

Das Tubenepithel in Korrelation zu histologischen Befunden an Endometrium und Ovar*

G. DALLENBACH-HELLWEG und B. NIEHOFF

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

Eingegangen am 18. Juli 1971

Histological Correlations between the Tubal Epithelium, Endometrium and Ovaries

Summary. From surgical specimens (panhysterosalpingo-oophorectomies) we compared the height and degree of epithelial proliferation in the Fallopian tube with that in the associated endometrium, and correlated these results with changes found in the ovaries. The degree of hyperplasia of the tubal epithelium proved to be similar to that of the endometrium. A like increase in tubal hyperplasia was associated with changes in the ovaries which indicated increased hormonal activity. Only in rare instances of severe salpingitis did the tubal epithelium proliferate independent of ovarian or endometrial changes. The proliferation of the tubal epithelium in its extent and histology resembles the hyperplasia occurring at the same time in the endometrium. Our findings strongly suggest that the atypical epithelial proliferation in both target organs is induced by a continuous, unopposed secretion of estrogen.

Zusammenfassung. An Hand eines größeren Operationsgutes wurden Tuben, Ovarien und Endometrium histologisch auf Höhe und Ausmaß der Epithelproliferation in Tube und Endometrium sowie Vorkommen und Art begleitender Ovarveränderungen untersucht. Dabei ergab sich eine mit der Intensität der Endometriumhyperplasie parallel ansteigende Proliferation des Tubenepithels. Ein ähnliches Ansteigen war bei Korrelation der Tubenbefunde mit hormonell aktiven Veränderungen des Ovars festzustellen. Unabhängig von Endometrium- und Ovarbefunden proliferierte das Tubenepithel nur ausnahmsweise bei schwerer Salpingitis. Die Proliferation des Tubenepithels weist somit in Ausmaß und Struktur Analogien auf zur gleichzeitigen Proliferation des Endometriumeipithels. Diese Befunde sprechen für die Auslösung der atypischen Proliferation an beiden Erfolgsorganen durch kontinuierliche ungehemmte Oestrogenstimulationen.

Im Hinblick auf das ähnliche strukturelle Verhalten des Tubenepithels und des Endometriumeipithels bei Vorliegen eines Endometriumcarcinoms (Dallenbach-Hellweg und Rom, 1971) erschien die Frage wichtig, wie sich das Tubenepithel bei anderen mit einer Störung des hormonellen Gleichgewichts einhergehenden Veränderungen des Endometriums und des Ovars verhält. Der aufgrund der Befunde beim Endometriumcarcinom naheliegende Zusammenhang auch der atypischen Proliferation des Tubenepithels mit einem kontinuierlich hohen Oestrogenstimulus müßte sich an Hand eines umfangreicheren Untersuchungsmaterials bestätigen oder widerlegen lassen.

Snyder hat 1924 erstmals über cyclische Veränderungen des Tubenepithels berichtet. Overbeck beschrieb 1969 unter der Einwirkung von Oestrogen zwischen dem 11. und 16. Cyclustag eine Neubildung von Flimmerzellen im Tubenepithel. Das Endometriumeipithel

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

reagiert auf Oestrogen in analoger Weise, auf eine anhaltende ungehemmte Oestrogeneinwirkung mit einer Hyperplasie (Schröder, 1915; Taylor, 1938; Gusberg, 1947; Letterer, 1948), die sich auch durch Zufuhr von Oestrogen bei Mensch und Tier erzeugen läßt (Zondek, 1940; Henry, 1945; Schröder, 1954; Bloomfield, 1957; Dallenbach, 1971: Übersichtsreferat). Als endogene Quelle des vermehrten Oestrogens kommt in erster Linie das Ovar in Betracht, meist in Form einer Stromahyperplasie (Smith, 1941; Smith et al., 1942; Woll et al., 1948) oder eines oestrogenbildenden Tumors (Speert, 1948; Novak und Mohler, 1953; Kofler, 1954; Way, 1954; Peel, 1956; Randall und Goddard, 1956; Davis, 1964; Zusammenstellung s. Dallenbach-Hellweg, 1969). Der Einfluß exogener Oestrogene auf die Epithelproliferationen in den Erfolgsorganen wurde ebenfalls häufig beschrieben (Corsecaud und Gusberg, 1947; Novak und Rutledge, 1948; Riehm und Stoll, 1952; Jensen und Ostergaard, 1954; Gusberg und Hall, 1961; Boutsalis et al., 1963; Laufer, 1968; u.a.m.).

Daraus stellt sich von selbst die Frage nach der zeitlichen Aufeinanderfolge dieser Proliferationen bzw. dem Beginn der atypischen Proliferation des Tubenepithels. Wie verhält sich das Tubenepithel bei verschiedenen Hyperplasien des Endometrium? Beeinflussen alle Veränderungen des Ovars, die sich auf das Endometrium auswirken, wie z.B. Keimepithel- und Follikelzysten, Cystome, Stromahyperplasien und Thekazellwucherungen, auch das Tubenepithel?

Material und Methode

Zur Verfügung stand uns das Material von insgesamt 150 Operationen, bei denen gleichzeitig Endometrium (bzw. der Uterus), Tuben und häufig (bei 91 Fällen) auch Ovarien gewonnen worden waren. 85 Patientinnen befanden sich noch vor, 65 nach der Menopause. Die Operationen erfolgten wegen chronischer Adnexitis, Tubagravidität oder Erkrankungen des Uterus oder Ovars; ausgenommen waren die bereits früher untersuchten Endometriumcarcinome. Zum Vergleich wurden außerdem Endometrium, Tuben und Ovarien von 20 Obduktionen bei normalem postmenopausalem Genitalbefund untersucht.

Von beiden Tuben wurden zur histologischen Untersuchung jeweils Gewebsschnitte 1 cm unterhalb des Fimbriendes und 1 cm oberhalb des uterinen Endes entnommen. Die Schnitte durch die Ovarien entsprachen jeweils dem größten Querschnitt durch das Organ. Paraffinschnitte von Tuben, Ovarien und Endometrien wurden in der Regel mit HE, PAS und nach van Gieson gefärbt und getrennt ausgewertet. Tubenepithel und Drüseneipithel des Endometrium wurden prozentuell aufgeschlüsselt nach Einreihig-, Mehrreihig- und Mehrschichtigkeit sowie Papillenbildung und Form der Kerne. Das Stroma von Tubenepithel, Endometrium und Ovar wurde verglichen. Wir ordneten das Material zunächst tabellarisch nach Alter der Patientinnen und nach Art der Tubenerkrankung. Zur Verdeutlichung der Befunde waren eine weitere Aufschlüsselung der Tabellen nach den verschiedensten Gesichtspunkten und eine stärkere Abstraktion erforderlich.

Befunde

a) Das Tubenepithel bei funktionellen und hyperplastischen Veränderungen des Endometrium

Befindet sich das Corpusendometrium in einer regelrechten *Sekretionsphase*, so besteht das Tubenepithel bei über der Hälfte der 12 Fälle (60%) aus einreihigen, sezernierenden, nur mäßig hohen Zellen, die einem zarten, bindegewebigen Stroma aufsitzen. Bei 40% der Fälle ist das Tubenepithel schwach proliferiert und stellenweise mehrreihig, vereinzelt mehrschichtig; die etwas höheren Einzelzellen lassen keine deutlichen Sekretionserscheinungen erkennen. Stroma und äußere Wandschichten dieser Tuben enthalten leuko-, lympho- oder plasmacytäre Infiltrate unterschiedlicher Dichte, das Schleimhautstroma ist zuweilen reich an kollagenen Fasern.

Das Epithel derjenigen Tuben, die gleichzeitig mit dem Endometrium während einer regelrechten *Proliferationsphase* operativ entfernt wurden, ist in 51 % der 26 Fälle deutlich einreihig, zylindrisch und flimmernd. Die übrigen 49 % zeigen wieder herdförmig mehrschichtige Abschnitte sowie eine unterschiedlich dichte entzündliche Infiltration des Stromas. Der relativ hohe Prozentsatz an Salpingitiden erklärt sich aus der Indikationsstellung zur Salpingektomie bei jungen, regelrecht menstruierenden Frauen. In keiner der nicht entzündeten Tuben bei regelrechtem Endometrium beobachteten wir eine stärkere Proliferation des Epithels bis zur Mehrschichtigkeit.

Das erhaltene Schleimhautepithel in Umgebung einer Tubargravidität bei *dezidual* umgewandeltem Corpusendometrium entspricht bei unseren 20 daraufhin untersuchten Fällen dem Tubenepithel während der regelrechten Sekretionsphase: Es ist einreihig, niedrig und unterscheidet sich von dem Epithel der Sekretionsphase zuweilen nur durch eine Funktionsruhe der Zellen. Proliferationen haben wir in dieser Gruppe von Tuben nicht beobachtet.

Bei der *glandulär-cystischen Hyperplasie* des Corpusendometrium (16 Fälle) findet sich nur bei 12 % der gleichzeitig untersuchten Tuben ein niedriges, einreihiges Epithel, während 88 % aller Tuben ein mehrreihiges bis mehrschichtiges, hoch proliferiertes Epithel aufweisen (s. Abb. 1). Chronisch entzündliche Veränderungen sind in dieser Serie nur vereinzelt nachweisbar und können nicht mit der Proliferation des Tubenepithels in Zusammenhang gebracht werden.

Demgegenüber findet sich bei gleichzeitiger *adenomatöser Hyperplasie* des Endometrium (19 Fälle) das Tubenepithel regelmäßig hoch proliferiert und ist durchweg mehrreihig bis mehrschichtig unter Bildung hoher Epithelpapillen, wobei der Flimmerbesatz der oberen Zellen noch gut erhalten ist (s. Abb. 2). Auch hier besteht nur ausnahmsweise eine entzündliche Infiltration des Tubenstromas. Das Ausmaß der Proliferation des Tubenepithels und die Regelmäßigkeit des Auftretens liegen noch über dem Ausmaß der Proliferation beim Endometriumcarcinom.

Bei *atrophischem Endometrium* ist das Tubenepithel in 81 % der 15 Fälle ebenfalls atrophisch. Bei 19 % findet sich eine mittelstarke Proliferation des Epithels; hier bestehen jedoch gleichzeitig chronische Salpingitiden oder Ovarveränderungen. Das durchweg einfach oder cystisch atrophische Endometrium des Obduktionsmaterials (20 Fälle) ist regelmäßig von einer Altersatrophie der Tuben und des Ovars begleitet.

Nach *Ovulationshemmern* zeigen 39 % der Tuben ein sehr niedriges, funktionsloses Epithel entsprechend dem atrophen Endometrium. Die übrigen 61 % weisen herdförmig schwache, zuweilen auch stärkere Proliferationen bis zur Mehrschichtigkeit auf; in diesen Fällen bestehen gleichzeitig regelmäßig Ovarveränderungen, meist in Form polycystischer Ovarien.

b) Das Tubenepithel bei Veränderungen des Ovars

Faßt man die Ovarien zusammen, in denen sich *Keimepithelzysten* oder *Follikelzysten* unterschiedlicher Größe fanden, so zeigen die gleichzeitig entfernten Tuben in der Hälfte der 17 Fälle ein einreihiges, hoch zylindrisches Epithel, das dem des regelrecht proliferierenden Endometrium entspricht. Bei

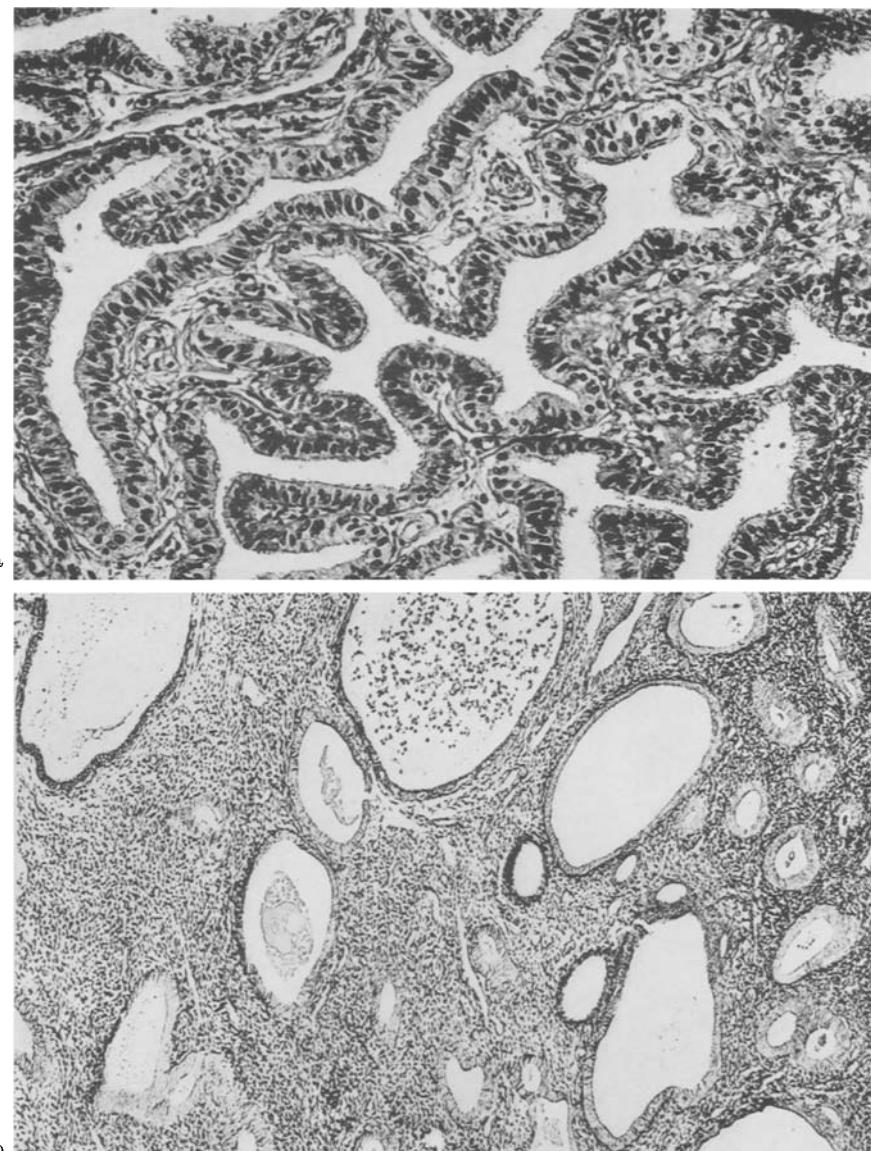


Abb. 1 a u. b. 48jährige Patientin. a Das Tubenepithel ist hoch proliferiert und größtenteils mehrreihig. b Das Endometrium zeigt eine glandulär-cystische Hyperplasie mit ebenfalls mehrreihigem Drüsenepeithel. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr.: a 180fach, b 56fach

50% der Tuben dieser Gruppe sind demgegenüber größere Abschnitte des Tubenepithels deutlich proliferiert, mehrreihig und stellenweise auch mehrschichtig (s. Abb. 3). Nur in einem Drittel der Fälle finden sich gleichzeitig chronisch-entzündliche Infiltrate in der Tubenschleimhaut oder in den äußeren Wandsschichten der Tube.

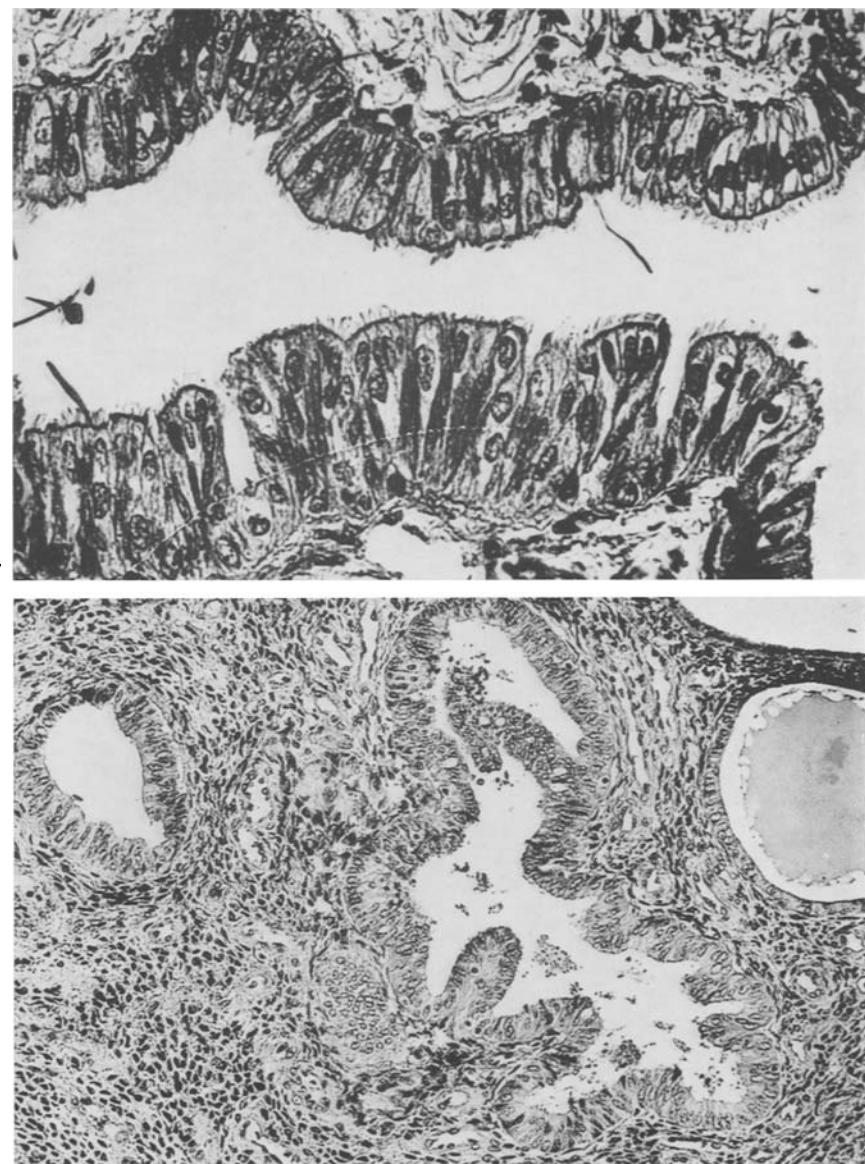


Abb. 2a u. b. 74jährige Patientin. a Das Tubenepeithel ist hoch proliferiert, mehrreihig bis mehrschichtig mit deutlichem Flimmerbesatz. Es bildet vielfach Epithelpapillen. b Das Endometrium zeigt eine adenomatöse Hyperplasie mit ebenfalls mehrschichtigem Drüsenepithel unter Bildung hoher Epithelpapillen. Färbung Hämatoxylin-Eosin. Vergr.: a 448fach, b 180fach

Über die Hälfte aller Tuben (60 %) bei gleichzeitigen *Cystomen oder Cystadenocarcinomen* in den Ovarien zeigen eine ausgeprägte Proliferation des Epithels mit bereits deutlicher Mehrschichtigkeit. Hier entsprechen Höhe und Form der

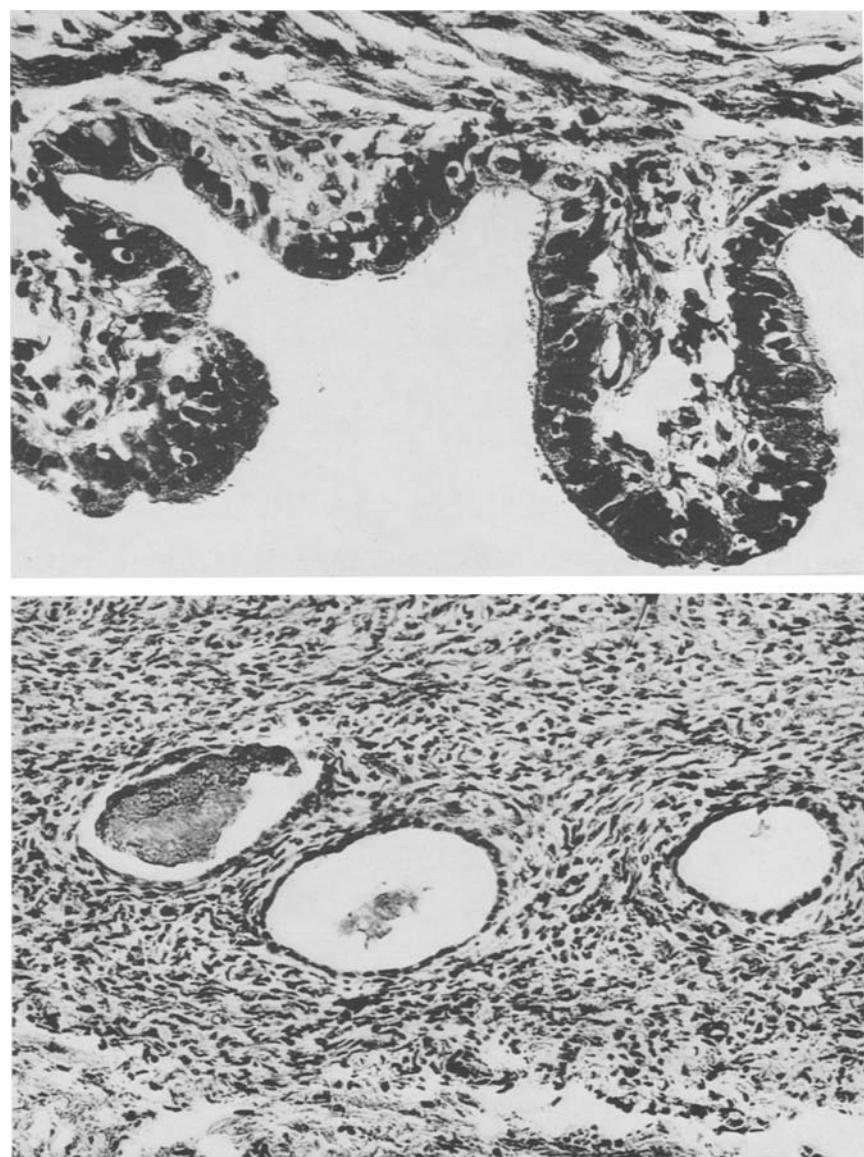


Abb. 3a u. b. 60jährige Patientin. a Das Tubenepithel ist hoch proliferiert, größtenteils mehrreihig bis mehrschichtig und stellenweise flimmernd. b Im Ovar finden sich zahlreiche Keimepithelcysten neben einer mäßigen Stromahyperplasie. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr.: a 350fach, b 140fach

Epithelproliferation des Cystoms weitgehend der der Tubenschleimhaut (vgl. Abb. 4). Die übrigen Tuben dieser Gruppe (14 Fälle) werden von einreihigem Epithel ausgekleidet. Die entzündlichen Veränderungen sind in ihrem Ausmaß noch geringer als bei gleichzeitigen Keimepithel- und Follikeleyzysten im Ovar.

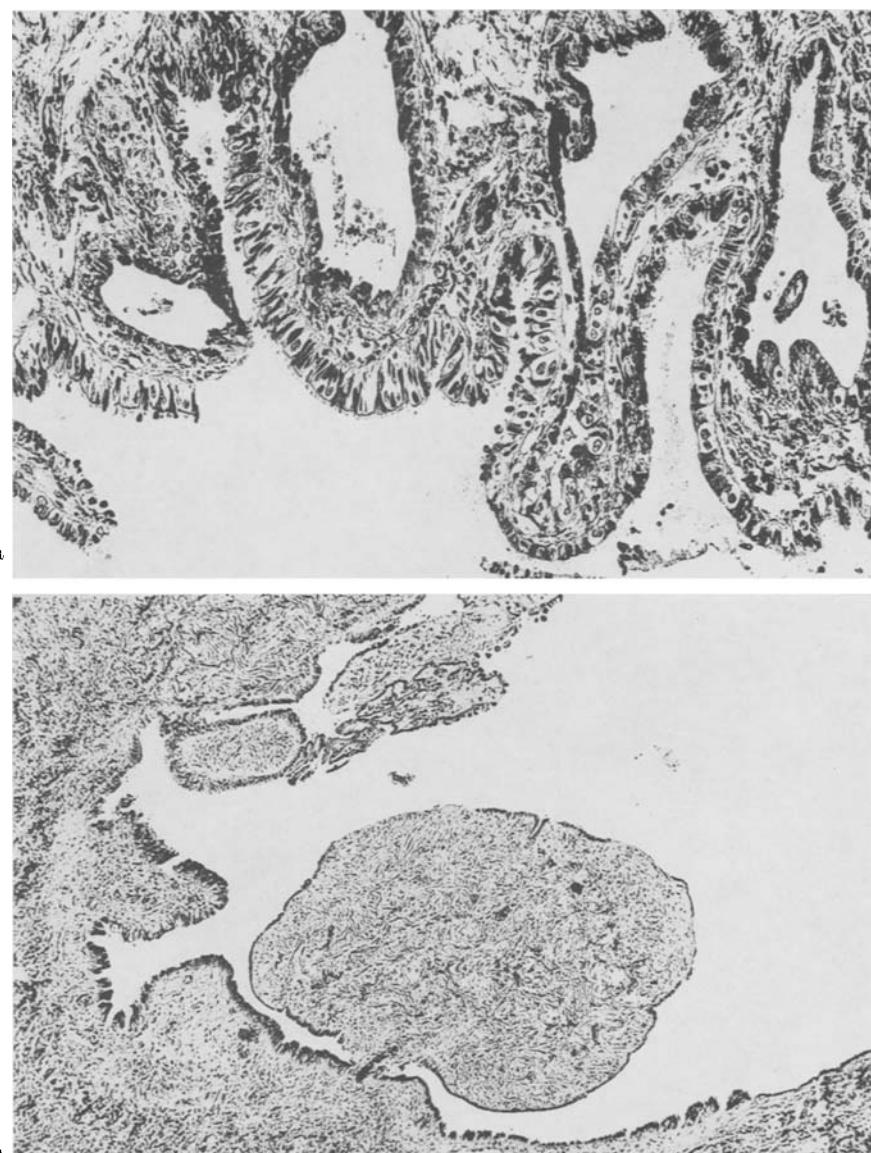


Abb. 4 a u. b. 67jährige Patientin. a Das Tubenepithel ist unterschiedlich hoch, stellenweise jedoch stark proliferiert und mehrreihig bis mehrschichtig bei ausgeprägter Kernpolymorphie. b Das Ovar enthält ein serös-papilläres Cystom mit ähnlicher Epithelauskleidung. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr.: a 180fach, b 56fach

Das Ausmaß der Proliferation der Tubenepithelien ist noch größer bei begleitender *Stromahyperplasie oder Thekazellwucherung* der Ovarien (45 Fälle). Nur gut ein Drittel der Tuben dieser Serie enthalten überwiegend niedriges Epithel. Auch hier spielen chronisch-entzündliche Veränderungen des Tuben-

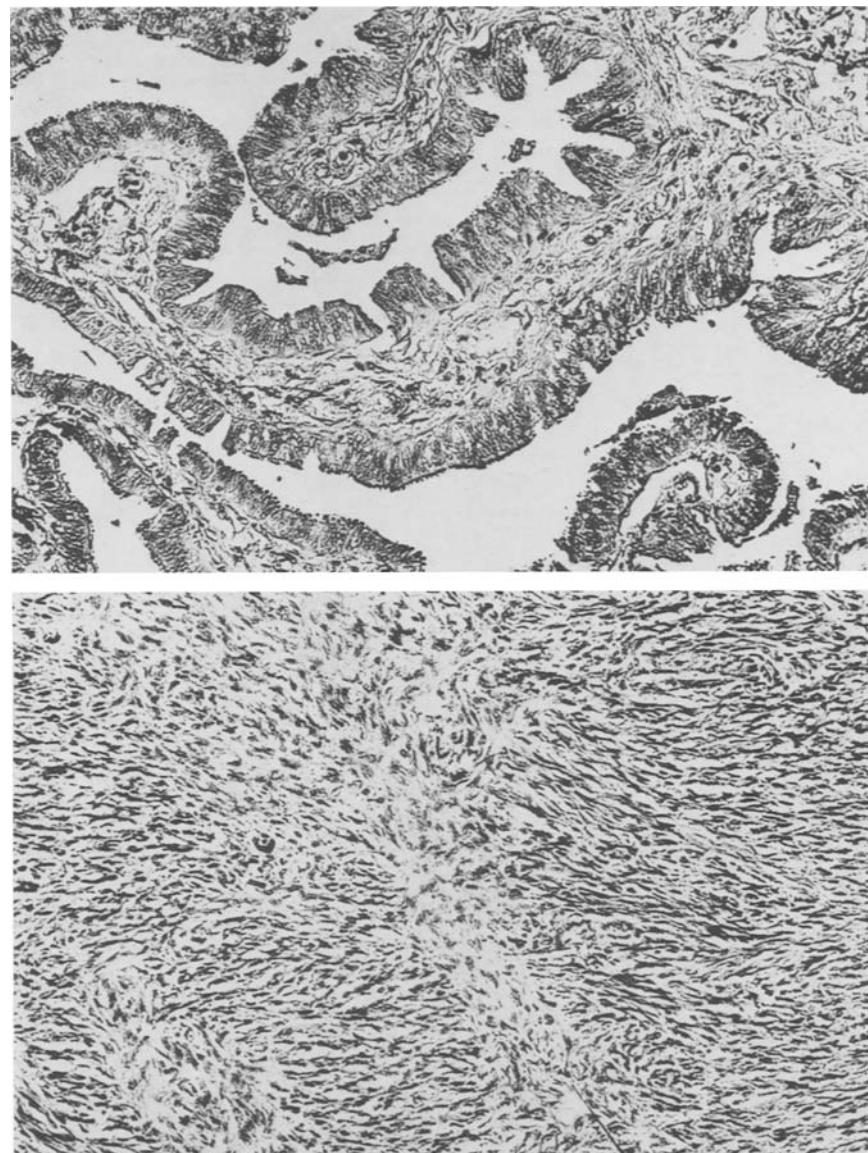


Abb. 5a u. b. 70jährige Patientin. a Das durchweg hoch proliferierte Tubenepithel ist mehrschichtig und bildet zahlreiche hohe Epithelpapillen bei erheblicher Kernpolymorphie. b Im Ovar findet sich ein Thekazelltumor. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr.: a 180fach, b 140fach

stromas bei einem geringen Prozentsatz nur eine untergeordnete Rolle. Demgegenüber sind 49 % der begleitenden Endometrien hyperplastisch.

Eine besonders ausgeprägte Proliferation fast des gesamten Tubenepithels findet sich auch in Begleitung von *Thekomen* des Ovars (s. Abb. 5). Das durchweg

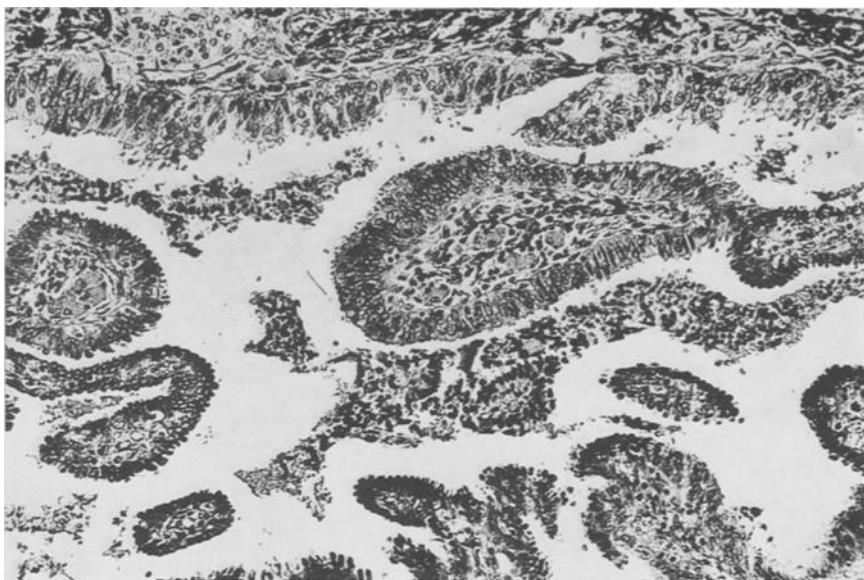


Abb. 6. Tube einer 42jährigen Patientin bei chronischer Salpingitis. Das Tubenepithel ist mehrreihig bis mehrschichtig proliferiert. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Vergr.: 180fach

mehrschichtige Epithel weist große, polymorphe Kerne in spärlichem Cytoplasma auf und bildet dichtstehende, hohe Epithelpapillen im ganzen Verlauf.

Bei *Atrophie* der Ovarien haben 83 % der Tuben einreihiges kubisches Epithel, das einem faserreichen Schleimhautstroma aufsitzt; die Tuben sind somit ebenfalls altersatrophisch. 17 % der Tuben dieser Gruppe zeigen demgegenüber ein hyperplastisches Tubenepithel, bei ihnen besteht jedoch gleichzeitig eine Salpingitis oder eine Endometriumhyperplasie.

Unterschiede zwischen der Proliferationshöhe des Epithels beider Tuben finden sich zuweilen, zeigen jedoch keinerlei Zusammenhang mit den Veränderungen des Ovars der gleichen Seite.

c) Das Tubenepithel bei Veränderungen der Tuben

Greift man die Gruppe der entzündlich veränderten Tuben des gesamten Materials isoliert heraus (27 Fälle), so finden sich entsprechend dem Ausmaß der Entzündung mehr oder weniger ausgedehnte Bezirke des Epithels hoch proliferiert, mehrreihig bis mehrschichtig (vgl. Abb. 6). Die begleitenden Endometrien sind bei diesen Tuben großenteils regelrecht cyclisch aufgebaut oder atrophisch; auch die Ovarien lassen keine Veränderungen erkennen, die mit der Proliferation des Tubenepithels in Zusammenhang gebracht werden könnten. Sie enthalten großen Teils einfache Cysten, sehr selten Stromahyperplasien. Das Ausmaß der Proliferation des Tubenepithels bei Salpingitis scheint in gewissem Grade altersabhängig zu sein: Die jugendlichen Salpingitiden gehen alle mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Epithelproliferation einher; die Salpingitiden nach der Menopause

zeigen bei gleichzeitigem atrophischem Endometrium nur in etwa der Hälfte der Fälle derartige Proliferationen.

Besprechung

Stellt man die insgesamt sehr komplexen, sich gegenseitig mehrfach überschneidenden Befunde in einer Übersichtstabelle zusammen (Tabelle), so ergibt sich in jeder waagerechten Zeile dieser Tabelle ein Maximum der Prozentzahlen, das in dieser Reihe in erster Linie für die Proliferation des Tubenepithels verantwortlich zu sein scheint. Bei retrospektiver nochmaliger Überprüfung der Ergebnisse hat sich bestätigt, daß die Einzelbefunde dem durch die Zusammenstellung vermittelten Eindruck durchaus entsprechen. So besteht z.B. die Proliferation des Tubenepithels bei gleichzeitiger Endometriumatrophie nie allein, sondern ist in allen Fällen begleitet von einer Salpingitis oder von Ovarveränderungen. Das gleiche gilt für alle weiteren Zeilen der Tabelle.

Bei graphischer Darstellung werden weitere interessante Zusammenhänge offenbar: Wie uns seit langem bekannt ist, gehen charakteristische Veränderungen des Endometrium mit zunehmender Höhe und Kontinuität des Oestrogenspiegels

Tabelle. Prozentuale Häufigkeit der Proliferation des Tubenepithels in Korrelation zu Befunden an Endometrium und Ovar. (Die hohen Prozentzahlen erklären sich durch die Auswertung von Operationsmaterial, das Obduktionsmaterial ist in dieser Tabelle nicht berücksichtigt)

	Zahl der Fälle	Ausmaß der Tuben- prolifera- tion (%)	Gleich- zeitige Salpingitis (%)	Gleich- zeitige Ovarver- änderungen (%)	Gleich- zeitige Endo- metrium- hyperplasie (%)
Endometrium: atrophisch	15	19	20	54	—
Endometrium: sezernierend	12	40	47	50	—
Endometrium: proliferierend	26	49	48	56	—
Endometrium: gland.-cyst. Hyperplasie	16	88	12	85	—
Endometrium: adeno- matöse Hyperplasie	19	100	9	90	—
Endometrium: Adeno-Ca.	82	86	12	90	—
Ovar: Cysten	17	50	37	—	6
Ovar: Cystome und Cystadeno-Ca.	14	60	14	—	28
Ovar: Stromahyperplasie und Thekome	45	64	20	—	49
Tube: Salpingitis	27	51	—	70	14
Tube: nach Ov.-Hemmern	18	61	8	78	7

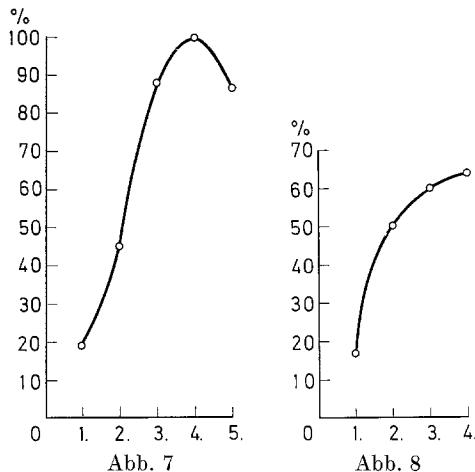


Abb. 7. Die Kurve zeigt den steigenden Prozentsatz des proliferierten Tubenepithels in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Proliferation des Endometrium: 1. Atrophie, 2. Sekretion und Proliferation, 3. glandulär-cystische Hyperplasie, 4. Adenomatöse Hyperplasie, 5. Adenocarcinom

Abb. 8. Mit ansteigender Hormonproduktion des Ovars (Abszisse: 1. Atrophie, 2. Keimepithelcysten und Follikelcysten, 3. Cystome, 4. Stromahyperplasie und Thekazellwucherungen) nimmt auch der Prozentsatz der proliferierten Tubenepithelien zu

einher. Trägt man diese Veränderungen der Reihe nach auf eine Abszisse auf und die ihnen entsprechenden Prozentzahlen der Proliferation des Tubenepithels auf der Ordinate, so ergibt sich eine Kurve, die annähernd parallel zur Höhe und Kontinuität des Oestrogenspiegels ansteigt (Abb. 7). Ähnliches gilt für die Ovarveränderungen. Neben den bekannten oestrogenbildenden Tumoren, insbesondere den Thekomen, wurde neuerdings auch eine vermehrte Oestrogenproduktion des reaktiv hyperplastischen Ovarialstromas in Umgebung von Ovarialcysten und der diffusen oder knotigen Stromahyperplasie des Ovars nachgewiesen (Taglieber, 1971; Literatur s.d.). Auch hier ergibt sich bei ähnlicher Aufzeichnung und Korrelation der Befunde wieder eine ansteigende Kurve, die sehr wahrscheinlich mit dem Oestrogenspiegel der entsprechenden Ovarveränderung in Zusammenhang gebracht werden kann (Abb. 8). Lokal stimulierende Reize der veränderten Ovarien (durch Druck oder lokale Oestrogenwirkung) können ausgeschlossen werden, da bei nur einseitig verändertem Ovar die Tube der gleichen Seite keine stärkere Proliferation des Epithels aufweist als die der Gegenseite.

Wir glauben, aus diesen Befunden ableiten zu können, daß das Tubenepithel auf einen kontinuierlichen ungehemmten Oestrogenreiz hin atypisch proliferiert und daß diese Proliferation in Ausmaß und Struktur Analogien aufweist zur gleichzeitigen Proliferation des Endometriumpithels. Die strukturelle Ähnlichkeit der Proliferation dieser beiden Epithelien erklärt sich einerseits aus ihrer gemeinsamen Abstammung vom Müllerschen Epithel, andererseits aus ihrer funktionellen Zusammengehörigkeit und gleichsinnigen Reaktion auf hormonelle Stimulationen. Diese Zusammenhänge wurden bereits 1952 von Huber beobachtet, der aufgrund seiner Untersuchungen den Begriff des „Systemcarcinoms“ im

Ovar, Endometrium und Tube einführte (vgl. auch Woodruff und Julian, 1969). Sie unterstützen weiterhin unsere früheren beim Endometriumcarcinom erhobenen Befunde (Dallenbach-Hellweg und Rom, 1971).

Diese atypische Proliferation des Tubenepithels kann jedoch nicht als Prä-cancerose aufgefaßt werden, da sie möglicherweise zeitlebens auf der Stufe der intraepithelialen Ausbreitung stehenbleibt und so gut wie nie in ein Tubencarcinom übergeht. Im Gegenteil gehen die an sich sehr seltenen Tubencarcinome oft mit einem atrophischen Endometrium einher (Schwab, 1971). Zur Erklärung dieses eigentümlichen Sachverhaltes kämen 2 Theorien in Betracht: Einerseits könnten genetische Unterschiede in der Disposition zum Endometriumcarcinom bei einer größeren und zum Tubencarcinom bei einer kleineren Zahl von Frauen bestehen und der ungehemmte Oestrogeneinfluß je nach dieser Disposition die Carcinomentwicklung im Endometrium oder in der Tube stimulieren. Andererseits könnte die Höhe des Oestrogenenspiegels das Geschehen beeinflussen: Chronische Einwirkungen kleiner Oestrogenkonzentrationen, die das carcinomatöse Wachstum im Endometrium stimulieren, könnten das Tubenepithel wegen einer viel höheren Reizschwelle nur zur atypischen Proliferation veranlassen. Einwirkungen großer Oestrogenkonzentrationen, die das Endometrium bereits zur Atrophie bringen, könnten das Tubenepithel zur Carcinomentwicklung stimulieren. Der letzteren Möglichkeit würde die Tatsache entgegenkommen, daß das Endometriumpithel schon auf die physiologische Oestrogenstimulation während des menstruellen Cyclus viel stärker proliferierend reagiert als das Tubenepithel, das ja nicht 4wöchentlich abgestoßen wird und sich in wenigen Tagen wieder aufbauen muß. Zur endgültigen Klärung dieser Frage sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich.

Im Hinblick auf die gelegentlich bei vorgeschrittenem Endometriumcarcinom anzutreffende Atrophie des Tubenepithels sprechen unsere Untersuchungen für eine Reversibilität der atypischen Hyperplasie des Tubenepithels. Da die adenomatöse Hyperplasie als Vorstufe des Endometriumcarcinoms ausnahmslos mit einer Proliferation des Tubenepithels einhergeht, wäre es schwer vorstellbar, daß einige wenige Endometriumcarcinome nie von einer derartigen Proliferation in der Tube begleitet worden wären. Das invasive Endometriumcarcinom kann, aber es muß nicht mehr unter weiterem Oestrogeneinfluß stehen (vgl. Gusberg, 1967). Die meist bereits weit fortgeschrittenen Endometriumcarcinome ohne morphologisch (hoch oestrogener Vaginalausstrich, Schaumzellen im endometrialen Stroma, hoch proliferiertes Tubenepithel) oder biochemisch (in Urin und Blut) nachweisbar erhöhten Oestrogenenspiegel lassen sich durch Absinken des Oestrogens nach Manifestwerden des Carcinoms erklären. Das unter Oestrogeneinfluß einmal entstandene Carcinom bleibt bestehen, auch wenn der bis dahin kontinuierlich hohe Oestrogenenspiegel eines Tages wieder absinkt. Die adenomatöse Hyperplasie bildet sich demgegenüber bei Absinken des Oestrogens zurück. Daher findet sich bei adenomatöser Hyperplasie viel häufiger ein erhöhter Oestrogenenspiegel mit den entsprechenden morphologischen Veränderungen an Vaginalespithel, Tube und Endometrium als beim invasiven Carcinom (vgl. Abb. 7).

Ohne erhöhten Oestrogenenspiegel mit entsprechendem morphologischem Korrelat am Endometrium oder Ovar tritt die Hyperproliferation des Tubenepithels unseren Befunden nach nur bei einer Ausnahme auf: bei Bestehen einer schweren

chronischen Salpingitis. Der mechanische oder entzündliche Reiz ist offenbar ebenfalls in der Lage, eine derartige Proliferation des Epithels anzuregen.

Von dieser Ausnahme abgesehen, spricht der konstant eingehaltene Proliferationsmodus in Endometrium und Tube für die Auslösung dieser atypischen Proliferation an beiden Erfolgsorganen durch den gleichen Stimulus, der diese Organe auf humoralem Wege erreichen muß: das Oestrogen.

Literatur

- Bloomfield, A.: Two cases of excessive uterine hypertrophy following on prolonged oestrogen administration. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* **64**, 413 (1957).
- Boutsalis, J. G., Neef, J. C. de, Ullery, J. C., George, O. T.: Histochemical and cytologic observations in the normal human endometrium. I. Histochemical observations in the normal human endometrium. *Obstet. and Gynec.* **21**, 423 (1963).
- Corscaden, J. A., Gusberg, S. B.: The background of cancer in the corpus. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **53**, 419 (1947).
- Dallenbach, F. D.: Beziehungen zwischen Oestrogen und Carcinogenese. *Fortschr. Med.* **89**, 626 (1971).
- Dallenbach-Hellweg, G.: Endometrium. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Rom, W.: Über proliferative Veränderungen des Tubenepithels beim Endometriuminom. *Arch. Gynäk.* **209**, 396 (1971).
- Davis, E. W.: Carcinoma of the corpus uteri. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **88**, 163 (1964).
- Gusberg, S. B.: Precursors of corpus carcinoma: I. Estrogens and adenomatous hyperplasia. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **54**, 905 (1947).
- Views and reviews. Hormone-dependence of endometrial cancer. *Obstet. and Gynec.* **30**, 287 (1967).
- Hall, R. E.: Precursors of corpus cancer. III. The appearance of cancer of the endometrium in estrogenically conditioned patients. *Obstet. and Gynec.* **17**, 397 (1961).
- Henry, J. S.: Avoidance of untoward effects of oestrogenic therapy in menopause. *Canad. med. Ass. J.* **53**, 31 (1945).
- Huber, H.: Das „Systemkarzinom“ am weiblichen Genitale. *Dtsch. med. Wschr.* **77**, 1559 (1952).
- Jensen, E. V., Østergaard, E.: Clinical studies, concerning the relationship of estrogens to the development of cancer of the corpus uteri. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **67**, 1094 (1954).
- Kofler, E.: Glandulär-cystische Hyperplasie und Corpuscarcinom. *Zbl. Gynäk.* **76**, 2242 (1954).
- Laufer, A.: The influence of steroids on the endometrium. *Int. J. Fertil.* **13**, 373 (1968).
- Letterer, E.: Die hormonally bedingten Veränderungen des Endometriums und der weiblichen Brustdrüse. *Ärzt. Wochenschr.* **3**, 230 (1948).
- Novak, E. R., Mohler, D. L.: Ovarian changes in endometrial cancer. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **65**, 1099 (1953).
- Rutledge, F.: Atypical endometrial hyperplasia simulating adeno-carcinoma. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **55**, 46 (1948).
- Overbeck, L.: Die Ultrastruktur des Tubenepithels im mensuellen Zyklus bei der Frau. *Arch. Gynäk.* **207**, 165 (1969).
- Peel, J. H.: Observations upon the etiology and treatment of the carcinoma of the corpus uteri. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **71**, 718 (1956).
- Randall, J. H., Goddard, W. B.: A study of 531 cases of endometrial carcinoma. *Surg. Gynec. Obstet.* **103**, 221 (1956).
- Riehm, H., Stoll, P.: Korpuscarcinom nach 17jähriger Follikelhormonmedikation. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* **12**, 985 (1952).
- Schröder, R.: Anatomische Studien zur normalen und pathologischen Physiologie des Menstruationszyklus. *Arch. Gynäk.* **104**, 55, 82 (1915).
- Endometrial hyperplasia in relation to genital function. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **68**, 294 (1954).

- Schwab, V.: Verhalten des Endometrium bei histologisch-gesichertem Tubencarcinom. Inaugural-Dissertation Mannheim 1971.
- Smith, G. V.: Carcinoma of the endometrium. New Engl. J. Med. **225**, 608 (1941).
- Johnson, L. C., Hertig, A. T.: Relation of ovarian stromal hyperplasia and thecoma of the ovary to endometrial hyperplasia and carcinoma. New Engl. J. Med. **226**, 364 (1942).
- Snyder, F. F.: Changes in the human oviduct during the menstrual cycle and pregnancy. Bull. Johns Hopk. Hosp. **35**, 141 (1924).
- Speert, H.: Corpus cancer. Clinical, pathological and etiological aspects. Cancer, (Philad.) **1**, 584 (1948).
- Taglieber, U.: Untersuchungen über Stromahyperplasien und Keimepithelzysten des Ovars. Inaugural-Dissertation. Mannheim, 1971.
- Taylor, H. C.: The pathologie of the ovarian hormone. Amer. J. Obstet. Gynec. **36**, 332 (1938).
- Way, S.: The aetiology of carcinoma of the body of the uterus. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. **61**, 46 (1954).
- Woll, E., Hertig, A. T., Smith, G. V. S., Johnson, L. C.: The ovary in endometrial carcinoma, with notes on the morphological history of the aging ovary. Amer. J. Obstet. Gynec. **56**, 617 (1948).
- Woodruff, J. D., Julian, C. G.: Multiple malignancy in the upper genital canal. Amer. J. Obstet. Gynec. **103**, 810 (1969).
- Zondek, B.: The effect of prolonged administration of estrogen. J. Amer. med. Ass. **114**, 1850 (1940).

Prof. Dr. Gisela Dallenbach-Hellweg
Morphologische Abteilung
der Univ.-Frauenklinik
Städt. Krankenanstalten Mannheim
D-6800 Mannheim, Postfach 23
Deutschland