polymenorrhöe .....	83
XIII. Die Hypomenorrhöe .....	86
1. Die Hypomenorrhöe mit normalem Schleimhautaufbau .....	87
2. Die Hypomenorrhöe im Gefolge der generativen Ovarialinsuffizienz	90
XIV. Die Hypermenorrhöe .....	91
XV. Die Dysmenorrhöe .....	92
XVI. Das prämenstruelle Syndrom und seine Behandlung.....	95
XVII. Die glandulär-zystische Schleimhauthyperplasie .....	97
1. Die Pathogenese der glandulären Hyperplasie .....	99
2. Vorkommen und Häufigkeit der glandulären Hyperplasie .....	101
3. Das klinische Bild der glandulären Hyperplasie.....	102
4. Die hormonale Behandlung der glandulären Hyperplasie .....	102
a) Die Progesteronbehandlung der glandulären Hyperplasie .....	102
b) Die Behandlung der glandulären Hyperplasie mit androgenen Hormonen .....	107
c) Die Behandlung der glandulären Hyperplasie mit gonadotropen Wirkstoffen .....	107

XVIII. Der anovulatorische Zyklus .....	108
XIX. Blutungsanomalien infolge von Funktionsstörungen der Corpus-luteum-Phase .....	113
1. Die verzögerte und die unregelmäßige menstruelle Schleimhautab- stoßung .....	114
XX. Die funktionelle Sterilität und ihre hormonale Behandlung. 118	
1. Der Konzeptionstermin im normalen Zyklus .....	118
2. Der Ovulationstermin beim verkürzten und beim verlängerten bi- phasischen Zyklus .....	121
a) Der verkürzte Zyklus .....	121
b) Der verlängerte Zyklus .....	122
3. Die Behandlung der Sterilität in den monophasischen Zyklen. ....	122
a) Der anovulatorische Zyklus .....	122
b) Der monophasisch verlängerte Zyklus .....	123
4. Die Behandlung der funktionellen Sterilität im Gefolge der genera- tiven Ovarialinsuffizienz .....	123
XXI. Das Klimakterium und seine krankhaften Erscheinungen... 125	
1. Das Ovarium im Klimakterium .....	125
2. Der Hypophysenvorderlappen im Klimakterium .....	127
3. Die Nebennierenrindenfunktion im Klimakterium .....	128
4. Die Bildung von androgenen Hormonen im Klimakterium .....	129
5. Die Schilddrüse im Klimakterium .....	130
6. Die klinischen Erscheinungen des Klimakteriums .....	130
a) Die klimakterisch bedingten Erkrankungen des äußeren Genitale, der Scheide und der Harnorgane .....	131
α) Pruritus vulvae, Leukoplakie und Kraurosis vulvae .....	131
β) Klimakterisch bedingte Erkrankungen der Scheide .....	132
γ) Der Einfluß des Klimakteriums auf die Harnröhre und auf die Blase .....	134
b) Die extragenitalen Störungen im Klimakterium .....	135
α) Die vegetativ-nervösen und die psychischen Alterationen des Klimakteriums .....	136
β) Erkrankungen infolge von Durchblutungsstörungen .....	138
c) Die somatischen Erkrankungen im Klimakterium .....	139
α) Klimakterische Fettsucht, klimakterischer Hochdruck und CUSHINGSches Syndrom .....	139
β) Diabetes mellitus und Klimakterium .....	140
γ) Hyperthyreosen und Klimakterium .....	142
δ) Diabetes insipidus und Klimakterium .....	142
ε) Die klimakterisch bedingten Gelenkerkrankungen .....	143

<b>C. Die Behandlung von ovariellen Funktionsstörungen mit männlichen Keimdrüsenhormonen</b> .....	145
XXII. Die Bildung von androgenen Hormonen in den Ovarien unter normalen und pathologischen Bedingungen .....	145
XXIII. Die Wirkung der androgenen Hormone auf die weiblichen Genitalorgane.....	147
XXIV. Die Behandlung der glandulären Hyperplasie .....	149
1. Die Behandlung mit androgenen Hormonen .....	149
2. Die kombinierte Behandlung mit androgenen Hormonen und mit Progesteron .....	150
XXV. Die Behandlung von klimakterischen Ausfallserscheinungen .....	150
1. Die Behandlung mit androgenen Hormonen .....	150
2. Die kombinierte Behandlung mit androgenen und östrogenen Hormonen .....	151
XXVI. Die Behandlung der Endometriose und der Dysmenorrhöe	153
XXVII. Die Behandlung von Myomen und von Brustdrüsenerkrankungen .....	154
Schrifttum .....	155
Sachverzeichnis .....	164

# A. Die Ovarialfunktion und ihre neurohormonale Regulation

## I. Die Ovarialfunktion von der frühen Kindheit bis zur Pubertät

Das kindliche Ovar der ersten Lebensjahre ist durch die große Zahl der Primordialfollikel gekennzeichnet, die, in einer Menge von bis zu 400000 in den kortikalen Partien des Ovars liegen. Sie bestehen aus der Eizelle und einer das Ei umgebenden einschichtigen Follikelschicht sowie aus einer äußeren Bindegewebsschicht. In den tieferen Schichten des Ovars finden sich die wachsenden Follikel, die um das Ei eine zwei- bis dreireihige Endothelschicht und Follikelflüssigkeit aufweisen, und die als äußere Abgrenzung die Adventitialschicht, die Theca interna, tragen. Die Follikel wachsen in den ersten zehn Lebensjahren nur bis zur 3-mm-Grenze heran und dringen dabei bei ihrem Wachstum in die oberflächlichen Partien des Ovars vor. Die Primordialfollikel, die nach der WALDEYERSchen Lehre zu Beginn des postnatalen Lebens bereits alle bereitliegen, und die sich nicht mehr neu bilden sollen (vgl. hierzu folgende Ausführungen), verringern sich nach dem ersten Lebensjahr laufend durch Atresie. Dagegen bleibt die Zahl der Follikel, die aus den Primordialfollikeln heranwachsen, und die anschließend wieder atresieren, im postnatalen Leben annähernd konstant, wenn auch von den etwa 400000 wachsenden Follikeln in der späteren Zeit der Geschlechtsreife nur 300—400 zur Reifung gelangen.

Die auf die WALDEYERSchen Untersuchungen zurückgehende Lehre, daß im Beginn des postnatalen Lebens bereits alle Eizellen im Ovar bereitliegen, ist in jüngster Zeit stark bestritten worden. So berichteten ALLEN, SWEZY und EVANS u. a., daß bei Tieren eine Neubildung von Primordialfollikeln aus den PFLÜGERSchen Schläuchen entsteht, die sich in rhythmisch verlaufenden Wellen aus dem Keimepithel abschnüren. Neuere Untersuchungen bei Menschen sprechen ebenfalls dafür, daß im postnatalen Leben eine Ovogenese erfolgt (SCHWARZ u. Mitarbeiter u. a.), die ebenfalls in rhythmisch verlaufenden Wellen erfolgt und die eine ausschlaggebende Bedeutung für den späteren rhythmischen Ablauf der Ovarialfunktion besitzen soll (vgl. Kap. II/10). Eine endgültige Klärung dieser Frage, die von UFFENORDE, ASCHOFF, OBER u. a. bestritten wird, steht aber noch aus.

Das Wachstum der Primordialfollikel verläuft nach unseren heutigen Vorstellungen — jedenfalls soweit tierexperimentelle Untersuchungen einen Rückschluß auf die Vorgänge beim Menschen zulassen — autonom und weitgehend unabhängig von hypophysären Einflüssen. So hat der Hypophysenvorderlappen keinen Einfluß auf die Entwicklung der Primordialfollikel, die im Tierexperiment von einer Hypophysektomie völlig unbeeinflusst bleibt. Auch das Wachstum der kleineren Follikel ist im Beginn des postnatalen Lebens offenbar noch unabhängig von hypophysären Einflüssen, die im späteren Leben einen so bedeutungsvollen Einfluß auf die Wachstumsvorgänge im Ovar besitzen. Werden z. B. infantile Ratten vor Er-

reichung eines bestimmten Alters (18. Lebensjahr) mit Vorderlappenhormonen behandelt, so reagieren sie noch nicht in der bekannten Weise mit einer Reifung der Follikel und einer Bildung von Corpora lutea. Es tritt lediglich ein Wachstum des interstitiellen Gewebes sowie eine Thecahypertrophie mit einem begleitenden Schwellenstadium als Ausdruck einer erhöhten Bildung von östrogenen Hormonen auf.

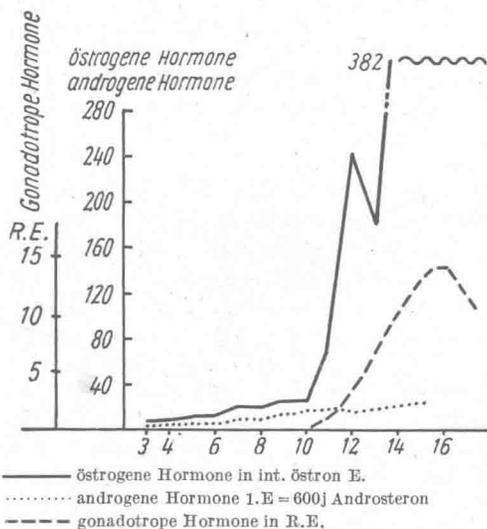


Abb. 1. Die mittlere Tagesausscheidung von östrogenen, androgenen und von gonadotropen Hormonen bei Mädchen bis zur Pubertät (nach NATHANSON, TOWNE und AUB, *Endocrinology* 1941, 851, und nach PEDERSEN-BJERGAARD und TONNESEN, *Acta endocrin.* 1948, 1, 38)

oben geschilderten Unabhängigkeit der anfänglichen Wachstumsvorgänge im Ovar von hypophysären Einflüssen zunächst noch äußerst gering. So hält sich die Tagesausscheidung der gonadotropen Hormone bis zu dem obengenannten Zeitpunkt unterhalb des Schwellenwertes von 1. R.E.

Vom 10. Lebensjahr an nimmt dann mit dem Beginn der Pubertät die Zahl der wachsenden Follikel im Ovar wesentlich zu. Ihre Größe überschreitet jetzt die 3-mm-Grenze; sie erreichen einen Durchmesser von bis zu 5mm und in Ausnahmefällen von 7mm. Diese Wachstumsvorgänge sind von einem starken Anziehen der Ausscheidungskurve der östrogenen Hormone begleitet. Es treten jetzt — wenn man die Größe der täglichen Ausscheidung ermittelt — Ausscheidungsschwankungen auf, die offenbar mit dem schnellen Wachstum und der nachfolgenden Atresie der Follikel in Zusammenhang stehen. Vom 12. Lebensjahr an steigt dann die Ausscheidungskurve der östrogenen Hormone noch steiler an. Es werden jetzt 10–15fach höhere Werte als im 10. Lebensjahr gefunden. Weiterhin zeigen sich auch die ersten zyklisch verlaufenden Ausscheidungsschwankungen, die dem Auf-

Die hormonale Funktion des kindlichen Ovars ist im ersten Lebensjahrzehnt zweifellos sehr gering. Es werden jedoch — wie die Abb. 1 zeigt — bereits vom frühesten Kindesalter an kleine Mengen von östrogenen Hormonen und auch von androgenen Hormonen, die im Ovar und in der Nebennierenrinde gebildet werden (vgl. S. 26), im Harn ausgeschieden. Vergleicht man bei beiden Geschlechtern das gegenseitige Mengenverhältnis von weiblichen und von männlichen Keimdrüsenhormonen, so wird bis zum 7. bis 10. Lebensjahr zunächst nur ein geringes Überwiegen des geschlechtsgleichen Keimdrüsenhormons gefunden. Die Bildung von gonadotropen Vorderlappenhormonen ist dagegen bis zu Beginn der Pubertät und entsprechend der

treten der Menarche um  $1-1\frac{1}{2}$  Jahre vorausgehen (ebenso wie sie auch noch  $1-2$  Jahre nach dem Aufhören des Regelzyklus im Klimakterium nachweisbar sind). Die Bildung der östrogenen Hormone steht jetzt in einer deutlich erkennbaren Abhängigkeit von der Bildung von Vorderlappenhormonen. Ihre Ausscheidung, die bisher unter dem Schwellenwert von  $1$  R.E. innerhalb von  $24$  Stunden lag, steigt vom  $12.$  Lebensjahr — wenn das Follikelwachstum die  $3$ -mm-Grenze übersteigt — im Zusammenhang mit der bevorstehenden Geschlechtsreife um ein Vielfaches der bisherigen Werte an (vgl. Abb. 1). So erreicht die mittlere Tagesausscheidung während der Menarche und in den folgenden  $1-2$  Jahren — wie die auf S. 126 abgebildete „Lebenskurve der gonadotropen Vorderlappenhormone“ von PEDERSEN-BJERGAARD und TONNESEN zeigt — Werte von  $15$  R.E., die um etwa  $60\%$  höher liegen als die mittlere Ausscheidung während der Zeit der vollen Geschlechtsreife. Die Menarche stellt also, ebenso wie später das Klimakterium, bei der Frau einen Höhepunkt in der Bildung von gonotropen Hormonen dar.

Die Ausscheidungskurve der androgenen Hormone steigt ebenfalls nach dem  $10.$  Lebensjahr in geringem Maße an, ohne daß aber zyklische Schwankungen auftreten. Diese Zunahme erfolgt aber bei weitem nicht in dem gleichen Maße wie die der weiblichen Hormone, so daß jetzt das Verhältnis von weiblichen zu männlichen Hormonen stark zugunsten der weiblichen überwiegt, während sich beim männlichen Geschlecht das Verhältnis — allerdings erst  $1-2$  Jahre später — im umgekehrten Sinne ändert. Die sexuelle Differenzierung ist also, wie in einem späteren Kapitel noch näher dargestellt werden wird, mehr ein quantitatives als ein qualitatives Problem. Das gegenseitige Östrogen-Androgenverhältnis hat — wie von pädiatrischer Seite (Lit. bei SCHWENK u. SCHWENK) gezeigt wurde — einen bedeutungsvollen Einfluß auf die Entwicklung der Sexualcharaktere und auf die somatische Entwicklung in der Pubertät. So zeigen Mädchen mit niedriger Ausscheidung von Androgenen aus der Gruppe der  $17$ -Ketosteroide eine „harmonisch feminine“ Entwicklung mit geringer Muskelentwicklung, ausgesprochenerer femininer Fettverteilung und mit relativ früher Entwicklung der Pubes und der Mammae. Im Gegensatz hierzu fällt bei jungen Mädchen mit einer hohen  $17$ -Ketosteroid-Ausscheidung die disharmonisch feminine Prägung mit virilem Habitus (stärkere Entwicklung der Muskulatur, reichliche Entwicklung der Haare, geringe Ausbildung der Mammae u. a.) auf.

Im Zusammenhang mit dem nach dem  $10.$  Lebensjahr einsetzenden gesteigerten Wachstum der Follikel und der erhöhten Bildung von östrogenen Hormonen nimmt auch das Wachstum der Genitalorgane, das in einer strengen Abhängigkeit von der Ovarialfunktion und der Menge der gebildeten östrogenen Hormone steht, stark zu. Der Uterus verliert in zunehmendem Maße mit seinem ständigen Wachstum und seiner zunehmenden Durchblutung das infantile Größenverhältnis von Cervix zu Corpus uteri. Die Schleimhaut zeigt eine beginnende Schichtung in die Basal- und in die Funktionsschicht. Sie erreicht jetzt eine Höhe von etwa  $2$  mm. Die Tuben werden unter gleichzeitigem Wachstum der Muskulatur und der Schleimhaut länger und dicker, das Tubenlumen wird größer. Die Scheide wird unter zunehmen-

der Ausbildung der Scheidengewölbe länger, ihre Schleimhaut schichtet sich und zeigt oberflächliche Verhornung mit Anlagerung von Glykogen. Gleichzeitig führt die gesteigerte Bildung von weiblichen und von männlichen Hormonen zu einschneidenden Änderungen in dem somatischen Wachstum und in der geistigen und sexuellen Reifung. Vor allem nimmt das Längenwachstum, insbesondere das des Rumpfes, in der Pubertätszeit stark zu. Die Hüftweite wird unter gleichzeitiger Entwicklung des Beckens wesentlich größer. Es entsteht die für das weibliche Geschlecht typische Fettverteilung an den Hüften, am Unterbauch und am Gesäß; es beginnt die Entwicklung der Schamhaare mit ihrer dreieckigen Begrenzung. Ebenso fällt die vorzugsweise Entwicklung der Brustdrüsen in diese Periode

## II. Der Genitalzyklus während der Geschlechtsreife

Wenn das Wachstum der Genitalorgane in der Pubertät ein bestimmtes Entwicklungsstadium erreicht hat, beginnt die durch das Auftreten der ersten Blutung eingeleitete Periode der Menarche, obwohl die Vollendung der vollkommenen sexuellen Entwicklung ihren Höhepunkt noch nicht erreicht hat.

Das Auftreten der ersten Genitalblutung ist das äußerliche Zeichen dafür, daß zyklisch verlaufende Reifungsvorgänge im Ovar ablaufen, die durch die zyklisch wiederkehrende Follikelreifung und Corpus-luteum-Bildung gekennzeichnet sind, wenn auch allerdings die Corpus-luteum-Bildung in der ersten Zeit nach Beginn der Menarche bei einem Teil der jungen Mädchen zunächst noch fehlen kann (vgl. Kap. XVIII). Erst der Eintritt der Ovulation und der Corpus-luteum-Bildung als der höchsten Vollendung der Sexualfunktion dokumentieren, daß die Fortpflanzungsfähigkeit begonnen hat. Diese zyklischen Vorgänge im Ovar beherrschen von der Zeit der Geschlechtsreife an bis zum Eintritt des Klimakteriums durch die von ihnen gebildeten Hormone den Ablauf der im gleichen Rhythmus sich zyklisch vollziehenden Genitalvorgänge. Sie führen darüber hinaus zu wellenförmigen Änderungen der gesamten Stoffwechselfvorgänge, und sie beeinflussen gleichzeitig auch die seelischen Vorgänge bei der Frau. Durch die grundlegenden Untersuchungen von R. SCHRÖDER, R. MEYER, H. STIEVE u. a. ist der Ablauf dieser Vorgänge heute weitgehend geklärt worden.

### 1. Der Eintritt der Menarche

Der Zeitpunkt des mittleren Menarchetermins ist für unsere Breiten mit 13—14 Jahren ermittelt worden. Es ist unverkennbar, daß gegenüber der Jahrhundertwende eine Entwicklungsbeschleunigung der weiblichen Jugend mit einer Vorverlegung des Menarchebeginns und einer Zunahme der Frühmenstruierten eingetreten ist, für die die Verbesserung der Hygiene und der allgemeinen Lebensbedingungen, erhöhte sportliche Betätigung u. a. verantwortlich gemacht wird (TJETZE, NEVINNY-STICKEL). Der Eintritt der Menarche wird weiterhin durch rassische, klimatische und soziale Faktoren beeinflußt. Es finden sich außerdem auch jahreszeitliche Einflüsse mit einer Häufung des Menarcheeintritts während der Wintermonate (BREIPOHL,

KIRCHHOFF) und besonders im Monat Januar (BREIPOHL, ENGLE und SHE ESNYAK). Auch konstitutionelle Momente spielen eine gewisse Rolle. So menstruierten Mädchen mit asthenischem Habitus etwa 8 Monate früher als die pyknischen Konstitutionstypen. Schließlich ist auch eine Vererbung des Menarchetermins unverkennbar.

Der Zeitpunkt des Menarcheeintrittes besitzt nach den Feststellungen von TIETZE und von KAUFMANN eine gewisse prognostische Bedeutung für den späteren Ablauf der Genitalfunktion, da Spätmenstruierete häufiger zu funktionellen Ovarialstörungen (besonders zu Amenorrhöen) neigen (vgl. Abb. 2).

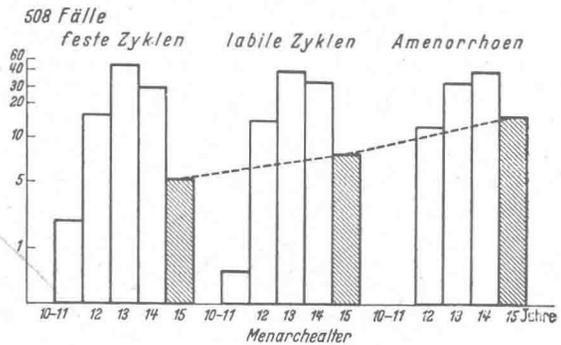


Abb. 2. Verschiedenheiten im Menarchealter bei Frauen mit stabilem Zyklus, mit labilem Zyklus oder Funktionsstörung (Amenorrhöe). (Nach KAUFMANN, Klin. Wschr. 1951, 72.)

## 2. Der Ovarialzyklus

Im Beginn eines jeden Zyklus setzt ein Wachstum der größeren Follikel ein, und es differenziert sich in den folgenden Tagen aus der Gruppe dieser wachsenden Follikel ein Follikel, der zum reifenden Follikel wird, während sich die anderen Follikel wieder zurückbilden und zum Teil atresieren. Die Eizelle wächst von  $100\ \mu$  auf  $140\ \mu$ . Die Follikelzellen vermehren sich mit dem zunehmenden Follikelwachstum und liegen, wenn das Follikelwachstum unter zunehmender Bildung von Follikelflüssigkeit seinen Höhepunkt mit einer Größe von  $15-20\ \text{mm}$  erreicht hat, in  $12-16$  Zellschichten übereinander (STEEVE). Die Follikelepithelzellen werden jetzt wegen ihres granulierten Kernes als Membrana granulosa bezeichnet. In der Theca interna bildet sich ein starkes Kapillarnetz aus; sie grenzt sich gut von der äußeren Bindegewebsschicht der Theca externa ab, die unter keilförmigem Wachstum dem Follikel den Weg zur Oberfläche bahnt (E. STRASSMANN, VON MOELLEN-DORFF). Nach etwa 14 Tagen findet die Follikelreifung ihren Abschluß. Der Follikel, der sich unter zunehmendem Wachstum an die Oberfläche des Ovars gedrängt hat, platzt unter Zerreißen der Follikelwandung, wobei das Ei mit einem Teil der es umgebenden Granulosazellen ausgestoßen wird. Die bei dem Eisprung aus der Theca erfolgende Blutung verschließt durch Gerinnung des Blutes und durch Fibrinausscheidung die Follikelhöhle. Mit dem Follikelsprung hat die Phase der Follikelreifung ihren Abschluß gefunden.

In den auf die Ovulation folgenden Tagen vergrößern sich die Granulosazellen von  $12-15\ \mu$  auf  $30-40\ \mu$  und wandeln sich unter Anlagerung eines gelben Farbstoffes in Granulosaluteinzellen um. Gleichzeitig wachsen von der Theca interna aus Bindegewebs- und später Gefäßsprossen in die Granulosazellen ein. Hierdurch entsteht innerhalb von  $3-4$  Tagen ein haselnuß-

großer, sich über die Oberfläche des Ovars vorwölbender Körper mit innersekretorischer Funktion, das Corpus luteum. Unter zunehmender Vaskularisierung bleibt das Corpus luteum noch etwa 10 Tage in voller Funktion. Es tritt dann etwa vom 12. bis 13. Tag nach erfolgtem Eisprung, wenn das Ei unbefruchtet geblieben ist, eine schnelle, das Ende der Gelbkörperphase anzeigende Rückbildung ein. Sie ist durch eine Schrumpfung und hyaline Degeneration der Granulosaluteinzellen gekennzeichnet und ist von einer gleichzeitigen Bindegewebeinwucherung begleitet. So entsteht nach dem 28. Zyklustag aus dem Corpus luteum des Zyklus das Corpus albicans. Die beginnende Rückbildung des Corpus luteum ist wieder von einem Wachstum neuer Follikel gefolgt, von denen einer wieder zur Reife gelangt und springt, so daß sich 14 Tage später neben dem Corpus albicans wieder ein junges Corpus luteum im Ovar findet.

BLOCK hat in jüngster Zeit an der WESTMANSchen Klinik nachgewiesen, daß während der Corpus-luteum-Phase ein erneutes, der Corpus-luteum-Bildung parallel laufendes Wachstum der Follikel vor sich geht. Während der letzten Hälfte der Follikelreifungsphase war — wie oben bereits erwähnt wurde — eine Rückbildung der Begleitfollikel eingetreten, die sich noch in den ersten Tagen nach dem Follikelsprung fortsetzt. Dann tritt aber — wie Block neuerdings gezeigt hat — etwa um den 17. bis 18. Tage eine neue „Welle“ in dem Wachstum der Follikel auf, die in der zweiten Hälfte der Corpus-luteum-Phase, zeitlich etwa mit der maximalen Auswirkung des Corpus luteums zusammenfallend, ihren Höhepunkt erreicht. Anschließend setzt dann wieder, mit der Rückbildung des Corpus luteum zeitlich zusammenfallend, in den letzten Tagen des Zyklus eine Rückbildung der Follikel mit einer starken Zunahme der atretischen Follikel ein. Im ganzen gesehen zeigt demnach das Wachstum und die Rückbildung der Follikel während der beiden Zyklusphasen einen ausgesprochenen biphasischen Verlauf auf.

Die sich im Zyklus während der Follikelreifungs- und der Corpus-luteum-Phase abspielende Bildung von Keimdrüsenhormonen ist — ebenso wie die klinische Symptomatik des zyklischen Geschehens — im Kap. III und im Kap. V dargestellt.

### 3. Die zyklischen Veränderungen der Uterusschleimhaut

Unter dem Einfluß der im Ovar ablaufenden Phase der Follikelreifung und der anschließenden Gelbkörperbildung vollzieht sich in der Uterusschleimhaut parallellaufend und vom Ovar hormonal gesteuert der Schleimhautaufbau.

Während der Follikelreifungsphase erfolgt etwa vom 5. Zyklustag an der Aufbau einer neuen Funktionsschicht, nachdem vorher die noch zu besprechende Abstoßung der Schleimhaut des vorausgegangenen Zyklus und die anschließende Epithelialisierung des alten Wundbettes (vgl. Seite 9) erfolgt ist. Ausgehend von den während des ganzen zyklischen Geschehens unverändert bleibenden Drüsen der Basalschicht wachsen eingebettet in ein zunächst engmaschiges faserreiches Stroma gestreckt zur Oberfläche verlaufende Drüsenschläuche mit engen Lumina. Mit zunehmendem Längenwachstum und bei gleichzeitiger Ausweitung der Lumina lassen die Drüsen gegen Ende der Proliferationsphase eine beginnende Schlingelung erkennen. Anfänglich sind sie von einem kubischen und später von einem

hoch zylindrischen Epithel ausgekleidet, das noch keine Sekretionszeichen aufweist. Das anfänglich sehr dichte Stroma lockert sich unter Vergrößerung der Zellen auf. Am 14. Zyklustag, dem Zeitpunkt der Ovulation, hat die Schleimhaut eine Dicke von etwa 4—5mm erreicht. Das Schleimhautwachstum, das unter der Wirkung des vom reifenden Follikel gebildeten Follikelhormons erfolgt ist, hat damit seinen Abschluß gefunden.

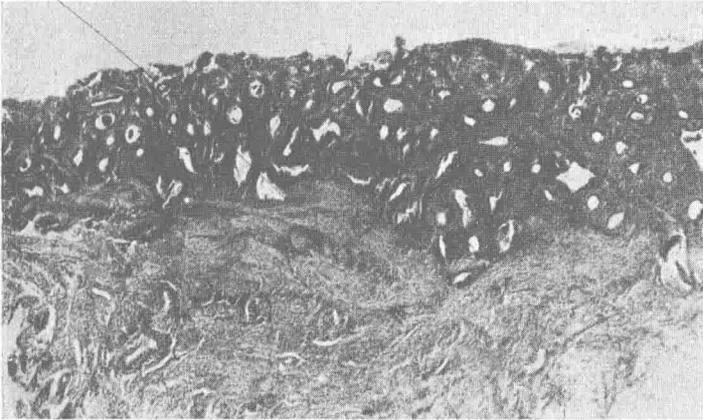


Abb. 3. Uterusschleimhaut unmittelbar nach Abstoßung der Funktionalis.

Mit dem Beginn der Corpus-luteum-Phase erfolgt eine Wandlung des Schleimhautaufbaues. Es treten jetzt besonders in den basalsnahen Partien die ersten Sekretionszeichen auf, die sich in dem Auftreten von hellen glykogenhaltigen Vakuolen, hinter den zu den Drüsenlichtungen vorrückenden Kernen äußern. Die Schlangelung der Drüsen tritt dann in den folgenden Tagen noch stärker hervor. Die Drüsenlumina werden weiter. Die Drüsen nehmen unter gleichzeitigem Auftreten von glykogen- und fetthaltigen Sekretionsprodukten in den Lumina einen sägeförmigen Charakter an. Das Stroma scheidet sich in eine oberflächliche Partie mit großleibigen kompakten die Drüsenschläuche einengenden Zellen (Zona compacta), während die Schleimhaut in den unteren zwei Dritteln ein wesentlich lockereres und gegen Ende der Phase leicht ödematöses Stroma aufweist (Zona spongiosa). Die Gefäßversorgung der Schleimhaut zeigt jetzt eine

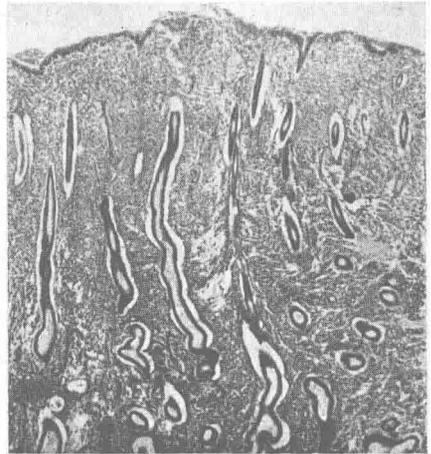


Abb. 4.  
Proliferationsstadium mittleren Grades

typische Veränderung mit Bildung von Spiralarterien, auf die im folgenden Kapitel noch näher einzugehen sein wird.

Etwa 10–12 Tage nach der Ovulation hat diese sich unter der Wirkung des vom Gelbkörper gebildeten Hormons vollziehende Ausbildung der Sekretionsphase ihren Höhepunkt erreicht.



Abb. 5. Späte Sekretionsphase.

Wenn das Ei nicht befruchtet worden ist, und die Schleimhaut damit ihre Aufgabe als Eibett zu dienen nicht zu erfüllen hat, kommt es im zeitlichen Zusammenhang mit der Rückbildung des Corpus luteum zur Abstoßung der Schleimhaut (Desquamationsphase). Sie beginnt — wie auf S. 13 im einzelnen noch näher dargestellt wird — mit einer zunächst um die Gefäße lokalisierten und später diffus sich verbreitenden Leukozyteneinwanderung. In den Epithelien finden sich Kernzerfallserscheinungen mit Abstoßung von Epithelien in die Drüsenlumina. Gleichzeitig nehmen die Sekretionserscheinungen in den Drüsen ab. Unter Blutaustritt in die Schleimhaut und in das Stroma kommt es zu einem zunächst lokalisierten und später sich über die ganze Schleimhaut erstreckende Schleimhautzerfall. Innerhalb von 24–36 Stunden wird die gesamte Funktionsschicht unter anhaltenden Blutungen abgestoßen, und die Basalschicht liegt bis auf kleine, zunächst noch zurückbleibende Gewebsetzen als große Wundfläche mit geöffneten Gefäßen frei. Dieser Vorgang

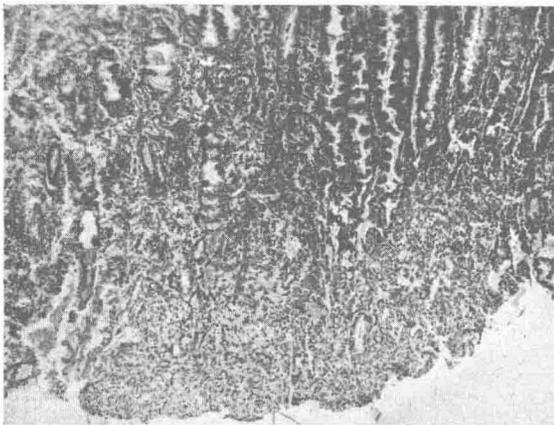


Abb. 6. Uterusschleimhaut in beginnender Abstoßung

der Abstoßung einer sekretorisch umgewandelten Schleimhaut wird als Menstruation bezeichnet. Die sich hierbei im einzelnen abspielenden hormonalen Vorgänge und weitere indirekt hiermit in Zusammenhang stehende Einwirkungen auf das Gefäßsystem der Uterusschleimhaut und auf den Kontraktionszustand der Uterusmuskulatur werden in einem besonderen Kapitel besprochen.