

Aus dem Institut für Anatomie und Zellbiologie der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. agr. B. Fischer)



**Ultrastrukturelle Wandlungen der Lamina epithelialis der menschlichen
Tuba uterina in Prä- und Postmenopause im Vergleich
mit jüngeren Altersstufen**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Ellen Schulze
geboren am 01.08.1973 in Halle/Saale

Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Schultka
Prof. Dr. Dr. Čech
Prof. Dr. Röpke

04.04.2001

25.10.2001

urn:nbn:de:gbv:3-000002946

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000002946>]

Befunde von Schultka (1981) sowie Schultka und Čech (1992) hatten gezeigt, daß sich ab Beginn des 5. Lebensjahrzehnts typische biomorphotische Wandlungen in der menschlichen Eileiterschleimhaut vollziehen. Die Veränderungen drücken sich in einer Zunahme histochemisch different reagierender Zellen in der Prämenopause aus und führen schließlich während der Postmenopause zu einem niedrigen weitgehend entdifferenzierten funktionslosen Epithel. Die Autoren charakterisierten die biomorphotischen Wandlungen in der Umwandlungsphase als dissoziierte epitheliale Gewebereaktion. In den vorliegenden Untersuchungen standen die ultrastrukturellen Wandlungen der Tubenschleimhaut in Prä- und Postmenopause im Vergleich mit Tuben aus der Geschlechtsreife der Frau im Mittelpunkt der Analyse.

Es wurden Ampulla und Isthmus von 19 operativ gewonnenen menschlichen Tubae uterinae aus verschiedenen Altersstufen untersucht. Organstückchen von diesen Eileitern wurden in cacodylat-gepuffertem Glutaraldehyd fixiert und in gepuffertem Osmiumtetroxid nachfixiert. Anschließend wurden die Tubenstückchen in Durcupan ACM eingebettet, Ultradünnschnitte hergestellt und diese elektronenmikroskopisch durchmustert. Mit Beginn des 5. Lebensjahrzehnts setzen im Eileiterepithel morphologische und ultrastrukturelle Veränderungen ein. Der Zeitpunkt der Wandlungen ist individuell verschieden. Die dissoziierte epitheliale Gewebereaktion beginnt mit dem Übergang von einem dynamischen Epithel in eine starr wirkende Lamina epithelialis, in welcher sich Zellgruppen scharf voneinander absetzen. Mit dem Fortschreiten dieser dissoziierten epithelialen Gewebereaktion kommt es zu einem Rückgang der Epithelhöhe und der Anzahl der Flimmerzellen sowie zu einer Abnahme der Oberflächenaktivität. Der Vorgang findet in der Postmenopause seinen Höhepunkt. Dies äußert sich im Rückgang der ins Tubenlumen vorgebuchteten sekretorischen Zellen und der Abnahme sekretorischer Vorgänge ab Beginn der Prämenopause. Ultrastrukturell konnte nach der Geschlechtsreife eine Reduktion der Zellorganellen in den Flimmerzellen und in den flimmerlosen Zellen beobachtet werden. Die dissoziierte epitheliale Gewebereaktion führt in der Postmenopause zu einem niedrigen entdifferenzierten Epithel, das Oberflächenaktivitäten und sekretorische Vorgänge vermissen läßt.

Schulze, Ellen: Ultrastrukturelle Wandlungen der Lamina epithelialis der menschlichen Tuba uterina in Prä- und Postmenopause im Vergleich mit jüngeren Altersstufen. 2001, 80 Seiten, Halle, Univ., Med. Fak., Diss.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Zur Biomorphose der Eileiterschleimhaut	1
1.2	Charakteristik der Biomorphose in den weiblichen Genitalorganen	6
1.3	Zielstellung	8
2	Material und Methoden	10
2.1	Zuordnung und Einteilung des Materials	10
2.2	Aufbereitung des Organmaterials für die Elektronenmikroskopie	10
2.2.1	Fixierung	10
2.2.2	Entwässerung	11
2.2.3	Einbettung	11
2.3	Herstellung von Semi- und Ultradünnschnitten	11
2.3.1	Herstellung der Schnitte	11
2.3.2	Kontrastierung	12
2.4	Auswertung der Präparate	12
3	Ergebnisse	13
3.1	Altersgruppe 24 bis 40 Jahre	13
3.2	Altersgruppe 42 bis 51 Jahre	22
3.2.1	Untergruppe 1	23
3.2.2	Untergruppe 2	28
3.2.3	Untergruppe 3	30
3.3	Altersgruppe 54 bis 70 Jahre	35
3.3.1	Untergruppe 1	35
3.3.2	Untergruppe 2	39
3.3.3	Untergruppe 3	44
4	Diskussion	45
4.1	Morphologie und Verteilung der Zellen in der Geschlechtsreife	45
4.2	Morphologie und Verteilung der Zellen in Prä- und Postmenopause	49
4.3	Ultrastruktur des Tubenepithels der Geschlechtsreife	53
4.4	Ultrastruktur des Tubenepithels der Prä- und Postmenopause	56
4.5	Tubenepithel und Endometriumbefund	57
4.6	Lymphozyten	59

4.7	Zusammenfassende Charakterisierung der Biomorphose des menschlichen Eileiterepithels	60
5	Zusammenfassung	62
6	Literatur	63
7	Anhang	76
8	Thesen	79

1 Einleitung

1.1 Zur Biomorphose der Eileiterschleimhaut

Die Tuba uterina erfüllt als Teil des weiblichen Genitaltraktes eine Reihe von Aufgaben (Hafez 1975 a, b, Menezo und Guerin 1997). Nach der Ovulation ist der Eileiter verantwortlich für den Transport und die Ernährung des Eies. Die Bedeutung der Tuba uterina als natürlicher Befruchtungsort der Eizellen (Afzelius et al. 1978, Beier 1974, Blandau et al. 1975, Chatkoff 1975, Doyle et al. 1966, Lippes et al. 1972, Schiebler und Schmidt 1991, Westman 1929, 1930) veranlaßt Wissenschaftler immer wieder zu sorgfältigen Forschungen zu Morphologie, Physiologie und Funktion des Eitransportorgans. Bereits im Altertum fand die Tube wissenschaftliches Interesse (Herophilus etwa 300 v. Chr.). Man hielt sie für ein Pendant zu den männlichen Samenleitern und schrieb ihr eine ähnliche Bedeutung zu.

Es folgten weitere morphologische Beschreibungen von Rufus von Ephesus (1. Jh. n. Chr.), Oribasius (326 n. Chr.) und Aetius von Amida (7. Jh. n. Chr.) Die Autoren gingen fälschlicherweise davon aus, daß der Eileiter seinen Ursprung in den Ovarien habe und schließlich im Myometrium ende. Das Myometrium hielt man für den Aufbewahrungsort des Samens.

Der Namensgeber für den Begriff „Fallop’sche Tube“, Gabriel Falloppio (1523-1562), setzte Mitte des 16. Jahrhunderts neue Akzente in der morphologischen Beschreibung des Eileiters. Durch Sektionen war es ihm möglich, die Tube detailliert zu beschreiben. Seine Befunde stellen die Basis unserer heutigen anatomischen Kenntnisse dar. Er korrigierte die Vorstellung, daß sich im Ovarium Samen befinde. Außerdem beschrieb Falloppio Bläschen im Ovarium, welche gelblich, angeschwollen oder rein sein können. Erst Ende des 19. Jahrhunderts wurden die Forschungen über die Tuba uterina intensiv weitergeführt. Durch den Einsatz verbesserter mikroskopischer Technik war es möglich, auch histologische Untersuchungen durchzuführen (Frommel 1886 a, b, Grusdew 1897, Novak und Everett 1928). Dadurch konnten neue Erkenntnisse über die Funktion des Eileiters gewonnen werden (Caffier 1936). Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts standen lichtmikroskopische Untersuchungen der Lamina epithelialis und des Bindegewebes im Vordergrund (Snyder 1924, Tietze 1929, Westman 1929, 1930).

Die Einführung der Elektronenmikroskopie ermöglichte neue Erkenntnisse über den ultrastrukturellen Aufbau des Eileiters, wobei die Autoren hauptsächlich das Eileiterepithel untersuchten (Björkman und Fredricsson 1962, Clyman 1966 a, b, Ferenczy et al. 1971, Hagiwara et al. 1992, Schultka und Čech 1992).

Im Mittelpunkt dieser bislang geleisteten Forschungen standen vor allem Tuben von Frauen im geschlechtsreifen Alter. Man erhoffte sich dadurch weitere Aufklärung über die Funktion der Tuba uterina für Transport und Befruchtung der Eizellen.

Holzbach (1908) beschrieb Veränderungen des Eileiters im Laufe des ovariellen Zyklus. Darauf aufbauend, wurden später vor allem licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Tubenepithels in der Follikel- und Lutealphase durchgeführt (Dedes und Krauer 1974, Hashimoto et al. 1962, Patek et al. 1972 a, b, Verhage et al. 1979). Im Gegensatz dazu fanden Morphologie und Ultrastruktur der Lamina epithelialis vor und nach der Geschlechtsreife der Frau wenig Beachtung. Diese Problematik war nur Gegenstand einiger älterer lichtmikroskopischer Untersuchungen (Popoff 1893, Schaffer 1908, Schnaper 1898, Wendeler 1898). Tietze (1932) griff in seiner Arbeit „Histologische Tubenveränderungen in den einzelnen Lebensphasen des Weibes und bei Ovarialtumoren“ das Problem des Alternswandels des Eileiters auf. Er untersuchte Tubenepithel und -bindegewebe aller Altersstufen, ausgehend von der Fetalzeit bis in das Postmenopausealter. Tietze stellte fest, daß die Endosalpinx von Feten morphologisch der Eileiterschleimhaut in der Geschlechtsreife ähnelt. Ebenso bestehen Ähnlichkeiten im Aufbau der Lamina epithelialis von Tuben aus dem Kindes- und Greisenalter. Um weitere Aufschlüsse über morphologische Veränderungen des Eileiters in den einzelnen Lebensphasen der Frau und damit auch über die Tubenfunktionen zu erlangen, riet Tietze (1932) zu weiteren ausführlichen ganzheitlichen Untersuchungen. In den folgenden Jahrzehnten knüpfte niemand an die Forschungen und Anregungen von Tietze an.

Es vergingen mehr als 30 Jahre, bis Brizzi und Inigulla (1968) als erste nach Tietze wieder diese Problematik aufnahmen und eine zusammenhängende Arbeit über Veränderungen des Eileiterepithels von der Fetalzeit bis in das Postmenopausealter publizierten.

Wesentliche Arbeiten zur Biomorphose des menschlichen Eileiterepithels veröffentlichte Schultka (1981 a, b, c). In ihnen gibt er zuerst eine literarische Zusammenstellung über die Problematik des Alternswandels der Tuba uterina.

Die histologischen und histochemischen Untersuchungen wurden an einem umfangreichen menschlichen Eileitermaterial durchgeführt. Das Organmaterial umfaßte 164 Tuben von der Fetalzeit bis zur späten Postmenopause.

Im Mittelpunkt standen die biomorphotischen Wandlungen in Epithel und Bindegewebe der menschlichen Eileiterschleimhaut. Mit Hilfe von histologischen, histochemischen und quantitativ-morphologischen Untersuchungen, die auf lichtmikroskopischer Ebene durchgeführt wurden, sollte auch die epitheliale Involution des Eileiters charakterisiert werden. Schultka (1981a) beschrieb ein prismatisches Epithel während der pränatalen Entwicklungszeit und einen Rückgang der Epithelhöhe einige Monate nach der Geburt. Es bildet sich ein kubisches bis niedrig prismatisches Epithel aus. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von Tietze (1932) überein. Mit Erreichen des Reifealters sollen sich stabile epitheliale Verhältnisse ausbilden, welche während des ovariellen Zyklus periodische Veränderungen aufweisen. Schultka erkannte wie andere Autoren (Stankova et al. 1989, Schlemminger 1942) eine ansteigende Epithelhöhe während der Follikelphase, welche in der Lutealphase kontinuierlich wieder abnimmt (Schultka und Blume 1978). Weiterhin beschrieb Schultka die typischen Zellelemente wie Flimmerzellen, sekretorische Zellen und Stiftchenzellen. Besonderes Augenmerk richtete er auf die strukturellen und funktionellen Wandlungen der menschlichen Eileiterschleimhaut in der Umstellungsphase ab dem 40. Lebensjahr (Schultka 1981 a, b, c) im Vergleich mit jüngeren und älteren Tuben. Seine lichtmikroskopisch-histochemischen Untersuchungen erbrachten erste Hinweise auf involutive morphologische Wandlungen bereits in den Jahren vor der Menopause, d. h. vor allem ab Mitte des 5. Lebensjahrzehnts. Das zyklusabhängige Epithel unterliegt einer dissoziierten epithelialen Gewebereaktion. Diese besteht in einer Zunahme von histochemisch different reagierenden Zellgruppen der Lamina epithelialis. Das Epithelbild kann nur schwierig „zyklusgerecht“ in eine gerade ablaufende ovarielle Zyklusphase eingeordnet werden (Schultka 1981 a). Während der dissoziierten epithelialen Gewebereaktion kommt es zu einer schrittweisen Veränderung einzelner Zellelemente. Dazu gehören nach den Beobachtungen des Autors ein Anstieg der Epithelhöhe zwischen dem 45. und 50. Lebensjahr, starr aneinandergrenzende Epithelzellen aus Gruppen hochprismatischer Flimmerzellen oder aus stereotyp angeordneten pallisadenförmig aussehenden flimmerlosen Zellen, eine Abnahme der Flimmerzellen insgesamt und der Übergang von einem dynamischen in ein starr wirkendes Zellbild. Schultka stellte fest, daß sich involutive Epithelveränderungen in

der Prämenopause einstellen und kein plötzlicher Übergang von einer dem Reifealter entsprechenden Lamina epithelialis in ein atrophisches Epithel nach der Menopause stattfindet.

Nach Schultka (1981 a, b, c) setzt sich die dissoziierte epitheliale Gewebereaktion im Postmenopausealter fort. Die Untersuchungen über die Biomorphose der menschlichen Eileiterschleimhaut wurden von Schultka und Čech (1992) mit Hilfe der Elektronenmikroskopie weitergeführt. Die Autoren untersuchten vor allem Tuben von Frauen im Prämenopausealter, da über die Endosalpinx in den Jahren unmittelbar vor der Menopause kaum Angaben in der Literatur zu finden sind. Die Ergebnisse der elektronenmikroskopischen Untersuchungen deuten ebenfalls auf eine dissoziierte epitheliale Gewebereaktion. Das Epithel besteht aus den typischen Zellformen: Flimmerzellen und flimmerlose Zellen. Diese weisen aber im Vergleich zu Tuben jüngerer Frauen mit biphasischen Zyklen ultrastrukturelle Unterschiede auf. Als Ausdruck einer dissoziierten epithelialen Gewebereaktion fanden Schultka (1981 a) und Schultka und Čech (1992) onkozytenähnliche Flimmerzellen. Diese sind im Epithel in Gruppen anzutreffen. Sie zeichnen sich durch eine Vielzahl von Mitochondrien aus. Kugler und Wrobel (1978 a, b) und Kugler (1979) beobachteten diesen Zelltyp vor allem unter gestagener Prominenz, d.h. in der Lutealphase, unter Gestagenbehandlung in der Schwangerschaft und in der Postmenopause. Die Autoren bezeichneten diese Flimmerzellen als mitochondrien-prominente Zellen. Weitere Merkmale für den langsam fortschreitenden Wandel ist das vermehrte intrazelluläre Auftreten großer Lipidtropfen, der reduzierte Flimmer- und Mikrovillibesatz, die Abschnürung der Apices von Flimmerzellen und eine Zunahme histochemisch different reagierender flimmerloser Zellen. Zu diesen gehören sekretorisch aktive Zellen mit einem gut ausgebildeten Mikrovillibesatz, flimmerlose Zellen, die eine sekretorische Leistung vermissen lassen und Zellen, deren apikaler Abschnitt stark ins Lumen vorgebuchtet ist. Im Gegensatz dazu lassen sich Zellen mit apikaler Abflachung erkennen. Weiterhin kommen im Epithel der Prämenopause sogenannte „microvillous cells“ vor (Stankova et al. 1989, Stankova und Čech 1990).

Eine weitere bedeutende Arbeit publizierten Crow et al. (1994). Die Autoren untersuchten Tuben von Frauen in Geschlechtsreife und Postmenopause und verglichen zunächst das Tubenepithel während des ovariellen Zyklus. Die Studie ergab zyklische Veränderungen der Lamina epithelialis während der Follikel- und Lutealphase, und zwar eine Zunahme der Epithelhöhe während der Follikelphase, eine Abnahme in der

Lutealphase und ein Maximum der sekretorischen Leistungen in der präovulatorischen Phase. Die Beobachtungen decken sich mit den Untersuchungsergebnissen vieler anderer Autoren (Amso et al. 1994, Stankova et al. 1989, Schlemminger 1942, Schultka und Blume 1978, Snyder 1924). Große Aufmerksamkeit richteten Crow et al. (1994) auch auf das Tubenepithel der Postmenopause, in der es zu einem Rückgang der Flimmerzellen, der Epithelhöhe und der sekretorischen Aktivitäten kommt. Ultrastrukturell ist während der Postmenopause eine Zunahme der Lipidtropfen zu beobachten. Crow et al. (1994) fanden ebenfalls deutliche Zeichen der involutiven Veränderungen der Endosalpinx im Zeitraum der Postmenopause. Angaben über strukturelle Wandlungen des Tubenepithels nahe dem Zeitpunkt der Menopause fehlen indes.

Über die Morphologie des Tubenepithels zum Zeitpunkt der Postmenopause publizierten weitere Untersucher nur Einzelbefunde (Novak und Everett 1928, Patek et al. 1972 b, Patek 1974). Ihre licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten bis 15 Jahre nach der Menopause das gleiche Bild der Epithelzellen wie in der Geschlechtsreife. Patek et al. (1972 b) konnten mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie außer einer beginnenden Atrophie einiger Epithelareale keine Veränderungen des Tubenepithels in den Jahren unmittelbar nach der Menopause feststellen. Erst in einem Zeitraum von 10 bis 15 Jahren nach der Menopause traten atrophische Vorgänge im Eileiterepithel auf. Der Zeitraum um die Menopause wurde kaum untersucht. Die Autoren gingen davon aus, daß das Epithel erst viel später einer allmählichen Atrophie unterliegt. Diese Atrophie beinhaltet nach den Beschreibungen der Untersucher eine Abnahme der Anzahl der Flimmerzellen, eine kubische Zellform und eine Reduzierung der Sekretion.

Wie bereits darauf hingewiesen, beschreiben Schultka und Čech (1992) im Gegensatz dazu morphologische Veränderungen der Lamina epithelialis des Eitransportorgans schon ab Beginn des 5. Lebensjahrzehnts. Sie widersprechen also der These, daß sich das Tubenepithel erst Jahre nach der Menopause verändert.

Faßt man die vorliegenden Untersuchungen zusammen, so ist zu konstatieren, daß weitere Untersuchungen erforderlich sind, um umfassende Aussagen zur ultrastrukturellen Biomorphose der menschlichen Tuba uterina treffen zu können.

1.2 Charakteristik der Biomorphose in den weiblichen Genitalorganen

Die Biomorphose in den weiblichen Genitalorganen ist nach Orthner (1971) charakterisiert durch eine Phase der Organreifung, eine Phase der Funktionstüchtigkeit im Reifealter, gefolgt von einer Phase der funktionellen Rückbildung. Auch Masters (1952) erklärt die Biomorphose in den drei Zeitabschnitten: Wachstum, Aktivität und Involution. Zum besseren Verständnis der Biomorphose des weiblichen Genitalsystems sollen an dieser Stelle die physiologischen Vorgänge, die die Genitalorgane beeinflussen, dargestellt werden.

Etwa mit Beginn des 3. Lebensjahrzehnts kommt es zur Ausbildung regelmäßig auftretender biphasischer Zyklen (Döring 1963). Der Ablauf des ovariellen Zyklus, welcher - unter dem Einfluß von Gonadotropinen - verbunden ist mit der zyklischen Bildung von Östrogenen und Gestagenen, hat ungefähr 20 bis 25 Lebensjahre bis zur Mitte des 5. Lebensjahrzehnts Bestand und kennzeichnet die Phase der Geschlechtsreife.

An diesen Zeitabschnitt schließt sich das Klimakterium an. Es stellt den Abschluß der Geschlechtsreife und den stufenweisen Übergang ins Alter dar (Schmidt-Matthiesen und Hepp 1998). Der Zeitraum des Klimakteriums liegt zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr (Baltzer und Mickan 1985, Römer und Straube 1999, Stegner 1994). Der Eintritt dieser Phase unterliegt ebenso wie der Zeitpunkt der Menopause individuellen Schwankungen. Die Menopause ist ein wichtiger Zeitpunkt des Klimakteriums. Die Menopause ist nach der Nomenklatur der Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique der Zeitpunkt der letzten Menstruation (Eickstedt 1984). Dabei handelt es sich um die letzte vom Ovarium gesteuerte Regelblutung, der per definitionem keine weitere ovariell gesteuerte uterine Blutung folgen darf (Schmidt-Matthiesen und Hepp 1998, Stegner 1994). Vier bis fünf Jahre vor der Menopause treten neben biphasischen auch monophasische Zyklen auf (Kaiser und Pfeleiderer 1989, Martius et al. 1996, Schmidt-Matthiesen und Hepp 1998). Die monophasischen Zyklen der Prämenopause sind gekennzeichnet durch eine Östrogendominanz, leichten Gonadotropinanstieg, fehlende Gelbkörperbildung und eine Follikelpersistenz (Kaiser und Pfeleiderer 1989, Stegner 1994).

Die Ursachen für das Versiegen der ovariellen Funktionen sind unter anderem in den morphologischen Veränderungen des Ovariums zu suchen (Eickstedt 1984). Das Ovarium wird von involutiven Veränderungen erfaßt (Bertolini 1972, Ross und Vande Wiele 1974). Dazu gehören auch Sklerosierungen im ovariellen Gefäßsystem, die sich

früher als im übrigen Organismus manifestieren (Keller 1978). Die Verengung in den ovariellen Gefäßen ist offensichtlich ein auslösender Faktor für eine verminderte Ansprechbarkeit auf hypophysäre Gonadotropine und zieht die oben beschriebenen Symptome wie Follikelpersistenz und fehlende Corpus-luteum-Bildung nach sich (Eickstedt 1984). Der mittlere Zeitpunkt der Menopause liegt nach neueren Daten der Literatur zwischen dem 50. und 52. Lebensjahr (Kaiser und Pfeleiderer 1989, Stegner 1994).

Die involutiven Veränderungen der Ovarien wirken sich auch auf die Organe des hormonalen Reaktionsterrains aus (Tietze 1932). Tietze beschrieb die Abhängigkeit der Involution der Tube von den funktionellen Um- und Rückbildungen in den Ovarien. Die Rückbildung der Organe des reproduktiven Systems im morphologischen Bereich steht eng im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt des Eintritts der Menopause (Tietze 1932). Die verminderte Hormonwirkung läßt nun keine zyklische Stimulierung des Endometriums mehr zu und die regelmäßigen Blutungen bleiben aus. Die Nebennierenrinde ist in den Jahren nach der Menopause die Hauptquelle für Östrogene, obwohl auch sogenannte Hiluszellen im Ovarium für eine geringe Östrogenproduktion sorgen (Niendorf 1952). Als Antwort auf die verminderte Hormonausschüttung reagiert die Hypophyse mit einer Überfunktion. Erst langsam paßt sich die Hormonproduktion der Hypophyse dem Ausfall der Keimdrüsen an.

Die Angaben über den Beginn der Postmenopause sind in der Literatur unterschiedlich. Eickstedt (1984) definiert sie als den Zeitraum zwischen der letzten Menstruation und dem völligen Funktionsausfall der Ovarien. Die Menopause ist der Zeitpunkt der letzten Regelblutung, der ein Jahr lang keine weitere ovariell gesteuerte uterine Blutung folgt (Römer und Straube 1999). Schmidt-Matthiesen und Hepp (1998) betrachten die Postmenopause als Phase zwischen Menopause und Abschluß des Klimakteriums, gefolgt vom Eintritt in das Senium. Die Phase der Postmenopause wird per definitionem nach den gültigen Auffassungen und Festlegungen ab einem Jahr nach der Menopause gerechnet (Dudenhausen und Schneider 1994, Römer und Strauber 1999), sofern in diesem Zeitraum keine funktionellen Blutungen auftreten. Einige Autoren kennzeichnen den Lebensabschnitt nach dem 60. bis 65. Lebensjahr als Senium, welches durch Atrophie der Reproduktionsorgane charakterisiert ist (Kaiser und Pfeleiderer 1989, Stegner 1994).

Es wird deutlich, daß sich mit Beginn der Prämenopause komplexe Veränderungen endokriner Funktionen vollziehen. Es stellt sich die Frage, ob sich diese

biomorphotischen Wandlungen tatsächlich erst, wie von etlichen Autoren beschrieben, einige Jahre nach der Menopause auf die epithelialen Verhältnisse der Tuba uterina auswirken.

Tietze (1932) beschrieb den Eileiter als "hormonales Reaktionsterrain". Es ist somit anzunehmen, daß die Endosalpinx durch ihre Hormonrezeptoren auf die Hormonsynthese und- ausschüttung reagiert (Sheridan et al. 1974, Taylor et al. 1969). In der menschlichen Tube konnten zytoplasmatische und nukleare Hormonrezeptoren lokalisiert werden (Pollow et al. 1981, 1982). Der Rezeptorenbesatz in der Tuba uterina unterliegt während des menstruellen Zyklus Schwankungen. Die höchste Konzentration an Östrogenrezeptoren konnte in der frühen bis mittleren Proliferationsphase gefunden werden (Inthraphuvasak et al. 1990). In der Sekretionsphase des ovariellen Zyklus überwiegen die nuklearen Rezeptoren. Inthraphuvasak et al. (1990) kommen zu folgendem Fazit: „Möglicherweise spielen die über Steroidhormonrezeptoren an der Tube ausgelösten endokrinen Regulationsmechanismen eine gewisse, wenn nicht die entscheidende Rolle hinsichtlich tubarer Mobilität, sekretorischer Aktivität sowie endokriner und biochemischer Interaktion zwischen Zygote und Endosalpinx, die vor allem im rezeptorreichsten Teil der Tube, der Ampulla, konzentriert ist“.

1.3 Zielstellung

In den Arbeiten von Schultka (1981 a, b, c) ist die Biomorphose der Eileiterschleimhaut von der Fetalzeit bis zu Postmenopause und Senium umfassend charakterisiert worden. Die Untersuchungen an Eileiterepithel und Tubenbindegewebe wurden lichtmikroskopisch durchgeführt. Anknüpfend an die Untersuchungen von Schultka (1981 a, b, c) wurden in der vorliegenden Arbeit die sich ultrastrukturell vollziehenden biomorphotischen Wandlungen der Lamina epithelialis der Tuba uterina in den Mittelpunkt gerückt und elektronenmikroskopisch analysiert.

Die bisher in der Literatur veröffentlichten Befunde gestatten keine lückenlose Charakterisierung der ultrastrukturellen Alterswandlungen der Eileiterschleimhaut von Beginn der Geschlechtsreife bis in das hohe Postmenopausealter. Anknüpfend an die Untersuchungen von Schultka und Čech (1992) sollte deshalb an einem größeren Tubenmaterial analysiert werden, wie sich die biomorphotischen Wandlungen auf ultrastruktureller Ebene vollziehen. Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen vor allem die ultrastrukturellen Veränderungen des menschlichen Eileiters insbesondere um die

Menopause, da diese einen entscheidenden Zeitpunkt der hormonellen Umstellung während des Klimakteriums der Frau markiert.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Läßt sich die von Schultka (1981 a, b, c) lichtmikroskopisch nachweisbare dissoziierte epitheliale Gewebereaktion auch ultrastrukturell nachweisen?
2. Lassen sich die von Schultka und Čech (1992) in der Prämenopause gefundenen ultrastrukturellen Veränderungen als Beginn einer dissoziierten epithelialen Gewebereaktion im Sinne biomorphotischer Wandlungen bestätigen?
3. Wie verändert sich das Zellbild insbesondere in den Jahren um die Menopause?
4. Welche Veränderungen lassen sich im Sinne von Rückbildung bzw. Involution nachweisen? Wann manifestieren sie sich?
5. Wie verändert sich in den tubaren Epithelzellen der Besatz an Zellorganellen in der Prä- und Postmenopause?

2 Material und Methoden

Untersucht wurden 19 operativ gewonnene Tuben von Frauen im Alter von 24 bis 70 Jahren. Die Tuben zeigten morphologisch keine krankhaften Veränderungen. Angaben über anamnestische und diagnostische Daten können den Tabellen 1 bis 3 (s. Anhang) entnommen werden.

Post operationem wurde der ampulläre Teil der Tuben vom Isthmus getrennt. Jeder Abschnitt wurde in etwa 1 mm³ große Stücke zerlegt.

2.1 Zuordnung und Einteilung des Materials

Das Material wurde für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen in verschiedene Gruppen eingeteilt. Zu den Altersgruppen von 24 bis 40 Jahre sowie von 42 bis 51 Jahre gehören die Tuben von Frauen bis zur Menopause. Die hier festgelegte Altersgruppe von 24 bis 40 Jahre kann zeitlich der Phase der Geschlechtsreife, die Altersgruppe von 42 bis 51 Jahre in etwa der Prämenopause zugeordnet werden. Die Tuben nach der Menopause gehören zur Altersgruppe 54 bis 70 Jahre. Im Fall der 54-jährigen Frau lag die „letzte Regelblutung“ anamnestisch laut Krankenblatt 7 Monate vor dem operativen Eingriff. Bei der 59jährigen Frau bestanden bis 6 Monate vor der Operation unregelmäßige Blutungen. Obwohl der Zeitraum von 12 Monaten nach der letzten Regelblutung noch nicht durchlaufen ist, dürften beide Frauen die Phase der Postmenopause erreicht haben und in diese eingetreten sein.

2.2 Aufbereitung des Organmaterials für die Elektronenmikroskopie

2.2.1 Fixierung

Organstückchen wurden sofort nach operativer Entnahme der Eileiter für $t = 2$ h bei $T = 4$ °C in gepuffertem Glutaraldehyd (3%iges Glutaraldehyd in 0,1 mol/l Cacodylatpuffer) fixiert. Sie wurden nach der Fixierung für 2mal $t = 15$ min in Cacodylatpuffer gespült. Die Nachfixierung des Gewebes erfolgte in gepuffertem Osmiumtetroxid (1%iges Osmiumtetroxid in 0,1 mol/l Cacodylatpuffer) für $t = 2$ h bei Raumtemperatur. Anschließend folgte nochmals eine Spülung in Cacodylatpuffer, und zwar 2mal für $t = 15$ min.

2.2.2 Entwässerung

In einer aufsteigenden Acetonreihe wurde das Gewebe entwässert (30%iges Aceton, $t = 15$ min; 50%iges Aceton, $t = 30$ min; 70%iges Aceton über Nacht; 90%iges Aceton, $t = 30$ min; wasserfreies Aceton 2mal für $t = 60$ min).

2.2.3 Einbettung

Für die Einbettung des Gewebes in Durcupan wurde ein Gemisch aus Aceton und Durcupan ACM (Firma Fluka) verwendet. In drei Stufen (2mal $t = 60$ min, 1mal über Nacht) wurde die Konzentration des Acetons von 75% über 50% auf 25% verringert.

Ein Teil des Organmaterials wurde nach dem Durchdringungsprozeß mit Propylenoxid behandelt, um eine bessere Schneidbarkeit nach der Einbettung zu erreichen. Die Organstückchen dieser Tuben wurden 2mal für $t = 15$ min in Propylenoxid gelagert.

Am Ende des Durchdringungsprozesses wurden die Organstücke 2mal für $t = 120$ min bei $T = 45$ °C im Trockenschrank in einer acetonfreien Durcupan ACM-Mischung (Firma Fluka), bestehend aus Epoxyharz, Härter 964 und Dibutylphalat (Weichmacher), eingelegt. Im Anschluß daran verblieben die Organstückchen nochmals in einer zweiten Durcupan ACM-Mischung im Trockenschrank bei $T = 45$ °C für $t = 120$ min. Diese Durcupan ACM-Mischung enthält außer Epoxyharz, Härter und Weichmacher noch einen Beschleuniger. Am Ende dieser Reihe erfolgte die Einbettung der bearbeiteten Tubenstückchen in einer zweiten Durcupan ACM-Mischung. Die Aushärtung erfolgte im Trockenschrank für $t = 63$ h bei $T = 70$ °C.

2.3 Herstellung von Semi- und Ultradünnschnitten

2.3.1 Herstellung der Schnitte

Das eingebettete Material wurde mit einem Ultracut S (Firma Reichert, Leica, Wien) zu Semidünnschnitten ($0,25$ μm) und zu Ultradünnschnitten (50 nm) aufgearbeitet. Die Semidünnschnitte dienten der Vororientierung im Lichtmikroskop, während die Ultradünnschnitte elektronenmikroskopisch ausgewertet wurden. Die Ultradünnschnitte wurden auf Athene-Netzchen aufgetragen, welche entweder mit Nickel, Kupfer oder Gold (Grids, Plano, Wetzlar) beschichtet waren.

2.3.2 Kontrastierung

Für die Kontrastierung wurde Uranylacetat (Serva, Heidelberg) und Bleicitrat (Leica, Bensheim) verwendet. 1 g des 5%igen Uranylacetats wurde in 20 ml Seradest gelöst. Um eine vollständige Lösung des Salzes zu erreichen, wurde das Gemisch ca. 5 h mit Hilfe eines Magnetstabes gerührt. Anschließend wurde die Lösung filtriert. Damit eine 14-tägige Haltbarkeit garantiert werden konnte, erfolgte die Aufbewahrung im Kühlschrank. Die Bleicitratlösung wurde von der Firma Leica als fertiges Reagenz geliefert.

Die mit den Ultradünnschnitten beschickten Netzchen wurden 2mal für $t = 3$ min mit Reinstwasser gespült. Danach folgte eine kurze Einwirkzeit des Uranylacetats auf die Präparate. Anschließend wurde erneut Uranylacetat auf die Ultradünnschnitte gegeben. Das Uranylacetat mußte bei $T = 4^{\circ}\text{C}$ auf die Schnitte einwirken. Nach einer Stunde wurden die Netzchen 3mal mit Reinstwasser gespült und für $t = 1$ min Bleicitratlösung aufgetragen, die nur im Dunklen ihre volle Wirkung entfaltetete. Es folgte wiederum eine Spülung mit Reinstwasser. Dieser Vorgang wurde 5mal wiederholt. Am Ende der Kontrastierung trockneten die Netzchen auf Fließpapier.

2.4 Auswertung der Präparate

Die Durchmusterung der Ultradünnschnitte erfolgte in einem Elektronenmikroskop EM 902 (Zeiss, Oberkochen). Wichtige Ausschnitte wurden fotografisch festgehalten. Dazu wurden Planfilme von Kodak für die Elektronenmikroskop-Kamera 4489 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Altersgruppe 24 bis 40 Jahre

Die Frauen dieser Altersgruppe befinden sich in der Geschlechtsreife. Der histologische Endometriumbefund ergab bei der 24-, 32- und 37-jährigen Frau eine Proliferation und bei der ältesten Frau dieser Altersgruppe eine Sekretion des Korpusendometriums. Das Epithel der vier Tuben ist in Ampulla und Isthmus hochprismatisch. Die Lamina epithelialis erscheint z. T. pseudomeherschichtig. Das Epithel setzt sich aus flimmernden und flimmerlosen Zellen zusammen, die jeweils in Gruppen angeordnet sind (Abb. 1).

Die Oberfläche der flimmerlosen Zellen ist meist mit kurzen, schlanken Mikrovilli ausgestattet. Die Mikrovilli sind zum Teil verzweigt. Die sekretorischen Zellen wölben ihren apikalen Teil in das Eileiterlumen vor. Einige Zellen haben domförmige Kuppeln ausgebildet, die sich ebenfalls in das Lumen vorbuchen (Abb. 2).

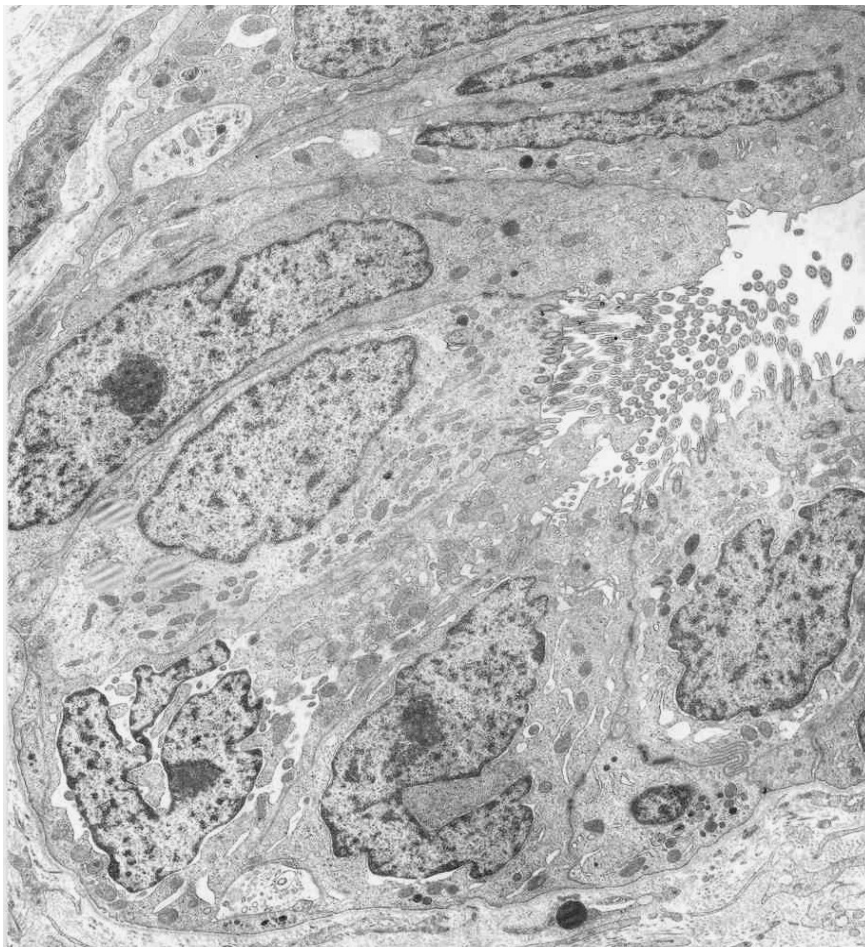


Abb. 1: 24-jährige Frau - Das ampulläre Epithel besteht aus flimmernden und flimmerlosen Zellen, es läßt ein dynamisches Zellbild erkennen. 3400:1

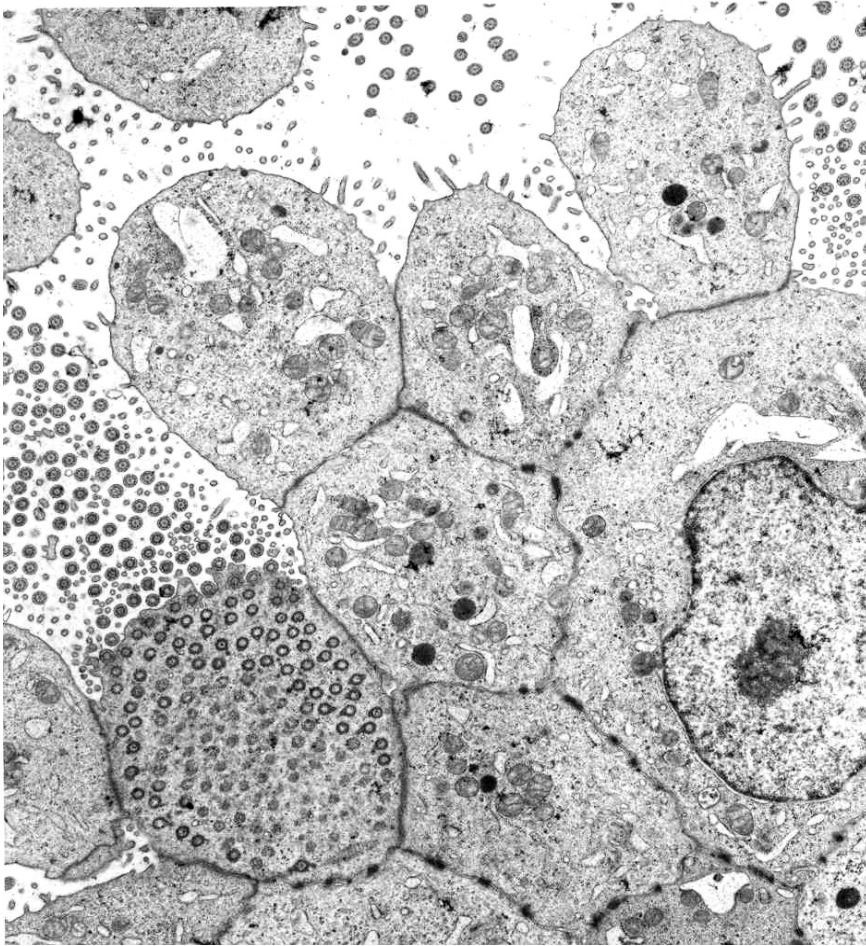


Abb. 2: 32-jährige Frau - Deutlich sind die Vorbuchtungen der sekretorischen Zellen in das Tubulolumen zu sehen. Die flimmerlosen Zellen sind mit typischem dilatierendem endoplasmatischem Retikulum und diesem eng benachbarten Mitochondrien ausgestattet. 3967:1

Die Flimmerzellen besitzen eine zylindrische Form und eine flache Zelloberfläche. Der Kinozilienbesatz ist im Reifealter gut entwickelt und setzt sich aus zahlreichen langen Kinozilien zusammen. Die Zilien sind in Basalkörperchen verankert. Diese liegen unter der Zelloberfläche und erscheinen wie an einer Schnur aufgereiht als Basalkörperchenreihe. Die quer angeschnittenen Basalkörperchen lassen 9 Gruppen von jeweils 3 Tubuli erkennen. Die 9 Gruppen sind kreisrund angeordnet.

Im Querschnitt der Kinozilien sind ebenfalls wie bei den Basalkörperchen 9 Gruppen von Tubuli zu beobachten. Diese 9 Gruppen sind jeweils nur aus 2 Tubuli zusammengesetzt und gruppieren sich um ein einzelnes mittig lokalisiertes Tubuluspaar. Die Tubulusgruppierung eines jeden Ziliums ist von einer Membran umgeben. Auf der Außenseite der Kinozilienmembran ist eine Glykokalyx zu erkennen. Zwischen den zahlreichen Zilien der Flimmerzellen befinden sich kurze, schmale Mikrovilli. Die Regeneration des Flimmerbesatzes erfolgt auf drei verschiedenen Wegen.

Eine Möglichkeit der Flimmerneubildung ist die Bildung von Flimmerblasen (Abb. 3). Es konnte in den flimmerbildenden Zellen immer nur eine Blase beobachtet werden. Die Flimmerblasen enthalten Basalkörper und Zilien unterschiedlicher Länge und Größe. Die Blasen können sowohl apikal unter der Zelloberfläche als auch im unteren Abschnitt des Zelleibes liegen. Die Zellorganellen werden durch die Flimmerblasen an den Zellrand verdrängt. Die Flimmerblase öffnet sich nach Erreichen der apikalen Zelloberfläche.

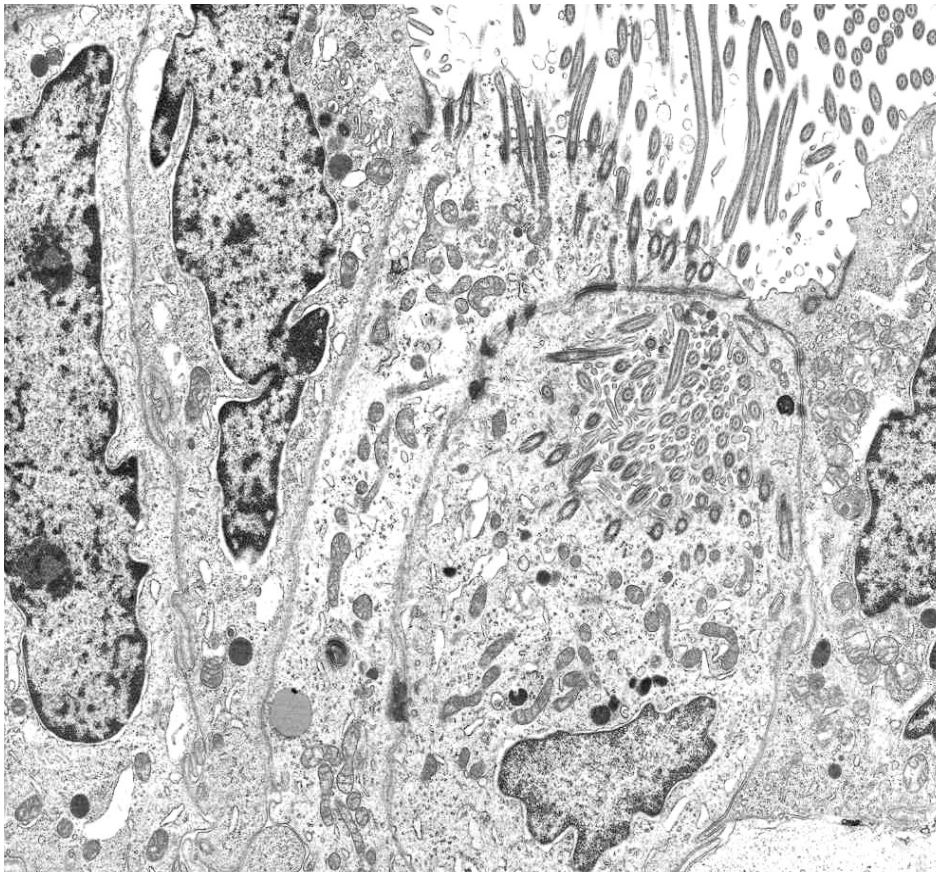


Abb. 3: 32-jährige Frau - Auf diesem Bild ist die Regeneration des Kinozilienbesatzes durch die Bildung einer Flimmerblase zu erkennen. Diese liegt supranukleär unterhalb der apikalen Zellmembran und enthält Basalkörperchen und Kinozilien. 3400:1

Die Entstehung von Flimmerblasen ist nicht der einzige Weg für die Bildung von Flimmerzellen. Die Flimmerregeneration scheint sich auch über die Flimmerbildung auf zentriolärem und azentriolärem Entwicklungsweg im apikalen Abschnitt von flimmerlosen Zellen zu vollziehen. Für die Bildung von Basalkörperchen dienen während des zentriolären Weges diplosomale Zentriolen und während des azentriolären Weges Deuterosomen als Organisationszentren. Ausgangspunkt für den zentriolären Weg sind Zusammenlagerungen von Granula und fibrösem Material. Daraus entstehen Prozentriolen, die sich in unterschiedlich dichter Zusammenlagerung um die

diplosomalen Zentriolen formieren. Die Prozentriolen ordnen sich im rechten Winkel zu den diplosomalen Zentriolen an und bilden sich durch Längenwachstum zu Basalkörperchen aus. Beim azentriolären Entwicklungsmodus sind ebenfalls mehrere Phasen zu beobachten, die schließlich zur Bildung von Basalkörperchen führen. Die Prozentriolen, die durch Verschmelzung von fibrösen Granula in der Nachbarschaft von Deuterosomen entstehen (Brenner 1969), lagern sich - wie die eigenen ultrastrukturellen Befunde erkennen lassen - jeweils um ein Deuterosom und ragen in das Zytoplasma. Abschließend formieren sich die Prozentriolen zu Basalkörperchen. Die Basalkörper reihen sich nach der zentriolären und azentriolären Entwicklung unter der Zellmembran auf. Aus ihnen wachsen dann die Kinozilien heraus.

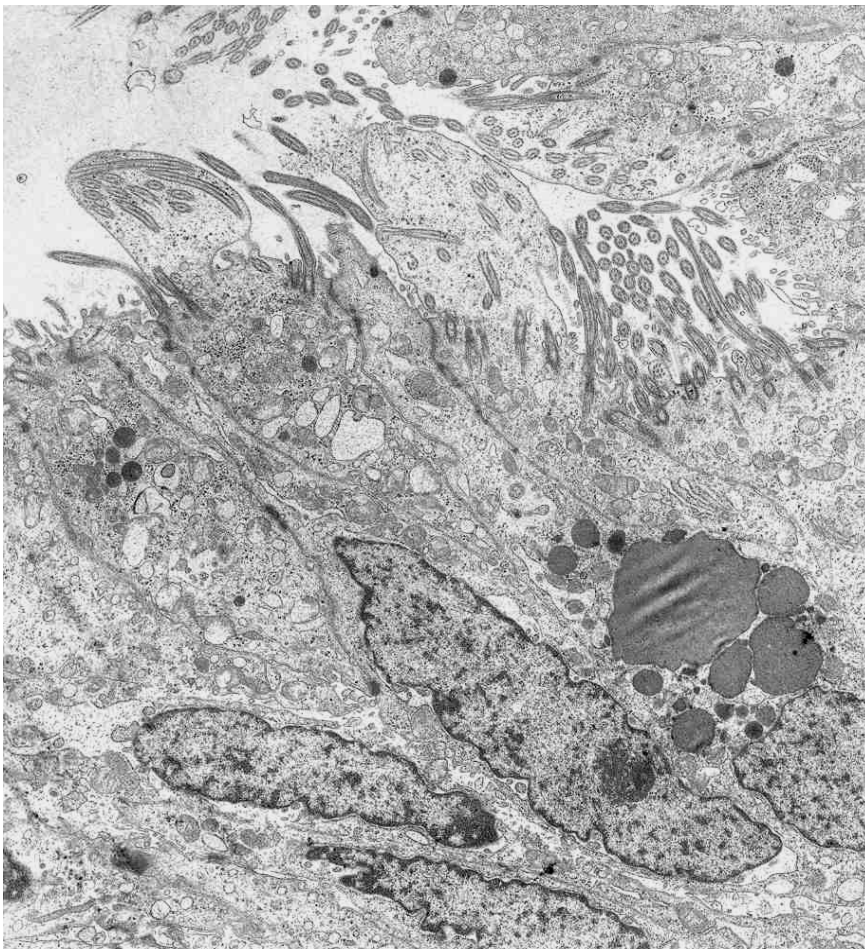


Abb. 4: 37-jährige Frau - Dieses Bild zeigt den Abschnürungsprozeß des Kinozilienbesatzes. 3400:1

Man kann auch den Übergang von Flimmerzellen in flimmerlose Zellen beobachten (Abb.4). Dabei wird im Epithel aller Tuben dieser Altersstufe der Kinozilienbesatz von einigen Flimmerzellen abgeschnürt. Zu Beginn dieses Prozesses werden die Zilien von der apikalen Zellmembran umschlossen. Diese Zytoplasmavorbuchtung enthält

desintegrierte Kinozilien und Zytoplasma (Abb. 4). Im weiteren Verlauf kommt es apikal der Basalkörperchenreihe zur Tailenbildung der Zytoplasmaprotrusion. Der apikale Zellabschnitt wird schließlich oberhalb der Basalkörperchen abgeschnürt. Die Basalkörperchen bleiben im Zelleib erhalten. Nach diesem Abschnürungsprozeß resultieren mikrovillitragende Zellen ohne Flimmerbesatz. Diese ultrastrukturell nachweisbaren Veränderungen weisen auf eine Transformation von Flimmerzellen in flimmerlose Zellen hin. Es müssen indes nicht alle Kinozilien von dem Abschnürungsprozeß erfaßt sein, so daß diese Zellen nicht immer vollständig flimmerlos sind.

In den Flimmerzellen bleibt der apikale Abschnitt des Zytoplasmas unterhalb der Basalkörperchenreihe frei von Zellorganellen. Ein Großteil der Zelle wird vom Zellkern eingenommen. Der Zellkern liegt meist mittig oder im unteren Teil der Zelle. In seiner Gestalt paßt sich der Nukleus der Zellform an. Die Kernform variiert von rund bis oval. Die Zellkerne im Tubenepithel der 40-jährigen Frau sind eingekerbt, während im Eileiterepithel der anderen drei Frauen der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre die Zellkerne von einer glatten Kernmembran umschlossen sind und keine Invaginationen besitzen. Das Chromatingerüst ist randständig verdichtet.

In den Flimmerzellen befinden sich die Mitochondrien größtenteils supranukleär unterhalb der Basalkörperchenreihe. Nur wenige davon sind infra- oder perinukleär zu finden (Abb. 5). Die Anzahl dieser Mitochondrien ist in den Flimmerzellen größer als in den sekretorischen Zellen. Die Mitochondrien haben eine runde bis längliche Gestalt. Die meisten von ihnen gehören dem Cristatyp an. Sie besitzen eine kontinuierliche äußere Membran. Die innere Membran bildet das Innere der Organellenleisten. Die Cristae durchziehen nicht den gesamten Mitochondrienleib. Die Leisten einiger Mitochondrien ragen wie kurze Stümpfe in das mitochondriale Lumen. Die Form erscheint in diesem Fall rundlich und aufgetrieben. Ein geringerer Teil der Mitochondrien gehört zum Tubulus-Bautyp. In jeder Zelle sind Mitochondrien in einem Teilungsprozeß zu beobachten. Die Teilung vollzieht sich nur bei langgestreckten Mitochondrien. Während dieses Teilungsprozesses kommt es zunächst zur Einschnürung der äußeren Membran, bis sich schließlich die völlige Trennung vollzieht. Die Mitochondrien können sich in zwei, aber auch in drei Abschnitte teilen.

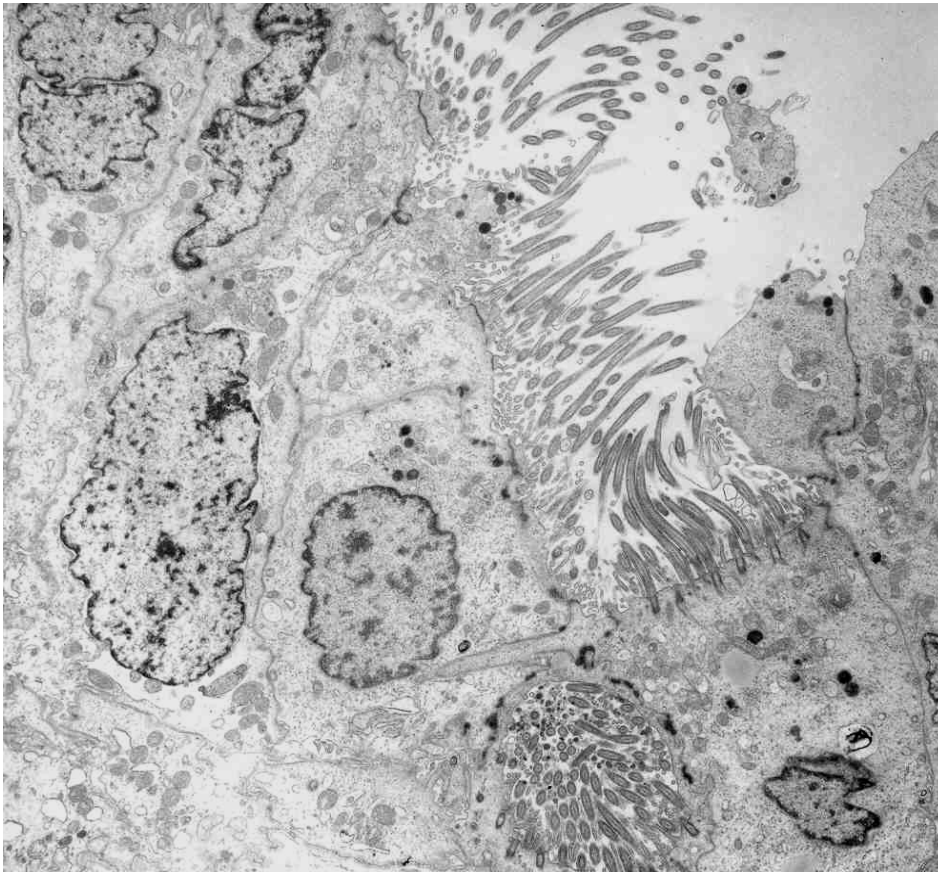


Abb. 5: 37-jährige Frau - Der Kinozilienbesatz ist im Tubenepithel sehr gut entwickelt. Die Mitochondrien sind in den Flimmerzellen vor allem supranukleär lokalisiert. Am unteren Bildrand ist eine Flimmerblase zu erkennen. 3400:1

In den Flimmerzellen ist das endoplasmatische Retikulum wesentlich spärlicher ausgebildet als in den flimmerlosen Zellen. Es kommt in den kinozilientragenden Zellen als kleine runde Vesikel oder als kurze, schmale Zisternen vor und liegt meist supranukleär. Das endoplasmatische Retikulum ist das prominenteste Zellorganell in den sekretorischen Zellen. Es kann über den gesamten Zelleib gleichmäßig verteilt sein oder konzentriert sich supranukleär. Das endoplasmatische Retikulum bildet zahlreiche Zisternen, die von einer Membran umgeben sind. Diese Hohlräume können eine unregelmäßig dilatierte Form annehmen oder als runde Vesikel erscheinen. Das endoplasmatische Retikulum ist sowohl in der rauhen (granulierten) als auch in der glatten (ungranulierten) Form zu erkennen, wobei das rauhe Retikulum überwiegt. Im elektronenmikroskopischen Bild erkennt man an der Membran des rauhen Retikulums aufgereihete rundliche Ribosomen. Glattes und rauhes Retikulum können ineinander übergehen. In Zellen mit Lipidtropfen dominiert das glatte endoplasmatische Retikulum. Auffällig ist in vielen sekretorischen Zellen eine enge Nachbarschaft zwischen

endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien (Abb. 2). In der Nähe des Zellkerns befindet sich sowohl in Flimmerzellen als auch in den flimmerlosen Zellen der Golgi-Apparat. Er besteht aus mehreren parallel verlaufenden Membranen mit einer konvexen und konkaven Seite. Oftmals finden sich neben den Membranen noch kleine Bläschen. Die Membranen des Golgi-Apparates sind in den Flimmerzellen meist deutlicher ausgebildet als in den flimmerlosen Zellen. Auch die Anzahl der Lysosomen ist in den Flimmerzellen größer als in den flimmerlosen Zellen. Die Speicherformen imponieren als runde, elektronendichte Granula supranukleär zwischen den Mitochondrien. Die Lysosomen liegen häufig in einer Gruppe zusammen. In den Tuben der 24-jährigen und 31-jährigen Frau sind in den Flimmerzellen und flimmerlosen Zellen nur wenige einzeln lokalisierte Lipidtropfen zu finden. Sie sind klein und rundlich. Im Tubenepithel der Frauen im Alter von 37 und 40 Jahren nimmt die Anzahl der Lipidtropfen zu. Die meisten Fetttropfen sind größer als in den Tuben der beiden jüngeren Frauen. Teilweise konfluieren die Lipidtropfen. Die Lamina epithelialis der Tube der 40-jährigen Frau enthält wesentlich mehr Lipofuszingranula als das Eileiterepithel der 32-jährigen bzw. 37-jährigen Frau. In der Tube der 24-jährigen Frau konnten keine Lipofuszingranula gefunden werden. In Aufbau, Form, Anzahl und Verteilung der epithelialen Zellorganellen bestehen zwischen Isthmus und ampullärem Abschnitt keine nachweisbaren Unterschiede.

Die Tuben der 32- und 37-jährigen Frau besitzen eine Gruppe von Flimmerzellen, die sich durch eine hohe Anzahl von Mitochondrien auszeichnen. Diese gehören zum Crista-Typ und entsprechen in Form und Aufbau den Mitochondrien der anderen Flimmerzellen. Diese Zellorganellen verteilen sich in diesem Zelltyp über den ganzen Zelleib. Das endoplasmatische Retikulum und der Golgi-Apparat sind in diesen Zellen nur schwach ausgebildet. Über dem Zellkern befinden sich außerdem noch Lysosomen und teilweise kleine Lipidtropfen. Diese mitochondrien-prominenten Zellen treten einzeln oder gruppenweise auf.

Eine geringe Anzahl von kinezilientragenden Zellen, die meist gruppenweise und nur selten einzeln im Epithelverband vorkommen, unterscheiden sich durch ihr helles Zytoplasma von den anderen Flimmerzellen. Sie besitzen ebenfalls eine flache Oberfläche und sind mit zahlreichen Kinozilien besetzt. Die Ausstattung der hellen Flimmerzellen mit Zellorganellen unterscheidet sich nicht von den anderen Flimmerzellen. Die flimmerlosen Zellen treten in unterschiedlicher Form auf. Einige fallen durch sekretorische Aktivitäten

auf. Zwischen den Mikrovilli und im Tubenlumen konnten Sekrete lokalisiert werden, die durch den Vorgang der Exozytose aus der Zelle ausgeschleust werden.

Ein weiterer Typ von flimmerlosen Zellen besitzt ein auffällig helles Zytoplasma und hat eine kegelförmige Gestalt. Der breitere apikale Teil wölbt sich in das Tubenlumen vor. Der Zellkern nimmt einen Großteil der Zelle ein. Das endoplasmatische Retikulum besteht aus dilatierten vakuoligen Abschnitten. Das granuliertes endoplasmatisches Retikulum kann, wie in allen Zellen, in die ungranulierte Form übergehen. Der größte Teil der Mitochondrien liegt in enger Nachbarschaft zum endoplasmatischen Retikulum. Es handelt sich um Mitochondrien vom Crista-Typ. Die apikal gelegenen Mikrovilli sind kurz und nicht verzweigt. Bei einigen dieser Zellen ist eine Ruptur der apikalen Zellmembran zu beobachten. Es ist zu vermuten, daß es sich dabei nicht um einen physiologischen Vorgang, sondern um morphologische Artefakte handelt.

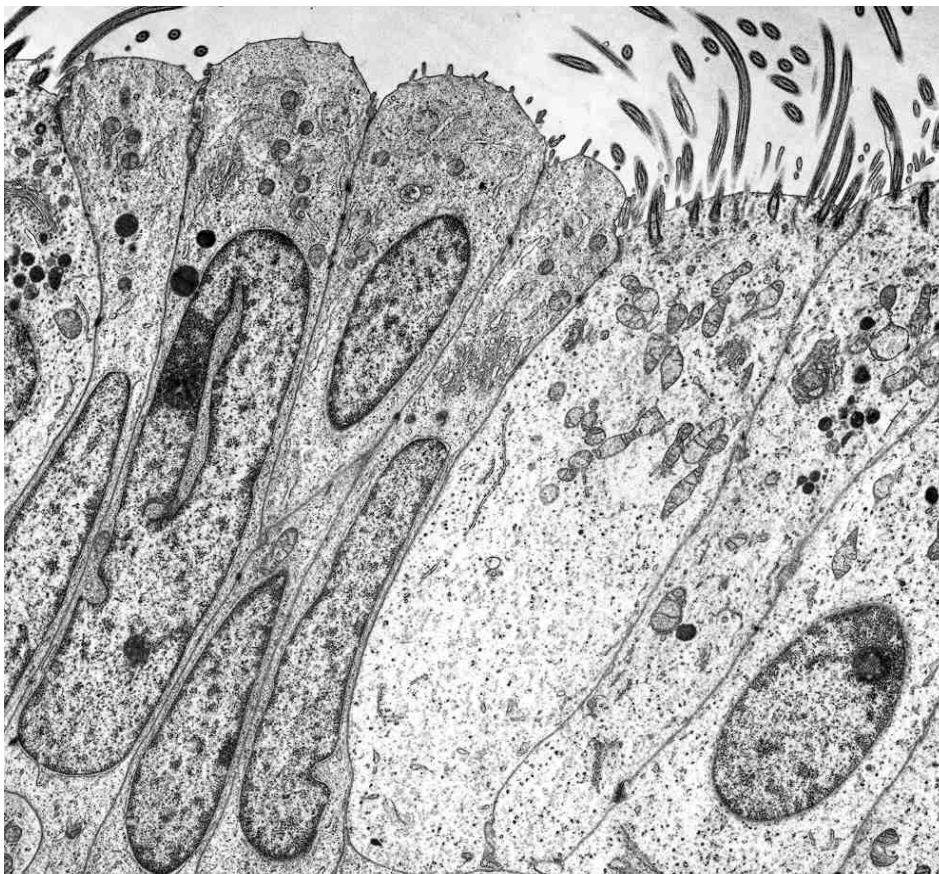


Abb. 6: 37-jährige Frau - Die flimmerlosen Zellen sind sekretorisch inaktiv. Typisch für diese Zellen ist das aus engen Zisternen bestehende endoplasmatische Retikulum. 4250:1

Die Tube der 37-jährigen Frau enthält Epithelareale mit einer besonderen Form von flimmerlosen inaktiven Zellen (Abb. 6). Sie sind hochprismatisch und schlank. Im Gegensatz zu den anderen flimmerlosen Zellen der Lamina epithelialis besitzen sie eine

flache apikale Oberfläche, die mit wenigen kurzen, plumpen Mikrovilli bedeckt ist. Der Zellkern ist rund oder oval. Unter der Kernmembran befindet sich ein schmaler Saum aus kondensiertem Chromatin. Ein geringer Anteil der Zellkerne weist Invaginationen auf, sonst ist die Zellkernoberfläche glatt. Zellorganellen sind nur in geringer Anzahl vorhanden. Die Mitochondrien sind im ganzen Zelleib verteilt und gehören zum Crista-Typ. Nur wenige der Mitochondrien befinden sich in einer Teilungsphase oder besitzen destruierte Cristae mitochondriales. Der Golgi-Apparat ist sehr gut entwickelt und besteht aus Membranen und Bläschen. Das endoplasmatische Retikulum kommt vor allem in Form von schmalen Zisternen vor. In den Zellen befinden sich einige elektronendichte, runde Granula. Die Morphologie der sekretorisch inaktiven Zellen verleiht diesen Epithelarealen ein starr wirkendes Aussehen.

In allen vier Tuben dieser Altersgruppe bewirken die verschiedenen Zelltypen und ihre morphologische Vielfalt das lebendige und dynamische Erscheinungsbild der Lamina epithelialis über die gesamte Länge der Tube. Im Eileiterepithel der 37-jährigen Frau deutet sich schon eine Starrheit an.

In einigen Epithelabschnitten des Isthmus und der Ampulla lassen sich Lymphozyten finden (Abb. 7). Sie sind immer in den unteren Schichten des Epithels in der Nähe der Basalmembran zu lokalisieren. Größe und Form dieser Zellart sind variabel. Oft besitzen sie pseudopodienartige Ausläufer. Die Ausstattung mit Zellorganellen ist spärlich. Man findet einzelne Mitochondrien und kleine Zisternen des endoplasmatischen Retikulums. Selten enthalten die Lymphozyten auch einzelne Lysosomen. Das Zytoplasma ist deutlich heller als das Zytoplasma der Nachbarzellen. Der Zellkern ist von rundlicher oder ovaler Gestalt und enthält stark verdichtetes Chromatin. Besonders auffällig ist, daß diese Zellen keine Zellkontakte, z. B. Desmosomen, besitzen. Sie sind also nicht in die Zellschicht integriert.

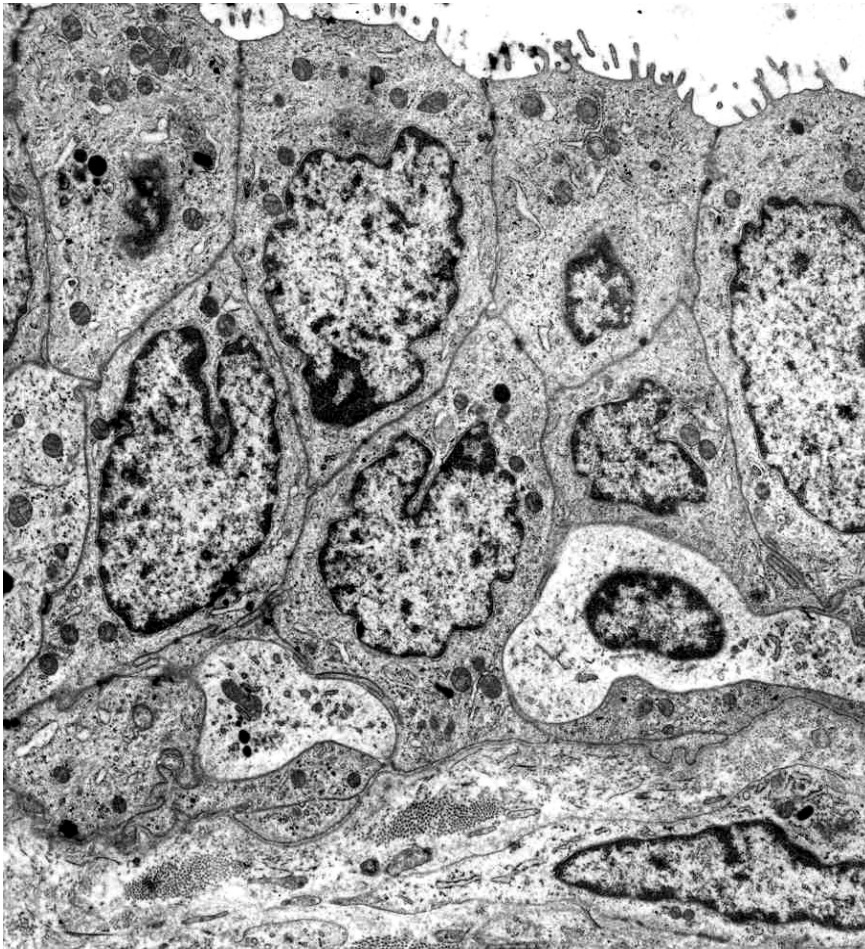


Abb. 7: 37-jährige Frau - Dieses Epithel erscheint starr. In der Nähe der Basallamina sind zwei Lymphozyten zu erkennen. Typisch sind für diesen Zelltyp das helle Zytoplasma und das stark verdichtete Chromatin des Zellkerns. Zellkontakte zwischen ihnen sind nicht zu beobachten. 3400:1

3.2 Altersgruppe 42 bis 51 Jahre

Bei lichtmikroskopischer Analyse von Semidünnschnitten konnten im Tubenepithel der acht Tuben dieser Altersgruppe völlig unterschiedliche morphologische und ultrastrukturelle Verhältnisse beobachtet werden. Unter Berücksichtigung ähnlicher morphologischer Epithelmuster wurden für die Befundung drei Untergruppen gebildet:

Untergruppe 1 – Tuben der 43-, 47- und 48-jährigen Frau

Untergruppe 2 – Tuben der 42- und 48-jährigen Frau

Untergruppe 3 – Tuben der 45-, 49- und 51-jährigen Frau

3.2.1 Untergruppe 1

Die Lamina epithelialis dieser drei Tuben setzt sich aus hochprismatischen flimmernden und flimmerlosen sekretorischen Zellen zusammen. Das Tubenepithel erscheint dynamisch und ist dem schon beschriebenen Eileiterepithel der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre sehr ähnlich (Abb. 8).

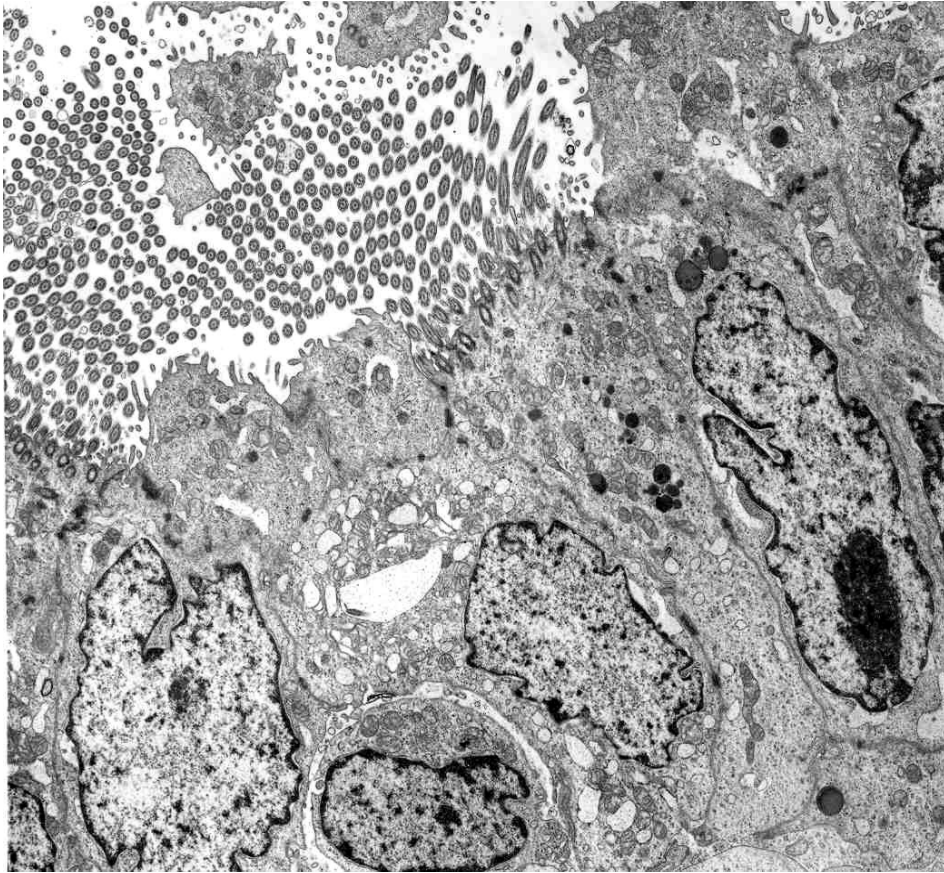


Abb. 8: 43-jährige Frau - Das Epithel erscheint dynamisch. Die Flimmerzelle besitzt einen gut ausgebildeten Kinozilienapparat. 3400:1

Die Flimmerzellen sind gruppenweise in Ampulla und Isthmus verteilt. Selten findet man einzeln liegende kinozilientragende Zellen. Die Kinozilien sind sehr zahlreich und lang. Sie sind unterhalb der apikalen Zellmembran durch die Basalkörperchen in den Zellen verankert. Aufbau und Struktur der Kinozilien und Basalkörperchen entsprechen den schon beschriebenen Basalkörpern von jüngeren Tuben. Die Flimmerzellen besitzen eine ebene Oberfläche und sind mit zahlreichen Zellorganellen ausgestattet. Mitochondrien und der sich seitlich des Zellkerns befindende Golgi-Apparat sind auffällig groß. Letzterer besteht aus vielen Membranen, die eine konvexe und konkave Seite ausbilden. Diese Membranen können von kleinen Bläschen umgeben sein, die sich

meist an der konkaven Seite aufhalten. Der größte Teil der Mitochondrien kommt supranukleär vor, einige sind auch peri- oder infranukleär zu finden. Sie gehören zum Crista-Typ. Die Form der Mitochondrien variiert von rundlich bis länglich. Einige von ihnen weisen destruierte Leisten auf. Das endoplasmatische Retikulum ist kümmerlich ausgebildet. In fast jeder Flimmerzelle kann man elektronendichte, runde Granula finden. In einigen Fällen schnüren die Flimmerzellen ihren Kinozilienbesatz ab. Nicht alle Zellen sind von diesem Prozeß erfaßt. Helle Flimmerzellen sind nur vereinzelt zu sehen (Abb. 9). Sie besitzen die gleichen ultrastrukturellen Merkmale wie die oben beschriebenen Flimmerzellen. Im Gegensatz zu diesen ist der Organellenbesatz der hellen Flimmerzellen reduziert.

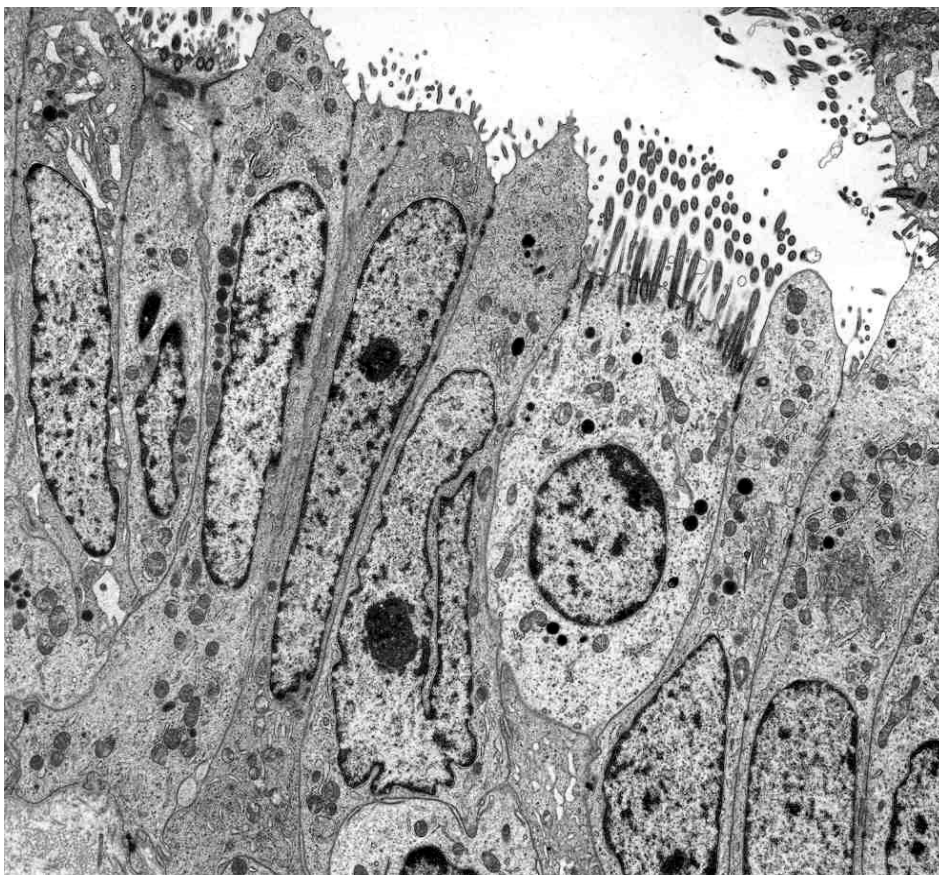


Abb. 9: 43-jährige Frau - Im Tubenepithel liegt eine einzelne helle Flimmerzelle. Sie ist mit wenigen Mitochondrien, schmalen Zisternen des endoplasmatischen Retikulums und einigen Lysosomen ausgestattet. 3400:1

Alle Tuben der Untergruppe 1 enthalten flimmernde mitochondrien-prominente Zellen (Abb. 10). Sie treten immer in Gruppen auf. Typisch für diesen Zelltyp sind zahlreiche supranukleär gelegene Lysosomen. Die Mitochondrien dieser Zellen aus den Tuben der 47-jährigen und 48-jährigen Frau enthalten Cristae, die nicht vollständig ausgebildet sind.

Diese Cristae mitochondriales ragen als kurze Leisten in das Innere der Mitochondrien. Einige dieser Zellorganellen sind aufgetrieben. Die morphologische Gestalt der flimmerlosen Zellen ist variabel (Abb. 11). Ein Großteil der Zellen zeichnet sich durch Vorbuchtungen des Zelleibes in das Lumen aus (Abb. 11 und 13). Die Protrusionen des apikalen Abschnittes sind kuppelförmig und z. T. mit vielen Mikrovilli versehen. Die fingerförmigen zytoplasmatischen Ausstülpungen des apikalen Zellabschnittes sind lang und verzweigt. Um den Zellkern gruppieren sich zahlreiche

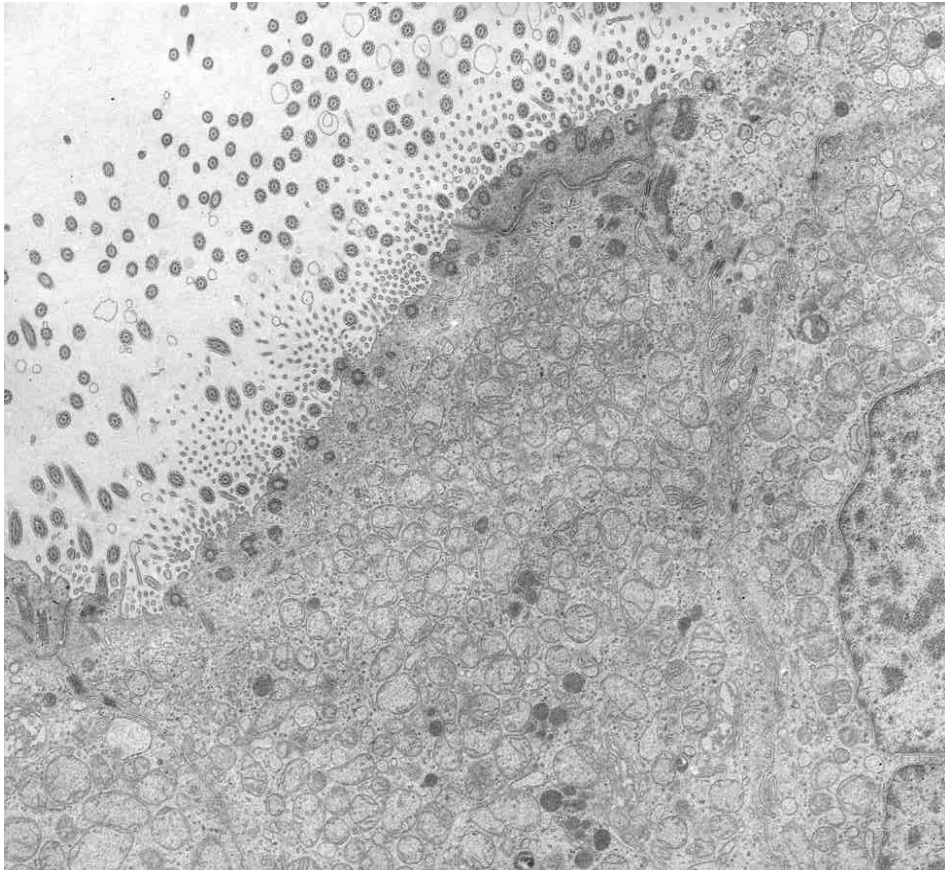


Abb. 10: 48-jährige Frau - Die mitochondrien-prominente Zelle enthält viele Mitochondrien, deren Leisten als kurze Stümpfe in das Organelleninnere ragen. Einige Mitochondrien erscheinen aufgetrieben. 3400:1

dilatierte Abschnitte des endoplasmatischen Retikulums, das vor allem in ungranulierter Form vorkommt. An das dilatierte endoplasmatische Retikulum lagern sich die Mitochondrien an. Teilweise entsteht der Eindruck, als ob einzelne runde Mitochondrien völlig von den Abschnitten des endoplasmatischen Retikulums umschlossen sind (Abb. 12). Längliche Mitochondrien oder Teilungsformen derselben sind nur selten zu beobachten. Der Golgi-Apparat dieser flimmerlosen Zellen ist im Gegensatz zu den sekretorischen Zellen von Tuben jüngerer Frauen wesentlich besser

entwickelt. Er liegt neben dem Zellkern. Lysosomen sind nur in einigen Zellen zu finden. In diesem Fall liegen mehrere Granula an einer Stelle. Solche Gruppen von Lysosomen können überwiegend supranukleär lokalisiert sein, vereinzelt befinden sich die runden Speicherformen auch infra- oder perinukleär. Diese flimmerlosen Zellen sind sekretorisch aktiv. Größere Sekretmengen werden durch Exozytose in das Tubenlumen abgegeben.

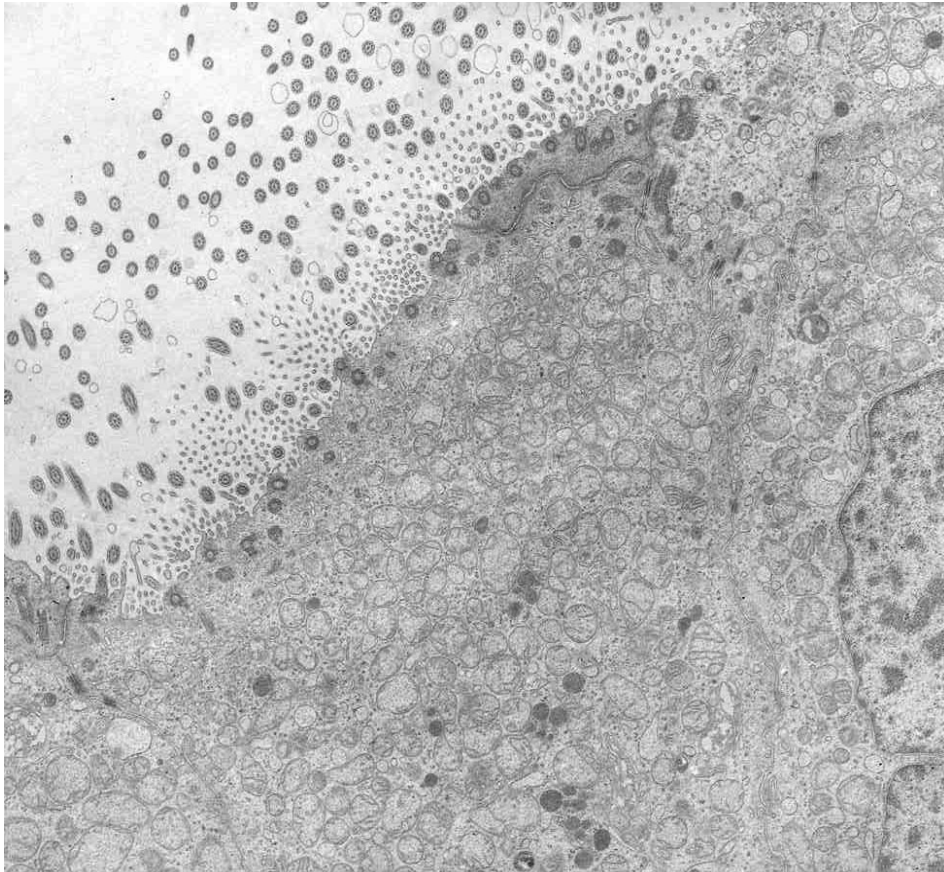


Abb. 11: 43-jährige Frau - Sekretorisch aktive und flimmerlose inaktive Zellen liegen sich gegenüber. Auffällig sind die ultrastrukturellen Unterschiede beider Zelltypen, die vor allem das endoplasmatische Retikulum und den Zellkern betreffen. 3967:1

Gleichzeitig konnten im Tubenepithel dieser drei Eileiter auch sekretorisch inaktive flimmerlose Zellen gefunden werden (Abb. 11, 12). Sie unterscheiden sich morphologisch von den oben beschriebenen aktiven sekretorischen Zellen der gleichen Untergruppe. Die flache Oberfläche von inaktiven sekretorischen Zellen ist von kurzen Mikrovilli bedeckt. Es sind weniger Zellorganellen als in den sekretorisch aktiven Zellen vorhanden. Das endoplasmatische Retikulum kann schmale, enge Zisternen im Zellinneren bilden. In diesem Fall liegen die runden bis ovalen Mitochondrien solitär im Zytoplasma und schmiegen sich nicht an das endoplasmatische Retikulum an (Abb. 11).

In einigen sekretorisch inaktiven Zellen sind dilatierte Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums zu beobachten. Diese Vakuolen weisen häufig eine enge Nachbarschaft zu den Mitochondrien auf (Abb. 12). Der Golgi-Apparat ist sehr klein ausgebildet. Die sekretorisch inaktiven Zellen enthalten kaum Lysosomen.

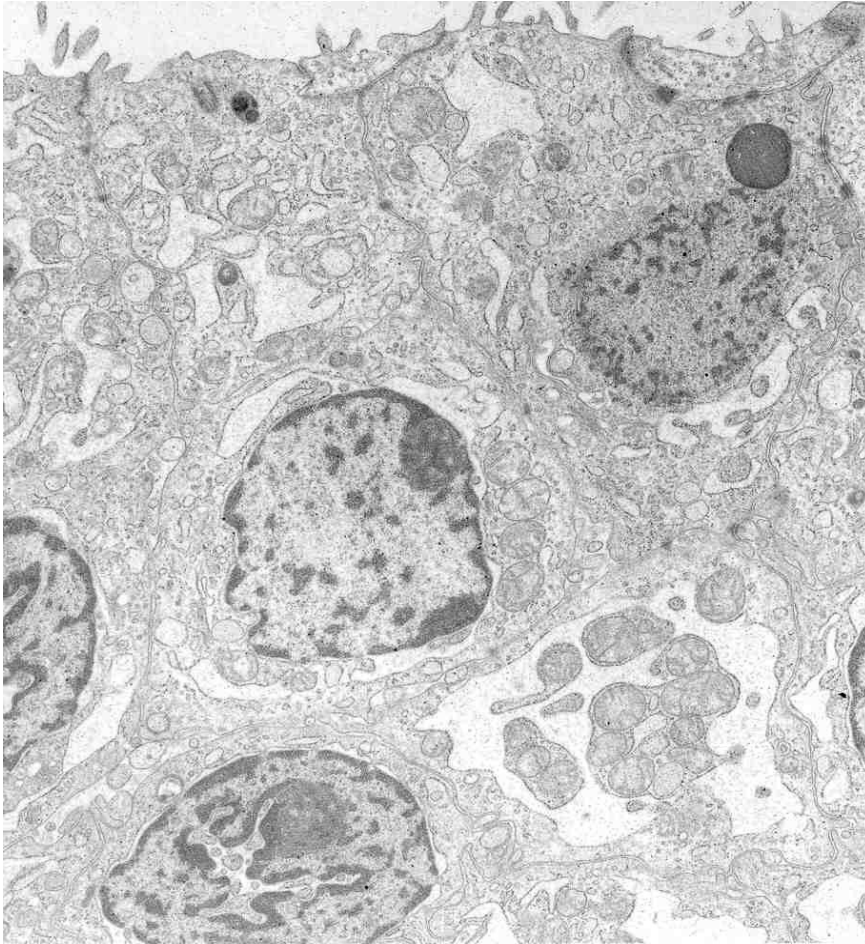


Abb. 12: 48-jährige Frau - Die flimmerlosen Zellen sind sekretorisch nicht aktiv. Die Zelloberfläche ist flach und besitzt nur wenige Mikrovilli. Teilweise schmiegen sich die Mitochondrien den dilatierten Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums an. 5950:1

Ein weiterer Typ von flimmerlosen Zellen fällt durch helles Zytoplasma und kuppelförmige Gestalt auf. Dieser Zelltyp konnte schon im Tubenepithel der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre gefunden werden und besitzt die gleichen morphologischen Merkmale. Der verbreiterte Apex dieser Zellen ragt in das Eileiterlumen. Typisch ist das vakuolig dilatierte endoplasmatische Retikulum. Bei einigen Zellen dieses Typs ist die apikale Zellmembran zerstört, so daß der Zellinhalt teilweise in das Tubenlumen gelangt. Die Zellkerne in den flimmernden und flimmerlosen Zellen sind durch Invaginationen und Einkerbungen gekennzeichnet. Lymphozyten sind nur selten im Epithelverband der Eileiter dieser Altersgruppe zu entdecken.

An dieser Stelle sollen zum Vergleich die histologischen Befunde des Endometriums herangezogen werden. Das Tubenepithel setzt sich aus hochprismatischen sekretorischen Zellen und Flimmerzellen zusammen und erscheint lebendig und dynamisch. Im Gegensatz dazu ist das Endometrium bei der 43-jährigen und 48-jährigen Frau bereits flach und atrophisch. Das Endometrium der 48-jährigen Frau zeigt eine ungleichmäßige Proliferation mit zystisch erweiterten Drüsen. Es besteht also eine gewisse Diskrepanz im morphologischen Verhalten in bezug auf die Biomorphose zwischen dem Tubenepithel und dem Korpusendometrium.

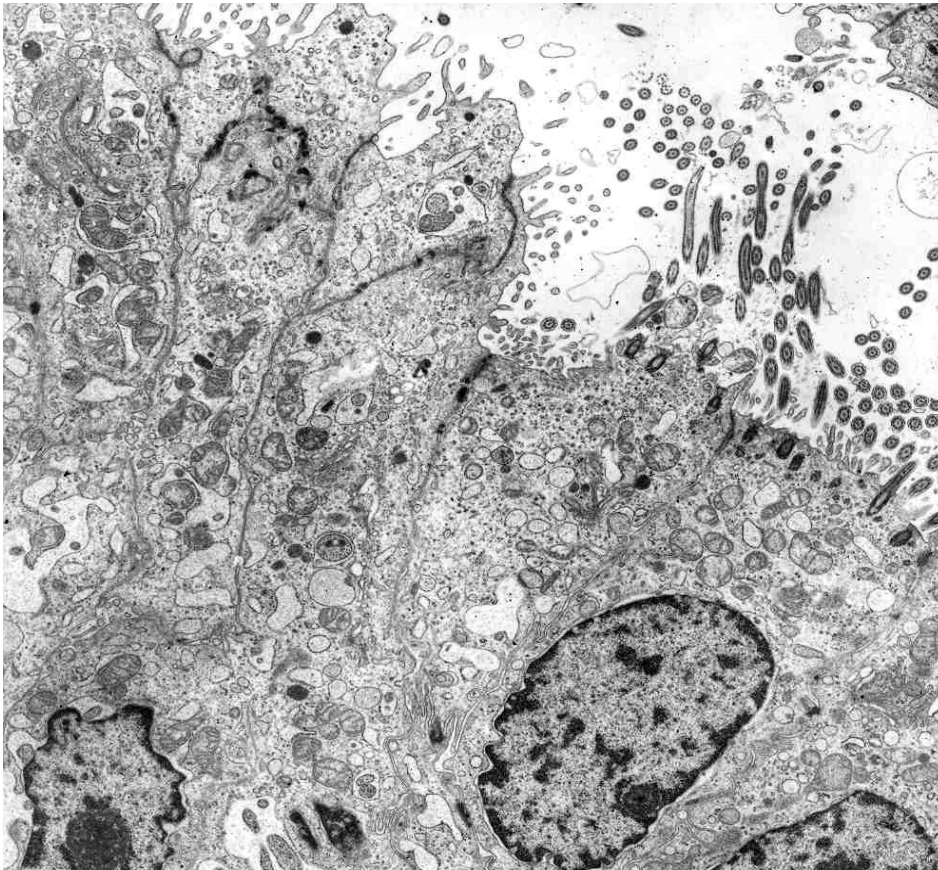


Abb. 13: 47-jährige Frau - Die flimmerlosen Zellen sind sekretorisch aktiv. An das dilatierte endoplasmatische Retikulum lagern sich Mitochondrien vom Crista-Typ an. 3400:1

3.2.2 Untergruppe 2

Die Tuben dieser Gruppe besitzen ein starres Epithel. Die Lamina epithelialis unterscheidet sich deutlich vom Tubenepithel der Untergruppe 1. Es kommt zu einem Wechsel des dynamischen Epithels zugunsten eines starr wirkenden Epithels. Vorgänge, wie z.B. ein Rückgang der Epithelhöhe oder der Anzahl der Zellorganellen, sind in den Tuben der Untergruppe 2 nicht zu beobachten. Das Tubenepithel der Eileiter dieser

Untergruppe zeigt im Vergleich mit den Tubae uterinae der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre und der Untergruppe 1 der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre epitheliale Rückbildungserscheinungen im Sinne der von Schultka (1981 c) beschriebenen dissoziierten epithelialen Gewebereaktion.

Die Anzahl der vorgebuchteten sekretorischen Zellen ist vermindert. Die sekretorischen Aktivitäten sind im Vergleich zu den Tuben der Untergruppe 1 deutlich reduziert. Die sekretorisch inaktiven Zellen (Abb. 14) unterscheiden sich von den aktiven flimmerlosen Zellen durch einen kleineren Golgi-Apparat, enge Zisternen des endoplasmatischen Retikulums und die wenigen Mikrovilli. Auch die Anzahl der Orga-

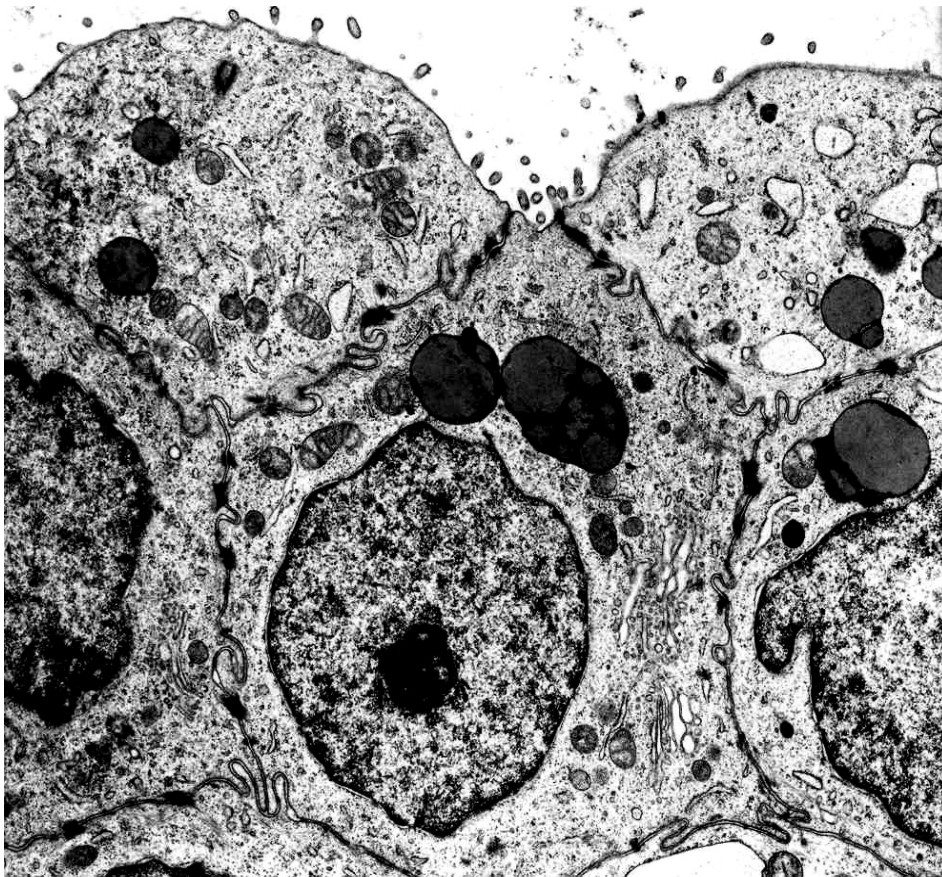


Abb. 14: 48-jährige Frau - Diese Zellen sind sekretorisch nicht aktiv. Die Ausstattung mit Zellorganellen geht zurück. Es ist eine Zunahme von Lipidtropfen zu verzeichnen, die teilweise in Lysosomen vorkommen. 3683:1

nellen ist im Vergleich mit den sekretorisch aktiven Zellen reduziert. In der Mehrzahl besitzen die flimmerlosen Zellen eine flache Oberfläche. Im Eileiterepithel der Tuben dieser Gruppe ist ein anzahlmäßiger Rückgang der Flimmerzellen zu erkennen. Ultrastrukturell setzen sich die Zellorganellen aus Mitochondrien, schmalen endoplasmatischem Retikulum und gut ausgebildetem Golgi-Apparat zusammen.

Zwischen den Mitochondrien sind supranukleär Lysosomen erkennbar. In den Gruppen von Flimmerzellen befinden sich vereinzelt helle Flimmerzellen. Der ultrastrukturelle Aufbau dieser Zellen ist der gleiche wie der der hellen Flimmerzellen der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre und der Untergruppe 1 der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre. Ebenso wie in allen anderen untersuchten Tuben enthält die Lamina epithelialis der Eileiter der Untergruppe 2 flimmernde mitochondrien-prominente Zellen mit den typischen morphologischen Merkmalen dieses Zelltyps. Sie zeichnen sich durch eine Vielzahl von Mitochondrien des Crista-Typs und das Vorkommen von einigen Lysosomen aus. Ansonsten konnten in diesen Zellen keine weiteren Zellorganellen beobachtet werden. Typisch für Flimmerzellen und flimmerlose Zellen dieser Gruppe ist eine starke Zunahme der Lipidtropfen, die teilweise Komplexe mit Lysosomen bilden (Abb. 14). Die runden oder ovalen Zellkerne sind in allen Zelltypen von einer glatten Kernmembran begrenzt. Im Epithel sind nur wenige Lymphozyten zu beobachten.

3.2.3 Untergruppe 3

Das dynamische tubare Zellbild der Geschlechtsreife weicht in diesen Eileitern ebenfalls einem starren Epithel. Das Tubenepithel ist hochprismatisch und meist pseudomehrschichtig. Größtenteils wird die Lamina epithelialis durch flimmerlose Zellen gebildet. Meistens ist der apikale Zellabschnitt flach (Abb. 15). Andere sekretorische Zellen hingegen weisen eine leichte Wölbung des apikalen Abschnitts in das Lumen auf. Sekretorische Vorgänge an der apikalen Zellmembran werden immer spärlicher. Die sekretorischen Zellen mit Protrusion des apikalen Zellanteils machen nur einen geringen Prozentsatz aus und treten vermehrt in der Ampulla auf. Die Mikrovilli dieser flimmerlosen Zellen sind zahlreich, schlank und auch teilweise verzweigt. Die flimmerlosen Zellen der drei Tuben besitzen ein endoplasmatisches Retikulum, das aus kleinen Zisternen besteht. Das endoplasmatische Retikulum kommt in granulierter und nichtgranulierter Form vor. Zellen mit dilatierendem endoplasmatischem Retikulum sind im Epithel dieser Tuben selten zu beobachten. Auch hier lösen sich rauhes und glattes endoplasmatisches Retikulum immer wieder ab. In diesen Zellen gibt es eine enge topographische Beziehung zwischen endoplasmatischem Retikulum und Mitochondrien. Die Mitochondrien sind in den Zellen mit dilatierendem endoplasmatischem Retikulum zahlreicher zu finden als in den Zellen mit einem engen endoplasmatischen Retikulum. In beiden Fällen handelt es sich um meist runde Mitochondrien vom Crista-Typ. Die Cristae sind gut ausgebildet. Mitochondrien in einem Teilungsprozeß sind selten. In den Zellen

mit dilatiertem endoplasmatischem Retikulum sind Golgi-Apparat und Mitochondrien besser ausgebildet als in den Zellen mit engem Retikulum. Die bessere Entwicklung der Zellorganellen in einigen flimmerlosen Zellen spricht für deren höhere Stoffwechselaktivität im Vergleich zu der der spärlich mit Zellorganellen ausgestatteten Zellen.

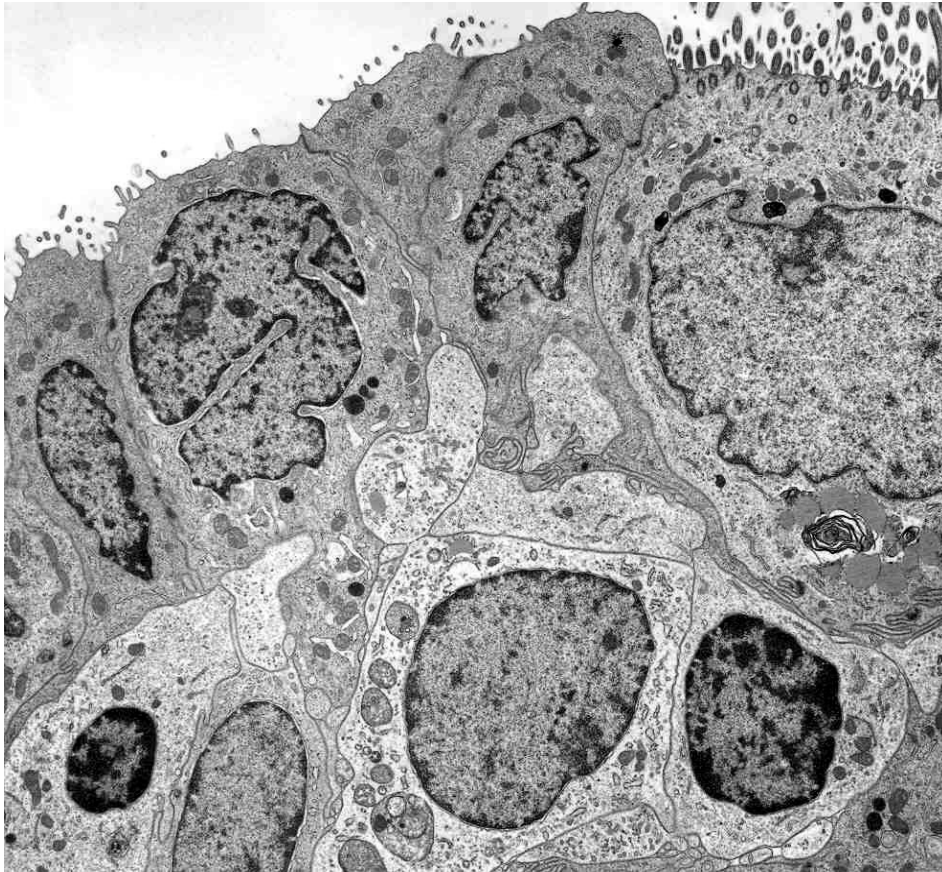


Abb. 15: 51-jährige Frau - Die Mehrzahl der flimmerlosen Zellen ist sekretorisch inaktiv. Der apikale Zellabschnitt ist flach und bildet wenige kurze Mikrovilli aus. In der Nähe der Basalmembran befinden sich Lymphozyten. Das Chromatingerüst in den Zellkernen der Lymphozyten ist stark verdichtet. 3683:1

Beide Zellformen enthalten nur sehr wenige Lysosomen. Speichergranula sind in den Zellen meist nicht vorhanden. Dagegen sind Lipidtropfen häufig zu beobachten. Die Zellkerne der flimmerlosen Zellen sind durch zahlreiche Invaginationen und kleine Einbuchtungen der Kernoberfläche gekennzeichnet. Das Chromatingerüst ist randständig und wie bei den Zellkernen der Geschlechtsreife verdichtet.

Ein weiterer Typus von flimmerlosen Zellen fällt durch sein helles Zytoplasma und seine kegelförmige Gestalt auf (Abb. 16). Der sich verjüngende Teil ist zur Basalmembran gerichtet und der breite Apex ragt weiter als der der Nachbarzellen in das Lumen hinein. Dadurch wird das Niveau der Epitheloberfläche unterbrochen. Diese

Zellform konnte bereits in den Tuben der Geschlechtsreife beobachtet werden (s. S. 20). Typisch sind wieder das dilatierte endoplasmatische Retikulum mit anliegenden Mitochondrien, der große Zellkern und der spärliche Mikrovillibesatz.

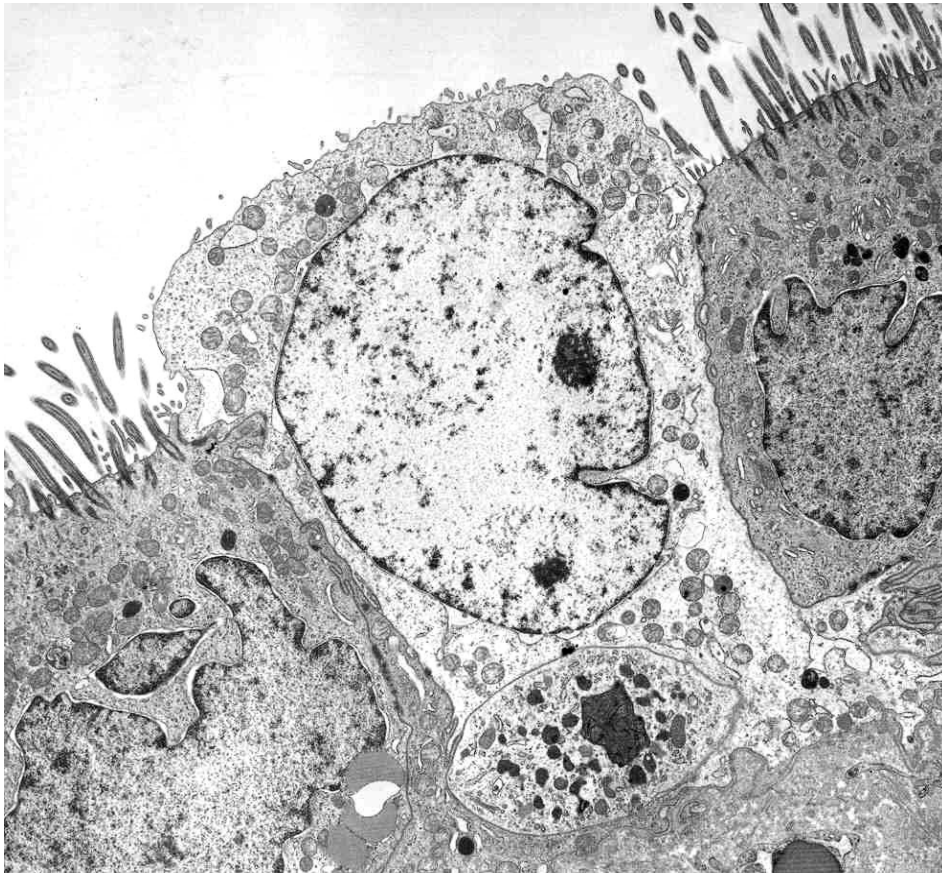


Abb. 16: 51-jährige Frau - Die sekretorisch erschöpfte Zelle wölbt ihren Apex in das Lumen vor. Der Zellkern nimmt einen Großteil der Zelle ein. Das Chromatingerüst ist deutlich aufgelockert. 3967:1

Die Flimmerzellen sind nur noch gering im Tubenepithel vertreten. Der Kinozilienbesatz ist spärlich ausgebildet. Zwischen den Kinozilien erkennt man Mikrovilli. Teilweise sind vom Kinozilienapparat nur noch die Basalkörperchen vorhanden. Häufigkeit und Verteilung der Organellen gleichen denen im Tubenepithel von geschlechtsreifen Frauen. Supranukleär liegen zahlreiche Mitochondrien, welche eine runde, ovale oder längliche Form haben. Das endoplasmatische Retikulum kommt in Form von engen, kurzen Zisternen vor. Der Golgi-Apparat, bestehend aus parallel angeordneten Membranen, ist klein ausgebildet. Es sind Abschnürungen des apikalen Abschnittes von Flimmerzellen erkennbar. Ein Teil der Flimmerzellen fällt durch ein besonders helles Zytoplasma auf. Infranukleär befinden sich nur wenige Zellorganellen. Supranucleär sind Mitochondrien von runder und meist länglicher Form lokalisiert. Golgi-Apparat und endoplasmatisches

Retikulum sind kaum entwickelt. Die hellen Flimmerzellen enthalten wesentlich mehr Lysosomen als die sekretorischen Zellen, während die Anzahl der Lipidtropfen gering ist. Im Unterschied zu den sekretorischen Zellen ist die Kernmembran der Zellkerne in den Flimmerzellen glatt. Einkerbungen und Invaginationen fehlen. Helle Flimmerzellen treten nur einzeln im Epithelverband auf.

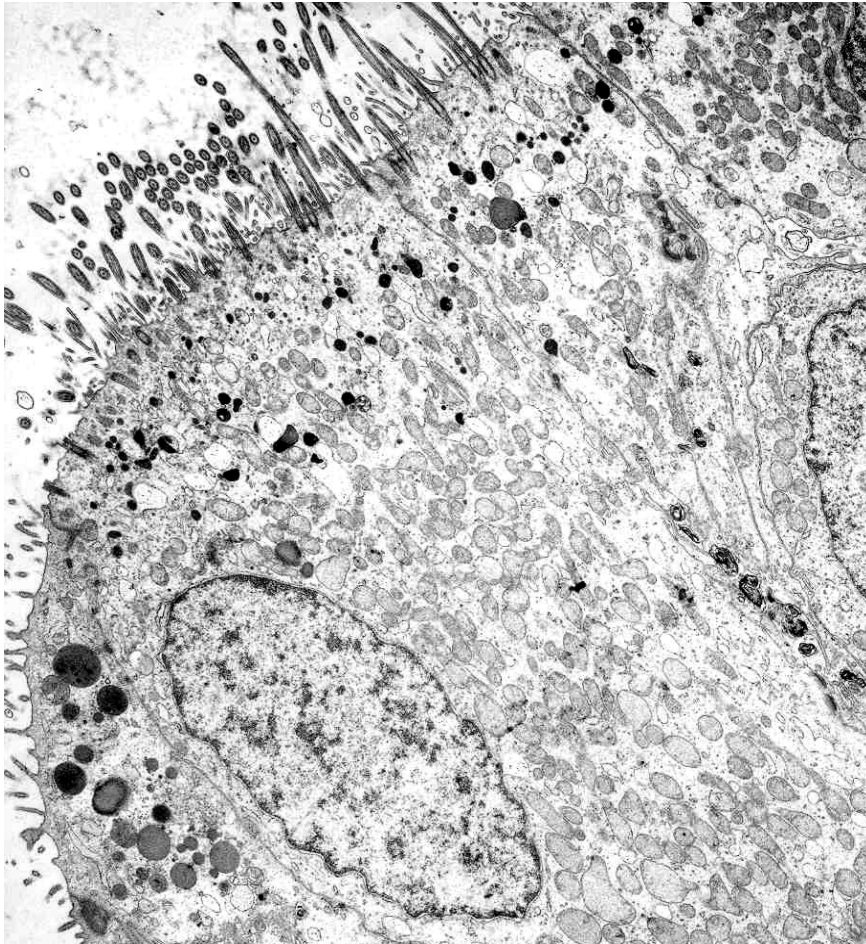


Abb. 17: 51-jährige Frau - Die mitochondrien-prominenten Zellen sind mit zahlreichen runden oder länglichen Mitochondrien ausgefüllt. Supranukleär kommen viele Lysosomen vor. 3683:1

Im Eileiterepithel der Tuben dieser Untergruppe erscheinen wieder flimmernde mitochondrien-prominente Zellen (Abb. 17, 18), die schon in den Tuben der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre und der Untergruppen 1 und 2 der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre zu beobachten waren. Die Kinozilien sind nur in geringer Anzahl und Größe vorhanden. Die mitochondrien-prominenten Zellen in der Tube der 45-jährigen Frau sind mit Mitochondrien gefüllt, deren Leisten teilweise destruiert oder verkümmert erscheinen. Die Cristae ragen als kurze „Stümpfe“ in das Mitochondrieninnere. Die destruierten Mitochondrien sind rund und erscheinen teilweise aufgetrieben. Auffällig ist

in beiden Tuben die hohe Anzahl von Lymphozyten in der Nähe der Basalmembran. Ihre Morphologie unterscheidet sich nicht vom Aufbau der beschriebenen Lymphozyten in der Geschlechtsreife.

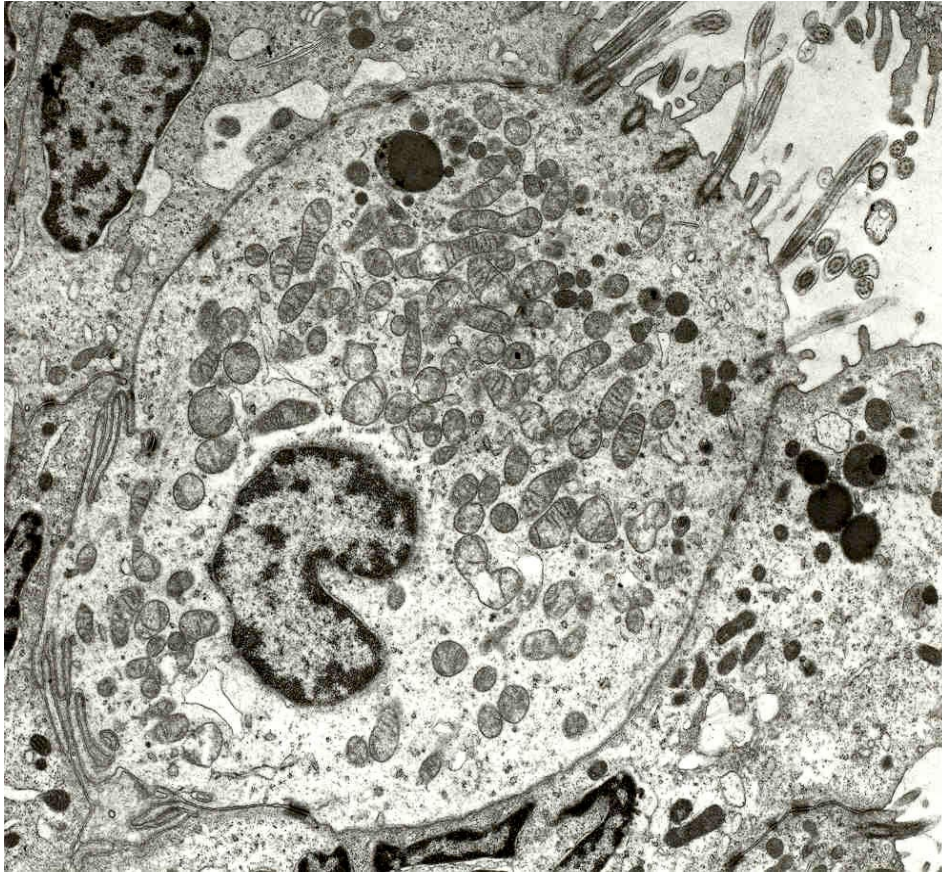


Abb. 18: 45-jährige Frau - Unterhalb der Basalkörperchenreihe drängen sich die Mitochondrien. In einigen Mitochondrien sind die Cristae nicht intakt. 4533:1

Das dynamische Zellbild, welches in der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre und in der Untergruppe 1 der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre beobachtet werden konnte, weicht in der Untergruppe 3 einem starr wirkenden Epithel. Der Rückgang der sekretorischen Aktivitäten der flimmerlosen Zellen, die Abnahme von sekretorischen Zellen mit vorgebuchtetem apikalem Zellabschnitt und der Rückgang von Flimmerzellen im Tubenepithel der Untergruppe 3 weisen auf eine dissoziierte epitheliale Gewebereaktion hin.

3.3 Altersgruppe 54 bis 70 Jahre

Diese Altersgruppe beinhaltet Tuben der Postmenopause und des Seniums. Bei Betrachtung von Semidünnschnitten des Eileiterepithels der sieben Tuben dieser Altersgruppe konnten völlig verschiedene morphologische und ultrastrukturelle Verhältnisse beobachtet werden. Deshalb soll wie in der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre eine Zuordnung der Tuben auf der Basis ähnlicher morphologischer Zellbilder erfolgen. Aus diesem Grund wurden drei Untergruppen gebildet.

Untergruppe 1 - Tuben der 54- und 59-jährigen Frau

Untergruppe 2 - Tuben der 55-, 59-, 62-, 66- und 70-jährigen Frau

Untergruppe 3 - Tube der 58-jährigen Frau

3.3.1 Untergruppe 1

Zuerst soll auf jene Tuben eingegangen werden, die von der 54-jährigen und 59-jährigen Frau stammen. Die „letzte Regelblutung“ lag nach den anamnestischen Angaben bei der 54-jährigen Frau 7 Monate vor der Operation, während bei der 59-jährigen Frau bis 6 Monate vor der Operation unregelmäßige Blutungen auftraten.

Das Epithel der beiden Tuben ist einschichtig und hochprismatisch und nur noch in wenigen Bereichen pseudomehrschichtig. In ampullärem Abschnitt und Isthmus dominieren die flimmerlosen Zellen. Im Gegensatz zu Tubenepithelien aus den Phasen der Geschlechtsreife und Prämenopause besitzen sie eine flache Oberfläche. Flimmerlose Zellen mit einem vorgebuchteten apikalen Abschnitt sind nur noch vereinzelt im Epithel zu sehen. Die Ausschleusung von Sekreten durch den Vorgang der Exozytose aus den flimmerlosen Zellen ist kaum zu beobachten. Die Anzahl von sekretorisch aktiven Zellen ist im Vergleich mit den Tuben der Untergruppe 3 der Altersstufe 42 bis 51 Jahre (s. S. 30) deutlich verringert. Die Mikrovilli an der Zelloberfläche sind kurz und nur spärlich vorhanden. Die Zellkerne aller sekretorischen Zellen bilden Invaginationen oder starke Einkerbungen aus. Die Ultrastruktur der flimmerlosen Zellen (Abb. 19) gleicht der der flachen sekretorischen Zellen der Lamina epithelialis der 45-jährigen und 51-jährigen Frau der Untergruppe 3 der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre. Das endoplasmatische Retikulum besteht aus kleinen Zisternen und setzt sich aus einem rauhen und einem glatten Anteil zusammen. Die wenigen Mitochondrien gehören zum Crista-Typ und sind rund. Eine enge Lagebeziehung zwischen Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum konnte nicht beobachtet werden. Der Golgi-Apparat tritt nur in verkümmerter

Form auf. Die meisten Zellen besitzen keine Lysosomen. Dagegen treten viele große Lipidtropfen in Erscheinung. In den flimmerlosen Zellen des Tubenepithels ist eine deutliche Abnahme der Zellorganellen kurz vor und kurz nach der Menopause zu verzeichnen.

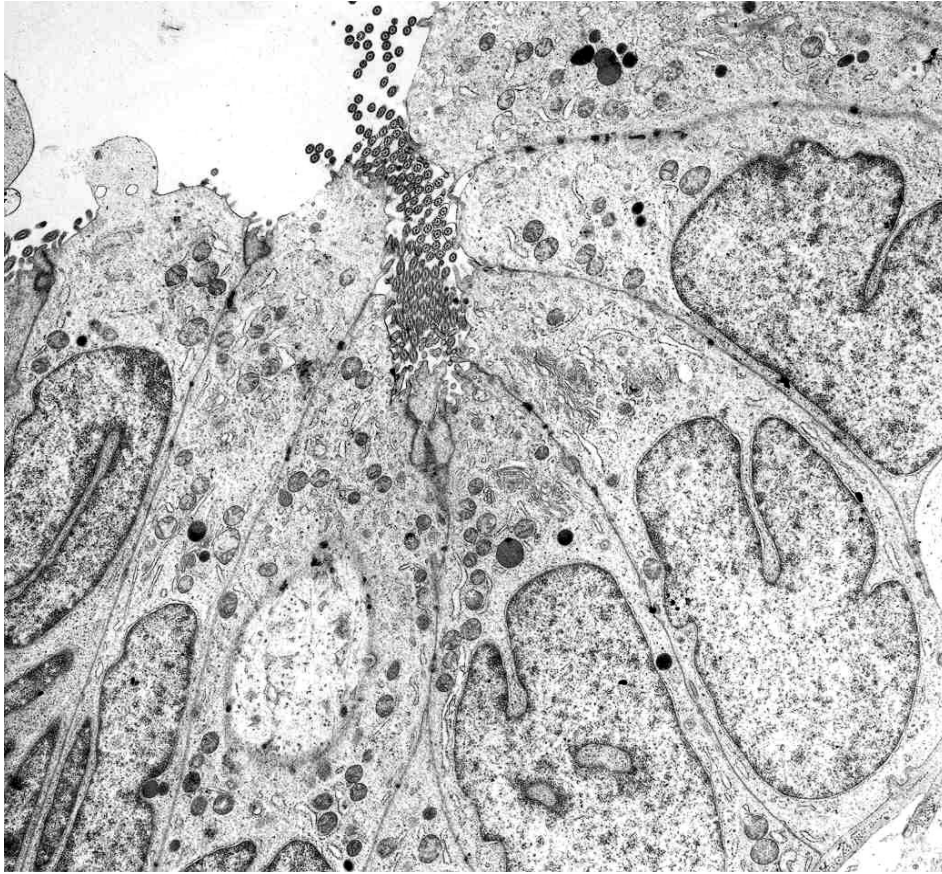


Abb. 19: 59-jährige Frau - Die flimmerlosen Zellen überwiegen im starren Epithel. Die Zellen zeichnen sich durch eine glatte Oberfläche und einen reduzierten Organellen- und Mikrovillibesatz aus. 3683:1

Es gibt im Tubenepithel der frühen Postmenopause nur wenige Flimmerzellen (Abb. 20). Sie liegen dann einzeln eingebettet zwischen den flimmerlosen Zellen. Gruppen von zwei oder drei Flimmerzellen sind sehr selten. Einen großen Teil dieses Zelltyps machen helle Flimmerzellen aus, die durch ihr helles Zytoplasma imponieren (Abb. 20). Wie die sekretorischen Zellen besitzen die Flimmerzellen eine flache, dem Tubenlumen zugewandte Oberfläche. Der Kinozilienapparat ist schwach entwickelt. Auf der apikalen Zellmembran findet man nur wenige, kurze Kinozilien. Ein Großteil der Flimmerzellen entledigen sich ihres Kinozilienbesatzes, indem dieser abgeschnürt wird. Als Ergebnis bleiben dann nur noch die Basalkörperchen vom gesamten Kinozilienapparat übrig. Deren Aufbau entspricht den oben beschriebenen Basalkörperchen in den Flimmerzellen während der Geschlechtsreife. Sie reihen sich im kurzen Abstand unterhalb der apikalen

Zellmembran nebeneinander auf. Auch diese Zellen weisen den für Flimmerzellen typischen Organellenbesatz auf. Flimmerbildung konnte in den beiden Tuben nicht beobachtet werden. Vergleicht man den ultrastrukturellen Aufbau der kinzozilientragenden Zellen mit den Flimmerepithelzellen jüngerer Frauen, ist eine Ab-

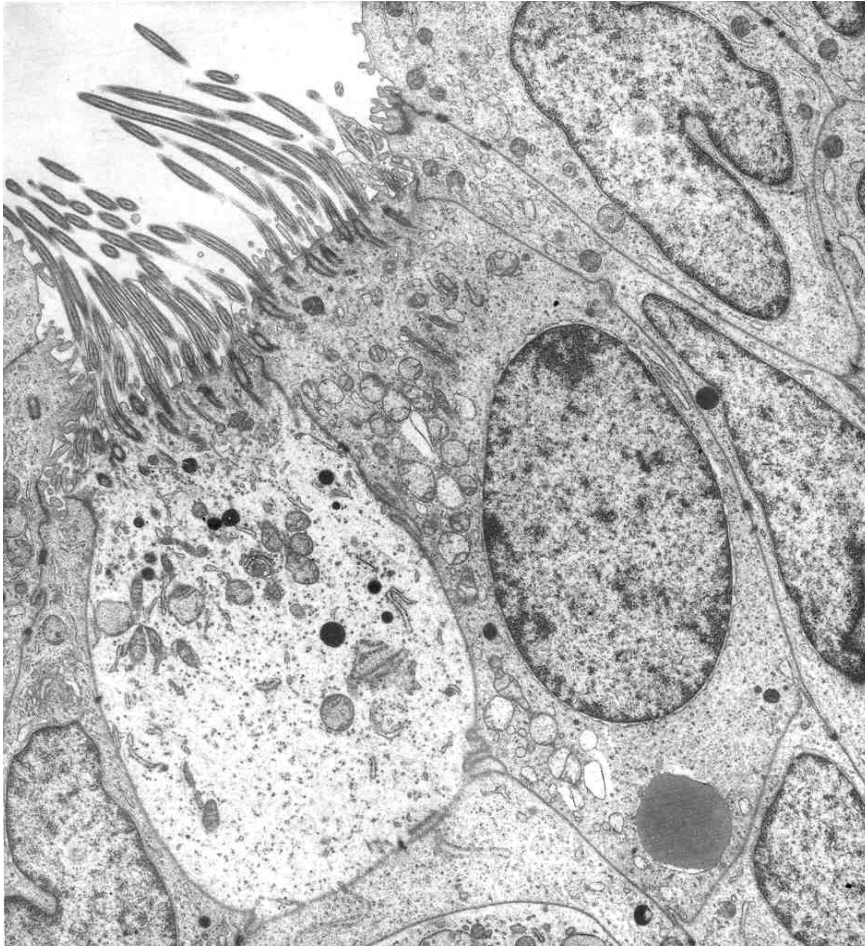


Abb. 20: 59-jährige Frau - Der Organellenbesatz der Flimmerzelle und der hellen Flimmerzelle ist reduziert. Typisch ist die Anhäufung von Mitochondrien im apikalen Drittel beider Zellen. 3400:1

nahme der Organellenanzahl festzustellen. Dieses trifft auch für die sekretorischen Zellen zu. Infranukleär sind in den Flimmerzellen nur einzelne Zellorganellen lokalisiert. Typisch für die Flimmerzellen ist die supranukleäre Anhäufung von Mitochondrien. Diese sind sowohl nach dem Crista- als auch nach dem Tubulustyp aufgebaut. Ihre Form variiert von rund bis lang. Mitochondrien in einem Teilungsprozeß sind kaum zu beobachten. Der Golgi-Apparat ist kümmerlich entwickelt und besteht aus kleinen Membranen. Auch das endoplasmatische Retikulum ist gering ausgebildet. Es besteht aus wenigen Zisternen. Die Flimmerzellen enthalten mehr Lysosomen als die flimmerlosen Zellen. Lipidtropfen sind dagegen seltener vertreten als in den sekretorischen Zellen. Bei diesen

beiden Tuben unterscheidet sich der Aufbau des Zellkerns der kinzilientragenden Zellen von dem der flimmerlosen Zellen. Der Zellkern bildet in den flimmernden Zellen keine Einkerbungen oder Invaginationen aus. Er wird von einer glatten Kernmembran begrenzt. Apikal erscheinen die Flimmerzellen eingeschnürt.

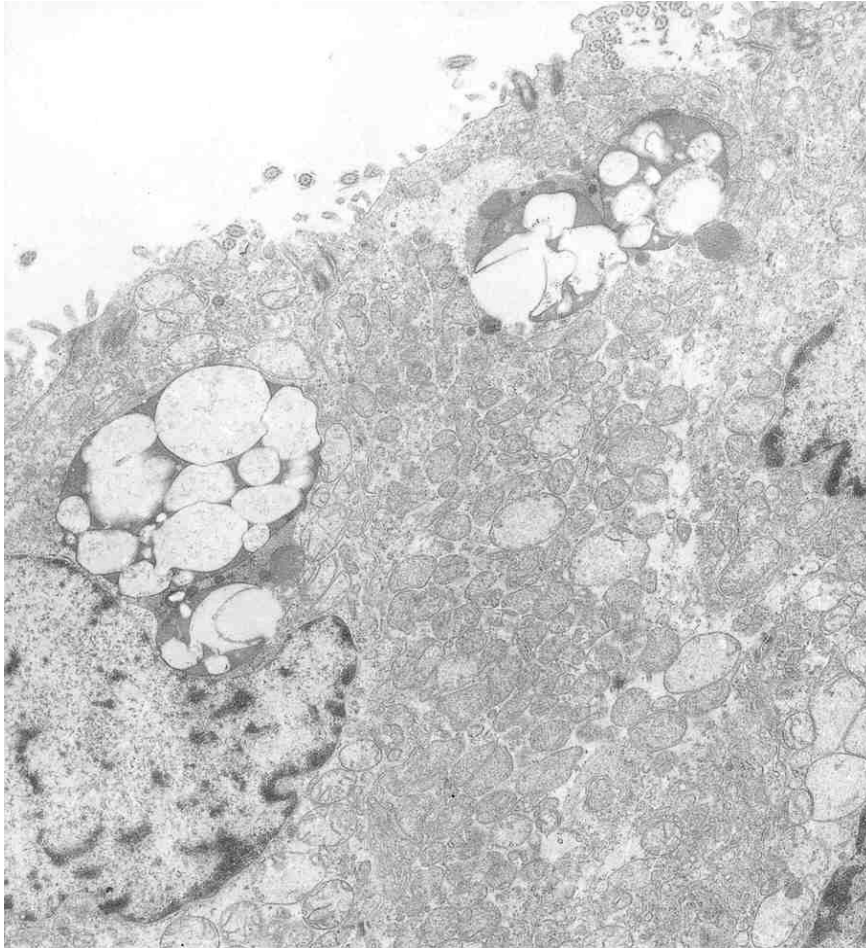


Abb. 21: 54-jährige Frau - Die mitochondrien-prominenten Zellen enthalten viele vakuolig aufgetriebene Mitochondrien. Im apikalen Zelldrittel sind sehr große lysosomale Strukturen zu erkennen, die destruierte Mitochondrien aufgenommen haben. 4250:1

Wie in den Tuben von Frauen der Altersgruppen 24 bis 40 Jahre und 42 bis 51 Jahre konnten auch in diesen beiden Tuben mitochondrien-prominente Flimmerzellen beobachtet werden (Abb. 21). Dieser Zelltyp ist aber in der Lamina epithelialis der Untergruppe 1 der Altersstufe 54 bis 70 Jahre eindeutig häufiger zu sehen als in den Tuben der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre und 42 bis 51 Jahre. Die mitochondrien-prominenten Zellen treten nur gruppenweise auf und besitzen einen spärlich ausgebildeten Flimmerapparat (Abb. 21). In den mitochondrien-prominenten Zellen weist die Kernoberfläche in geringer Anzahl Invaginationen auf. Die Kernhülle hat durch Einkerbungen eine unregelmäßig gestaltete Oberfläche. Der kondensierte

Chromatinsaum am Zellkernrand ist unterschiedlich stark. Die Mitochondrien sind rund und in Form des Crista-Types gebaut. Die Cristae mitochondriales sind in fast allen Mitochondrien destruiert. Auffällig sind in den mitochondrien-prominenten Zellen der Tube der 54-jährigen Frau Zusammenlagerungen von vakuolig aufgetriebenen Mitochondrien (Abb. 21), die deutlich größer als die ihrer Umgebung sind. Im apikalen Zellabschnitt sind auffällige Strukturen zu sehen (Abb. 21). Es ist anzunehmen, daß es sich um sehr große lysosomale Strukturen handelt, die in ihrem Inneren Mitochondrien abbauen. Diese sind vergrößert und enthalten keine Cristae mitochondriales. Diese Strukturen sind in anderen Flimmerzellen nicht zu finden. Andere Zellorganellen wie kleinere Lysosomen, Golgi-Apparat oder endoplasmatisches Retikulum sind in den mitochondrien-prominenten Zellen kaum zu finden, dagegen sind Zelleinschlüsse wie Lipidtropfen häufig vorhanden. Sie können einzeln oder gruppenweise in diesem Zelltyp auftreten. Es konnte eine Zunahme der Lipofuszingranula beobachtet werden. Im Epithel der beiden Tuben sind einzeln auftretende Lymphozyten zu finden.

3.3.2 Untergruppe 2

Als nächstes folgen die Befunde, die an den Eileitern der 55-, 62-, 66- und 70-jährigen Frau erhoben wurden. Sie unterscheiden sich in ihrem epithelialen Verhalten von dem der beiden vorherigen Tuben.

Das Epithel setzt sich in der Ampulla aus prismatischen Zellen zusammen. Nur selten ist im ampullären Teil die kubische Zellform anzutreffen, welche aber im Isthmus deutlich überwiegt. Die Anzahl der Flimmerzellen ist im Epithel der Tuben dieser Untergruppe im Vergleich mit den Eileitern jüngerer Frauen deutlich verringert (Abb. 22). Auffällig ist, daß im Isthmus kaum flimmernde Zellen anzutreffen sind. Die Oberfläche der kinozilientragenden Zellen ist flach und nur mit wenigen kurzen Flimmern ausgestattet. In einigen Zellen sind nur noch die Basalkörperchen vorhanden. Ein Teil der Flimmerzellen ist apikal eingeschnürt. Zwischen den Kinozilien befinden sich kurze, plumpe Mikrovilli. Wie schon in den Tuben der Geschlechtsreife enthalten die Flimmerzellen mehr Mitochondrien als die sekretorischen Zellen. Die Mitochondrien liegen vor allem supranukleär und gehören zum Crista-Typ.

Auch in den Tuben der Postmenopause und des Seniums sind mitochondrien-prominente Zellen zu beobachten. Sie sind meistens einzeln im Epithelverband, seltener als Gruppe anzutreffen. Die Mitochondrien sind von runder oder länglicher Form. Sie weisen in den mitochondrien-prominenten Zellen der 62-jährigen Frau eine Besonderheit auf. In diesem

Fall sind die Cristae fast aller Mitochondrien verkümmert und ragen nur noch als kleine „Stümpfe“ in das Innere des Zellorganells hinein (Abb. 23). Die Mitochondrien können wie im Epithel der 54-jährigen Frau vakuolig aufgetrieben sein. Andere Zellorganellen sind nur spärlich zu finden. Es sind wenige Lysosomen und ein kleiner Golgi-Apparat zu beobachten. Einige der mitochondrien-prominenten Zellen enthalten große Lipidtropfen, die konfluieren können.

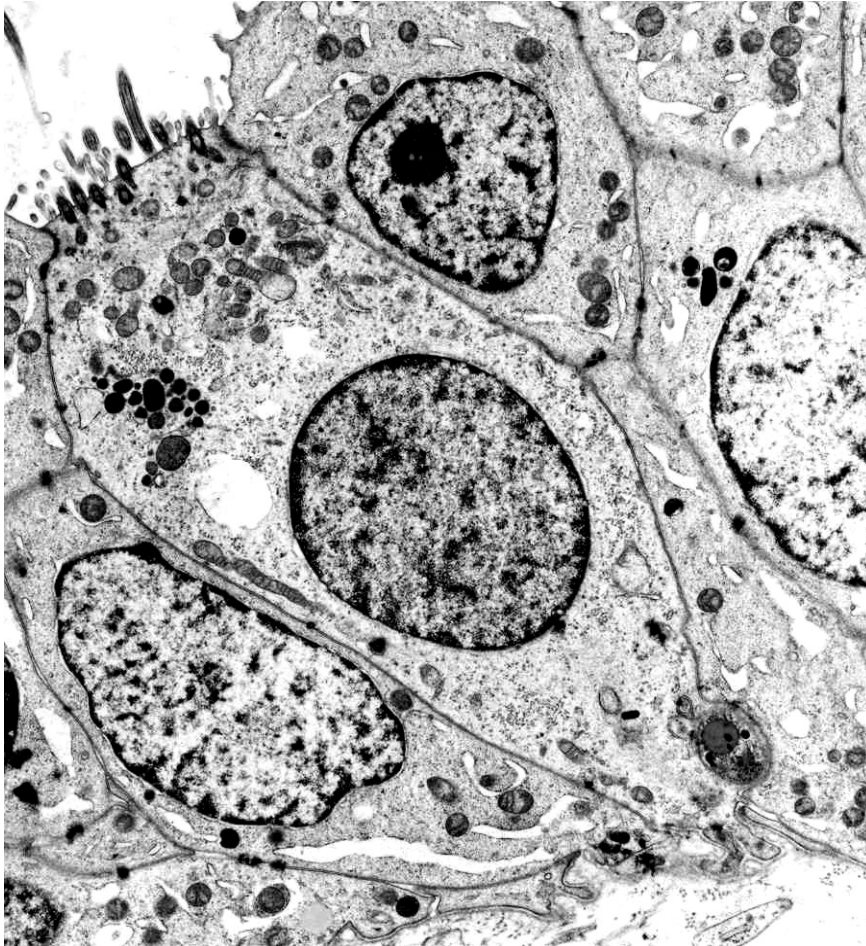


Abb. 22: 70-jährige Frau - Zu erkennen ist im Epithel eine vereinzelte Flimmerzelle. Sie enthält supranukleär wenige Mitochondrien und wenige Lysosomen. Der Kinozilienapparat ist nur schwach entwickelt. Zwischen den Kinozilien befinden sich Mikrovilli. 3400:1

Die flimmerlosen Zellen sind der dominierende Zelltyp im Tubenepithel der Untergruppe 2. In der Lamina epithelialis der 55- und 62-jährigen Frauen sind zwei verschiedene Formen dieses Zelltyps anzutreffen. Ein Teil der Zellen weist im Vergleich mit anderen flimmerlosen Zellen nur wenig Rückbildungserscheinungen auf. Deren apikaler Zellabschnitt wölbt sich leicht in das Lumen vor und ist mit kleinen, schlanken Mikrovilli versehen. Besonders dominant tritt das endoplasmatische Retikulum in Erscheinung, welches in dilatierter Form vertreten ist. Es liegt vor allem supranukleär und ist zum größten Teil ungranuliert. Die Mitochondrien sind rund und können vom Crista- oder

Tubulustyp sein. Die Zellen enthalten nur supranukleär einige Lysosomen. In den Zellen erkennt man große runde oder ovale Zellkerne. Die Kernoberfläche erscheint geriffelt und das Chromatin ist randständig als schmaler Saum verdichtet. Die Zellen anderer Epithelareale lassen im elektronenmikroskopischen Bild ein deutliches atrophisches Bild erkennen. Die atrophischen flimmerlosen Zellen dominieren auch im Tubenepithel der 66- und 70-jährigen Frau. Der apikale Zellabschnitt ist flach. Die Zellmembran wird von einzelnen plumpen Mikrovilli besetzt (Abb. 24 und 25). Das

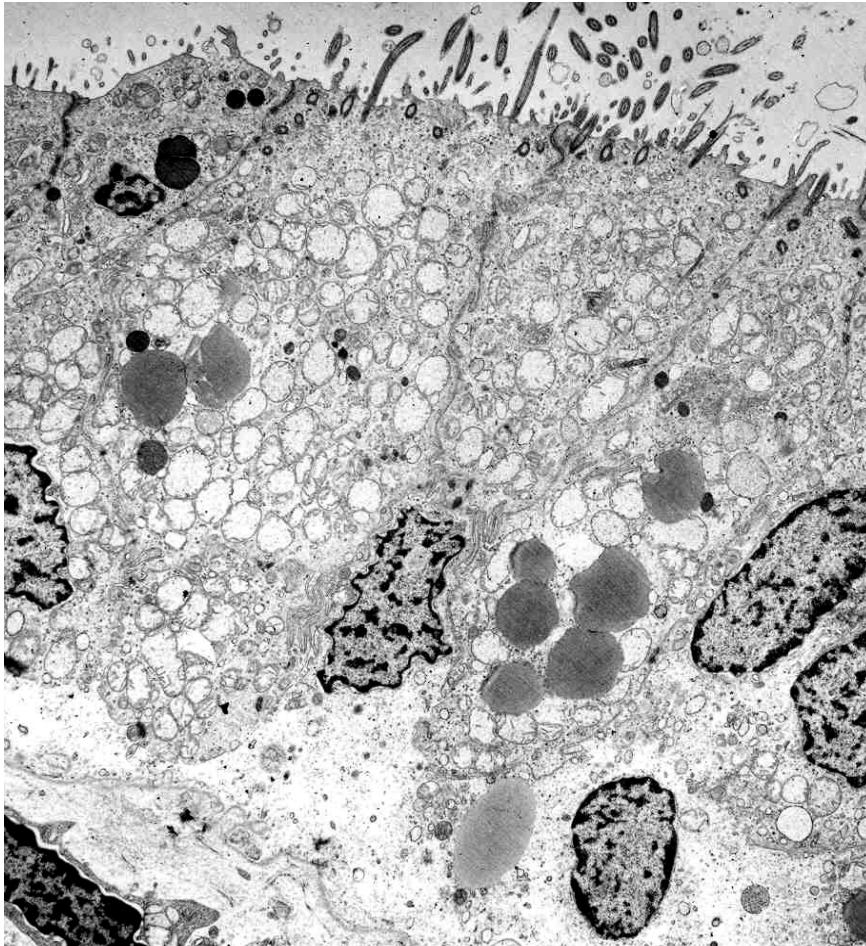


Abb. 23: 62-jährige Frau - Mitochondrien-prominente Zellen liegen in einer Gruppe zusammen. Die Leisten der Mitochondrien sind verkümmert. Auffällig sind Lipidtropfen und Lysosomen. 3967:1

endoplasmatische Retikulum setzt sich aus kleinen schmalen Zisternen zusammen und ist zum größten Teil frei von Ribosomen. Auffällig ist der hohe Anteil an Mitochondrien, deren Leisten Verkümmierungen aufweisen. In einigen Mitochondrien sind die Cristae deshalb nur sehr schwer zu erkennen. Längliche Mitochondrien, die sich in einem Teilungsprozeß befinden, sind selten zu beobachten. Im Tubenepithel der 66- und 70-jährigen Frau konnte in flimmerlosen Zellen eine besondere Form von Mitochondrien

gefunden werden. Sie sehen aus wie ein Trommelschlegel. Der lange, dünne Teil enthält gut ausgebildete Leisten. Der aufgetriebene Anteil ist rund und läßt

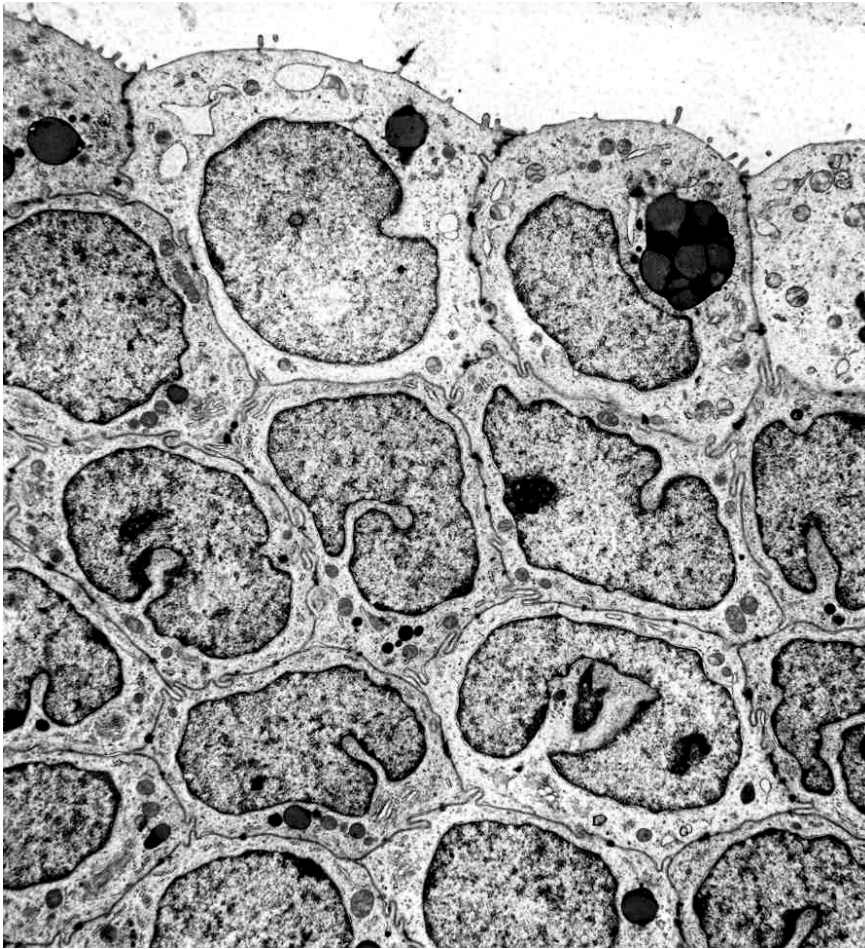


Abb. 24: 66-jährige Frau - Im Tubenepithel der Postmenopause dominiert die „kubische“ Zellform. Typisch sind große Strukturen mit Lipidtropfen. Zellorganellen sind spärlich vorhanden. 3967:1

destruierte Cristae erkennen. Eine enge Nachbarschaft der Mitochondrien zum endoplasmatischen Retikulum, wie sie in der Geschlechtsreife beobachtet werden konnte, ist nicht mehr zu finden. Dieser Typ von flimmerlosen Zellen enthält nur vereinzelt kleine, runde, elektronendichte Lysosomen. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen flimmerlosen Zellen konnten hier keine sekretorischen Vorgänge beobachtet werden. Beide flimmerlosen Zelltypen enthalten viele Lipidtropfen. Vom Beginn der Geschlechtsreife der Frau bis in die Postmenopause ist ein deutlicher Anstieg in der Anzahl der Lipidtropfen zu verzeichnen. Die Zellen im Tubenepithel der Postmenopause enthalten häufig mehrere Lipidtropfen, die einen Großteil der Zelle ausfüllen können. Die Lipidtropfen bilden teilweise Komplexe mit Lysosomen (Abb. 24). Die Zellkerne der flimmernden Zellen können verschiedene morphologische

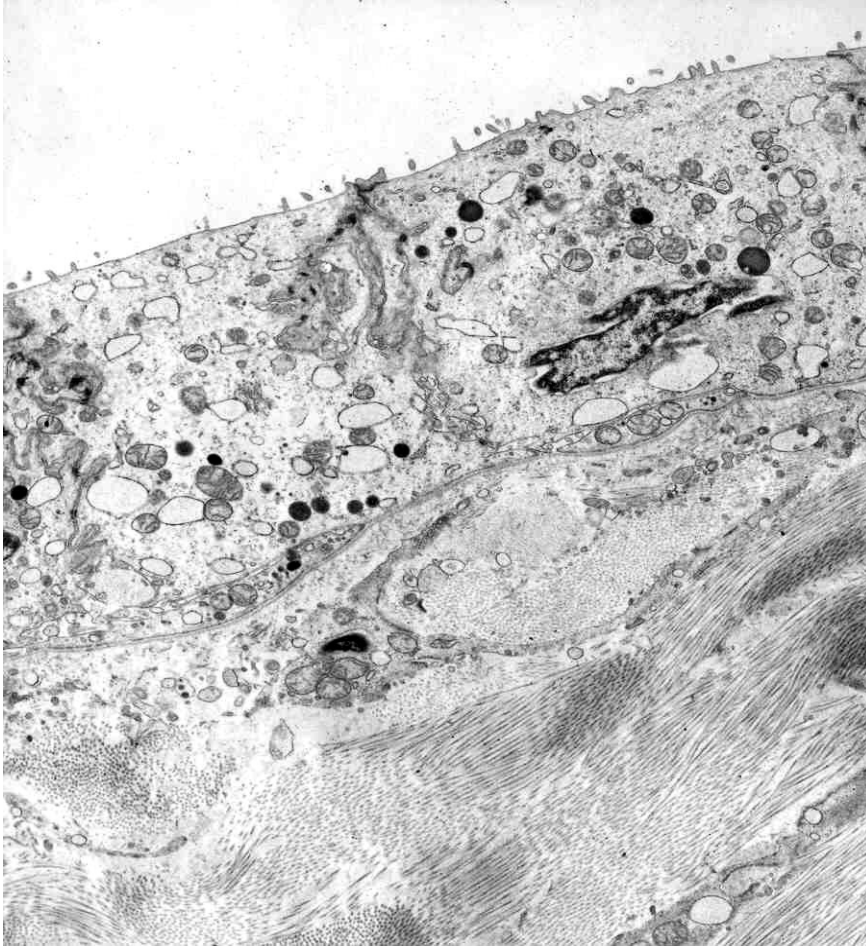


Abb. 25: 66-jährige Frau - Das Epithel im Isthmus dieser Tube ist flach. Die Zelloberfläche ist glatt und mit wenigen kurzen Mikrovilli ausgestattet. Über den Zelleib sind runde Vakuolen des endoplasmatischen Retikulums, Mitochondrien und Lysosomen verteilt. 4108:1

Varianten aufweisen. Sie haben entweder eine glatte Kernoberfläche oder weisen starke Invaginationen bzw. leichte Einbuchtungen auf. Alle Zellkerne besitzen einen randständig verdichteten Chromatinsaum. Die Ampulla der Tuben enthält in vielen Schleimhautarealen eine pseudomehrschichtige Lamina epithelialis. Im Isthmus dominiert einschichtiges Epithel, das stellenweise sehr flach ist. Hier ist die Atrophie stärker ausgebildet als in der Pars ampullaris. In der Lamina epithelialis der Postmenopause sind morphologische Wandlungen zu erkennen, die mit einem Rückgang der Epithelhöhe und der Anzahl der Flimmerzellen, einer Abnahme der sekretorischen Aktivitäten und einem anzahlmäßigen Rückgang der Zellorganellen einhergehen.

3.3.3 Untergruppe 3

Das Eileiterepithel der 58-jährigen Frau unterscheidet sich von dem in der Untergruppe 2 beschriebenen morphologischen und ultrastrukturellen Bild der Tubenschleimhaut, denn die Lamina epithelialis dieses Eileiters setzt sich aus hochprismatischen Zellen zusammen (Abb. 26). Der histologische Endometriumbefund ergab in diesem Fall eine glandulär-zystische Hyperplasie.

Im Gegensatz zu den Tuben der Untergruppen 1 und 2 dieser Altersstufe sind zahlreiche Flimmerzellen mit einem gut entwickelten Kinozilienapparat zu beobachten. Ein weiterer Unterschied zu den anderen Tuben dieser Altersgruppe ist die Bildung von neuen Flimmerzellen. Unterhalb der apikalen Zellmembran kommt es auf azentriolärem und zentriolärem Weg zur Bildung von Basalkörperchen, aus denen schließlich Kinozilien wachsen. Die kinozilientragenden Zellen enthalten vor allem supranukleär zahlreiche Mitochondrien. Das endoplasmatische Retikulum und der Golgi-Apparat sind nicht so gut entwickelt. Supranukleär liegen wenige Lysosomen. Vereinzelt befinden sich helle Flimmerzellen im Epithel. Ihr Organellenbesatz ist im Vergleich mit den anderen Flimmerzellen reduziert.

Die flimmerlosen Zellen können sich in das Tubenlumen vorbuchten. Typisch für diese Zellen ist das dilatierte endoplasmatische Retikulum mit anliegenden Mitochondrien. Diese Zellen sind sekretorisch aktiv. Die sekretorisch inaktiven Zellen besitzen eine flache Oberfläche. Das endoplasmatische Retikulum besteht aus schmalen Zisternen. Die Ausstattung dieser Zellen mit Zellorganellen ist spärlich. Im Epithel dieser Tube lassen sich zahlreiche Lipidtropfen nachweisen.

4 Diskussion

Nur wenige Autoren haben sich mit den Veränderungen des Tubenepithels in Prä- und Postmenopause befaßt. Ausführliche Studien zur Morphologie der Lamina epithelialis von der Fetalzeit bis zum Senium lieferte Schultka (1981 a, b, c). Ergänzend publizierten Schultka und Čech (1992) Befunde über Veränderungen der Ultrastruktur des Tubenepithels im Prämenopausealter. Schultka faßte die Veränderungen des Eileiterepithels von der Geschlechtsreife bis zu Beginn des Seniums unter dem Begriff der dissoziierten epithelialen Gewebereaktion zusammen. Diese beinhaltet morphologische Veränderungen des Epithels während der Biomorphose.

Ebenso wie in den Untersuchungen von Schultka (1981 a, b, c) konnten in dieser Studie erste nachweisbare Zeichen für derartige morphologische Veränderungen gegen Ende des 4. bzw. zu Anfang des 5. Lebensjahrzehnts beobachtet werden. Der Beginn von involutiven Wandlungen dürfte individuell sehr unterschiedlich sein. Hinweise auf eine dissoziierte epitheliale Gewebereaktion bestehen in zellulären Veränderungen in bezug auf Morphologie und Häufigkeit des Auftretens, in Veränderungen der ultrastrukturellen Zusammensetzung der Zellorganellen und einer Abnahme der sekretorischen Aktivität. Die biomorphotischen Veränderungen des Eileiterepithels ab der Prämenopause gehen also einher mit einer strukturellen und funktionellen Entdifferenzierung und dem Verlust der sekretorischen Aktivität (Schultka 1981 a, b, c).

Ausgehend von dem dynamischen Epithelbild der Geschlechtsreife werden die biomorphotischen Wandlungen des Tubenepithels von der Prämenopause bis zur Postmenopause und zum Senium diskutiert.

4.1 Morphologie und Verteilung der Zellen in der Geschlechtsreife

Das Tubenepithel von Frauen der Geschlechtsreife zeichnet sich durch ein dynamisches Zellbild aus. So konnten nur im Tubenepithel der 37-jährigen Frau erste Hinweise auf eine dissoziierte epitheliale Gewebereaktion beobachtet werden, die durch starr wirkende Epithelareale charakterisiert ist. In den Eileitern der 24-jährigen, 32-jährigen und 40-jährigen Frau der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre sind solche Anzeichen indes nicht zu beobachten.

Im Eileiterepithel der geschlechtsreifen Frau existieren zwei Zelltypen: Flimmerzellen und sekretorische Zellen (Clyman 1966 a, Hashimoto et al. 1962, 1964, Jirsova 1972, Tietze 1929).

Es gibt vielfältige Veröffentlichungen über die Entwicklung der Flimmerzellen und flimmerlosen Zellen und ihre Beziehung zueinander. Nach Pauerstein und Woodruff (1967) erneuert sich das Epithel über basal gelegene indifferente Zellen. Bereits zu Beginn und in der Mitte des 20. Jahrhunderts wies man auf diesen besonderen Zelltyp hin, der im basalen Teil des Epithels lokalisiert sein soll (Tschassownikow 1914, Woodruff und Pauerstein 1969). Diese Zellen sollen von der Epithelbasis an die Epitheloberfläche wandern und sich zu sekretorischen Zellen oder Flimmerzellen differenzieren (Pauerstein und Woodruff 1967). Die Autoren sehen in den flimmerlosen Zellen und Flimmerzellen voneinander unabhängige Zelltypen, genauso wie Fredricsson (1959 a, b) sowie Novak und Everett (1928). Eine andere Gruppe von Autoren hingegen faßt Flimmerzellen und flimmerlose Zellen als Funktionsstadien ein- und derselben Zellart auf (Flerko 1955, Martinek et al. 1967, Moreaux 1913, Philipp 1976, Schultka 1963, 1981). Ihrer Meinung nach kommt es zu einer Transformation der Flimmerzellen in flimmerlose Zellen durch Abschnürung des Flimmerapparates (Philipp 1976, Schultka 1963, Tschassownikow 1914). Abschnürungen des Kinozilienapparates konnten im Tubenepithel aller Altersgruppen beobachtet werden. In der Postmenopause werden fast alle Flimmerzellen von diesem Vorgang erfaßt. Am Ende des Abschnürungsprozesses resultieren flimmerlose Zellen. Unterhalb der mit Mikrovilli bedeckten Zelloberfläche reihen sich die Basalkörper auf.

Bei der Neubildung von Flimmern konnten verschiedene Wege beobachtet werden, die auch schon in der Literatur beschrieben sind. Ein erster Weg besteht darin, daß sich mit Flimmern gefüllte Blasen bilden, die von der Basis zum Apex der Zellen wandern. Diese Flimmerblasen, welche einen Flimmerapparat enthalten, werden auch als „intrazytoplasmatische Zysten“ bezeichnet (Hagiwara et al. 1997). Luban (1918) entdeckte die Flimmerzysten im Uterus der Frau, während Mihalik (1934, 1935/36) sie als erster im menschlichen Eileiter beschrieb. Mit Hilfe der Transmissionsmikroskopie untersuchten Hagiwara et al. (1990, 1997) die Flimmerblasen und konnten sie meist in basal gelegenen Zellen lokalisieren. In den eigenen Untersuchungen konnten Flimmerblasen nur in den das Eileiterlumen begrenzenden Zellen gefunden werden. Diese Form der Flimmerregeneration wurde ebenfalls von Overbeck (1969 a, b) und Schultka (1963) beobachtet. Ende der sechziger und Anfang der siebziger Jahre des 20.

Jahrhunderts beschrieben Brenner (1969), Brenner und Anderson (1975) sowie Ferenczy (1974 a,b) zwei weitere Möglichkeiten der Flimmerbildung. Danach können sich Basalkörperchen auf zentriolärem und azentriolärem Weg bilden. Ausgangspunkt dafür sind diplosomale Zentriolen und Deuterosomen. Sie dienen als Organisationszentren für die Bildung von Prozentriolen, welche sich aus fibrillärem und amorphem Material entwickeln. Dem ersten Modus folgend entstehen Prozentriolen in der Nachbarschaft von diplosomalen Zentriolen, während beim azentriolärem Entwicklungsweg die sich entwickelnden Prozentriolen Kontakt mit Deuterosomen aufnehmen. Diese Prozentriolen formieren sich schließlich zu Basalkörperchen, aus denen wiederum die Kinozilien entstehen. Hagiwara et al. (1992) bestätigten diese Beobachtungen. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß die Flimmerbildung unter Östrogeneinfluß stattfindet, somit sind in der Follikelphase durch erhöhte Östrogenproduktion der Ovarien vermehrt Flimmerzellen anzutreffen (Andrews 1951, Brenner und Anderson 1975, Dedes und Krauer 1974, Hagiwara et al. 1992, Stegner 1962, Verhage und Brenner 1975, Verhage et al. 1979). Crytoph und Dennis (1977) sowie Martinek et al. (1967) beschreiben ebenfalls eine Dominanz der Flimmerzellen in der Follikelphase.

Eine Erklärung für die erhöhte Östrogenwirkung in der Follikelphase ist nicht nur in einer vermehrten Ausschüttung des Hormons in dieser Zyklusphase zu suchen, sondern kann auch durch unterschiedliche Rezeptorenverteilung in den Phasen des ovariellen Zyklus erklärt werden. In einigen Studien wird eine höhere Anzahl der Östrogenrezeptoren in der Tubenschleimhaut in der Follikelphase als in der Lutealphase angegeben (Robertson et al. 1975). Ähnliche Verhältnisse wurden auch im menschlichen Uterus festgestellt (Bayard et al. 1978, Giannopoulos und Tulchinsky 1979, Illingworth et al. 1975, Schmidt-Gollwitzer et al. 1978). Flickinger et al. (1974) konnten hingegen keine Unterschiede in der Anzahl der Rezeptoren während des Zyklus erkennen. Unter dem Progesteroneinfluß in der Lutealphase (Brenner und Anderson 1975) kommt es im ampullären Abschnitt zur Abstoßung des Flimmerbesatzes und die flimmerlosen Zellen überwiegen. Gaddum-Rosse et al. (1975), Ludwig et al. (1972) und Patek (1974) gehen demgegenüber von einer Konstanz der Flimmerzellen während des Zyklus aus.

In den Tuben der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre war die Verteilung der Flimmerzellen über die Gesamtlänge der Tube gleichmäßig. Es konnten keine Unterschiede - zumindestens elektronenmikroskopisch - zwischen Ampulla und Isthmus festgestellt werden. Ludwig und Metzger (1976) sowie Donnez et al. (1985) beschrieben einen anzahlmäßigen Rückgang der Flimmerzellen von der Ampulla in Richtung Isthmus.

Die Zellhöhe des Tubenepithels unterliegt zyklischen Veränderungen während des mensuellen Zyklus. In zahlreichen Publikationen wurde eine Zunahme der Höhe von Flimmerzellen und flimmerlosen Zellen während der Follikelphase und ein Rückgang der Epithelhöhe während der Lutealphase beschrieben (Stankova et al. 1989, Schlemminger 1942, Schultka und Blume 1978, Snyder 1924, Tietze 1929). Die sekretorischen Zellen im Tubenepithel fallen durch ihre starken Vorbuchtungen in das Tubenlumen auf. Dieses morphologische Merkmal verstärkt den Eindruck des dynamischen Zellbildes. Der Apex der flimmerlosen Zellen unterliegt nach Angaben in der Literatur in der Geschlechtsreife zyklischen Veränderungen. Die Protrusionen erreichen in der Lutealphase ihr Maximum (Stankova et al. 1989, Stankova und Čech 1990, Fujii 1986). Ebenso wie die Flimmerbildung unterliegt - so ist zu postulieren - auch der zyklische Wechsel der Epithelhöhe dem hormonellen Einfluß, so daß der Rückgang des Östrogenspiegels in der Lutealphase auch eine Abnahme der Epithelhöhe nach sich zieht.

Einige flimmerlose Zellen in den Tuben geschlechtsreifer Frauen fallen durch ihr helles Zytoplasma auf. Der Apex dieser Zellen wölbt sich stark in das Lumen vor. Es ist anzunehmen, daß es sich hierbei um erschöpfte sekretorische Zellen handelt (Schultka und Scharf 1963, Schultka und Čech 1992). In der Literatur werden sie teilweise auch als Stifczellen bezeichnet (Dedes und Krauer 1974, Flerko 1955). Einige Autoren wiesen bereits auf diesen Zelltyp hin (Stankova und Čech 1990, Ferenczy et al. 1971, Ferenczy 1973, 1974 a, Fredericks 1986), während andere ihn nicht entdecken konnten (Crow et al. 1994). Teilweise ist die apikale Zellmembran dieser Zellen zerstört, so daß Zellorganellen in das Tubenlumen gelangen können. Es muß sich dabei nicht um einen physiologischen Vorgang handeln. Möglicherweise sind die destruierten Zellen Artefakte, die bei der Aufbereitung des Organmaterials entstanden sind. Aber auch Dedes und Krauer (1974), Flerko (1955) sowie Sajonski und Smollich (1975) beschrieben derartige Zelldefekte und die abschließende Abstoßung der Stifczellen aus dem Epithelverband. Fesus et al. (1991) untersuchten eingehend den Sterbeprozess von Zellen. Dieser Prozess durchläuft verschiedene Phasen: Verlust der Zellkontakte zu den Nachbarzellen, Schrumpfung der Zelle durch Volumenverlust des Zytoplasmas, Kondensation von Proteinen des Zytoplasmas, Kräuselung der Membranen, Zerfall in Zellfragmente, Phagozytose dieser Fragmente durch Nachbarzellen und Makrophagen. Diese Stadien des Zelltodes konnte in den eigenen Untersuchungen nicht gesehen werden.

In den Tuben der Altersgruppe 24 bis 40 Jahre konnten mitochondrien-prominente flimmernde Zellen beobachtet werden. Zellen mit einer Anreicherung von Mitochondrien

fanden Erwähnung in den Arbeiten von Kugler und Wrobel (1978 a), Kugler (1979), Schultka (1981 a, c) und Schultka und Čech (1992). Aufgrund ihrer morphologischen Ähnlichkeit mit Onkozyten, die sich durch zahlreiche angeschwollene Mitochondrien auszeichnen, nannten Schultka (1981 a, c) sowie Schultka und Čech (1992) sie onkozytenähnliche Zellen. Onkozyten besitzen einen chromatinreichen, pyknotischen Kern, der in den vorliegenden Untersuchungen nicht beobachtet werden konnte. Hamperl (1937) war der erste, der Onkozyten im Eileiterepithel fand und dokumentierte. Die Bezeichnung mitochondrien-prominente Zellen wählte Kugler aufgrund der morphologischen Merkmale dieses Zelltyps.

Das Tubenepithel in der Geschlechtsreife ist sekretorisch aktiv. Die Sekrete werden durch den Vorgang der Exozytose ausgeschleust. Amso et al. (1994) sowie Jansen und Bajpai (1982) konnten im menschlichen Eileiter und in der Tuba uterina der Ratte die apokrine Sekretion beobachten. Ludwig et al. (1972), Pakzad (1979) und Duenbostel (1984) beschrieben die Ausschleusung von Sekreten durch die Ruptur der apikalen Zellmembran, welche sich anschließend wieder regeneriert. Die Arbeiten von Amso et al. (1994) zeigten ein Maximum der sekretorischen Vorgänge einige Tage vor der Ovulation. Fredricsson (1959 a, b) beobachtete den Höhepunkt der Sekretion in der mittleren Gelbkörperphase.

4.2 Morphologie und Verteilung der Zellen in Prä- und Postmenopause

Die involutive Rückbildung des Eileiterepithels setzt in der Prämenopause ein und vollzieht sich in einem langsam fortschreitenden Prozeß bis in das hohe Postmenopausealter. Diese Beobachtungen decken sich nicht mit den Angaben von Novak und Everett (1928) und Patek (1974), die eine Veränderung der tubaren Lamina epithelialis erst 10 bis 15 Jahre nach Eintritt der Menopause beschreiben.

Erste Zeichen für eine stattfindende dissoziierte epitheliale Gewebereaktion ist das Auftreten starr wirkender Epithelareale, welche das dynamische Epithelbild ablösen. In diesen Abschnitten sind Vorbuchtungen des apikalen Zellabschnittes von flimmerlosen Zellen nicht zu beobachten. Diese Zellen zeichnen sich dann ebenso wie die Flimmerzellen durch eine flache Zelloberfläche aus. Die Zellen ohne Vorbuchtungen besitzen wenige kleine Mikrovilli. Im Eileiterepithel der Postmenopause fehlen die Vorwölbungen der sekretorischen Zellen gänzlich.

Die Lamina epithelialis der Tuben aus Prämenopause und der Untergruppe 1 der Altersstufe 54 bis 70 Jahre setzt sich aus hochprismatischen Zellen zusammen. In der

Prämenopause weist das Epithel viele pseudomehrschichtige Abschnitte auf, welche in der Postmenopause von einem einschichtigen Epithel ersetzt werden. Eine deutliche Änderung der Zellform findet erst in der fortgeschrittenen Postmenopause statt, denn das hochprismatische Epithel, das in den Tuben vor und um die Menopause zu finden ist, wird größtenteils von einer niedrigen prismatischen oder kubischen Zellform abgelöst. Dabei unterscheidet sich der Isthmus von der Pars ampullaris in der Postmenopause durch den höheren Anteil an kubischen Zellen und durch eine weiter fortschreitende Atrophie. Das Epithel weist keine pseudomehrschichtigen Abschnitte mehr auf (Crow et al. 1994, Schultka 1981 a, b, c). Diese morphologischen Merkmale verleihen dem Epithel der Postmenopause ein atrophisches Aussehen (Fredericks 1986, Tietze 1929). Nach Ferency et al. (1971) kommt es durch starke Abflachung des Epithels zu einem kopfsteinpflasterähnlichen Aussehen, während Schultka (1981 a, c) diese morphologischen Wandlungen als endothelartige Rückbildung bezeichnet. Im Zusammenhang damit sei darauf hingewiesen, daß sich ein niedriges atrophisches Epithel durchaus bereits kurz nach der Menopause ausbilden kann, sobald die ovariellen Funktionen erloschen, d. h. die Ovarien atrophisch geworden sind (Schultka 1981 a).

Während der dissoziierten epithelialen Gewebereaktion kommt es zu einer Abnahme der Anzahl der Flimmerzellen. Vor allem in den Tuben der fortgeschrittenen Postmenopause bzw. im Senium (Untergruppe 2 der Altersgruppe 54 bis 70 Jahre) sind Flimmerzellen nur noch selten anzutreffen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von Ferency (1974), Ludwig et al. (1972), Schultka und Blume (1978), Seki et al. (1978) und Tietze (1929).

Wie schon erwähnt, wird die Abnahme der Flimmerzellen und die Atrophie des Epithels durch den Rückgang von Östrogenen hervorgerufen (Brenner und Anderson 1975). Nach der Menopause sinkt der Östrogenspiegel im Blut stetig. Die Hauptquelle für dieses Hormon sind jetzt die Hiluszellen im Ovarium oder hormonbildende Zellen in der Nebennierenrinde (Kyank et al. 1971, Mestwerdt und Müller 1975, Niendorf 1952). In vorliegenden Untersuchungen ist in der Postmenopause die Anzahl der Flimmerzellen im Epithel des Isthmus gegenüber dem ampullären Abschnitt deutlich verringert. Damit lassen sich die Befunde von Ludwig und Metzger (1976) und Donnez et al. (1985) über die Verteilung der Flimmerzellen in der Tube bestätigen. Nach Untersuchungen von Flickinger et al. (1974) ist die Konzentration von Östrogenrezeptoren in der Ampulla am größten und nimmt im Isthmus ab. Die Bildung von Flimmerzellen wird durch Östrogene induziert. Somit stützen die eigenen Ergebnisse über die Verteilung von Flimmerzellen

die Befunde von Flickinger et al. (1974). Es wird angenommen, daß die unterschiedliche Anzahl der Rezeptoren in Ampulla und Isthmus auf die unterschiedlichen Anteile an Schleimhaut und Muskulatur in beiden Tubensegmenten zurückzuführen ist (Inthraphuvasak et al. 1990). Die Ampulla ist „Endosalpinx-betont“ und der Isthmus mehr „Myosalpinx-betont“.

Die dissoziierte epitheliale Gewebereaktion wirkt sich auch auf die sekretorischen Leistungen aus. Ab der Prämenopause nimmt die Sekretion ab. Nach der Menopause sind im Tubenepithel sekretorische Vorgänge nur selten zu beobachten.

Untersuchungen des Uterus ergaben ebenfalls Veränderungen des Endometriums in Prä- und Postmenopause (Edwards et al. 1991, Stovall et al. 1991). Ferenczy und Bergeron (1991) beschrieb den Übergang von einem proliferativen in ein inaktives Endometrium zu Beginn und in der Mitte des 6. Lebensjahrzehnts der Frau sowie die Ausbildung eines atrophischen Endometriums im 7. Lebensjahrzehnt. Im atrophischen Endometrium von Frauen der Postmenopause kommt es wie im Eileiterepithel zur Abnahme von Flimmerzellen und zur Ausbildung eines flachen Endometriums mit kubischen Zellen (Mulholland und Jones 1993).

Im Vergleich mit der Prämenopause treten im Tubenepithel in der Postmenopause mitochondrien-prominente Zellen vermehrt auf. Schultka und Čech (1992) fanden diese Zellen in Tuben der Prämenopause. Sie bilden in der Prämenopause solitäre Zellnester (Schultka 1981 a). Kugler (1979) führt ihr Auftreten vor allem auf gestagene Einflüsse zurück, d.h. sie treten vor allem in der Lutealphase, unter Gestagenbehandlung sowie in der Schwangerschaft auf. Die Befunde von Kugler (1981) konnten in den vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden. Mitochondrien-prominente Zellen wurden in den Tuben aus den Phasen der Geschlechtsreife, der Prä- und Postmenopause gefunden. Ein hormonabhängiges Auftreten dieses Zelltyps konnte nicht bestätigt werden. Die Bedeutung dieser Zellen ist noch nicht geklärt. Es existieren darüber verschiedene Auffassungen. In Onkozyten von Organen unterschiedlicher Provenienz konnte eine erhöhte Enzymaktivität festgestellt werden (Fischer 1961, Kugler 1979, 1981, Rother 1964). Die verstärkt auftretenden oxidativen Leistungen könnten der Aufrechterhaltung der Funktionalität der Zilienzellen dienen (Kugler 1979). Tremblay (1969) vermutet hinter den onkozytären Veränderungen eine Erkrankung der Mitochondrien.

In einigen Tuben des eigenen Untersuchungsgutes waren mitochondrien-prominente Zellen zu entdecken, deren Mitochondrien destruierte Cristae aufweisen. Derartige Defekte sollen zur Abnahme der oxidativen Phosphorylierung führen (Kugler 1981).

Weiterhin konnte Kugler (1981) eine erhöhte Anreicherung von Reaktionsprodukten beim histochemischen Nachweis von mitochondrialer SDH nachweisen. Kugler (1981) vermutet in den hohen Dehydrogenaseaktivitäten einen effektiven oder ineffektiven Energiemetabolismus, wobei die lange Überlebenszeit der Flimmerzellen in Kulturen ein Indiz für einen effektiven Energiegewinn ist. Weitere Untersuchungen sind notwendig, die Bedeutung dieser Zellen eindeutig zu klären.

Das Tubenepithel der 58-jährigen Frau unterscheidet sich in seiner Morphologie völlig von den anderen Tuben aus der fortgeschrittenen Postmenopause. Es konnte trotz des Postmenopausealters von 7 Jahren (Tabelle 3, s. Anlage) ein hochprismatisches Epithel beobachtet werden, das dem Tubenepithel von geschlechtsreifen Frauen sehr ähnlich ist. Die histologische Diagnostik ergab bei dieser Patientin eine glandulär-zystische Hyperplasie des Korpusendometriums. Diese Hyperplasie wird durch eine langanhaltende Östrogenstimulation hervorgerufen (Dallenbach-Hellweg und Niehoff 1971). Die Östrogenwirkung verursacht eine Proliferation des Eileiterepithels. Dieses konnte in vielen Studien nachgewiesen werden (Dallenbach-Hellweg und Niehoff 1971, Huber und Besserer 1952, Noer 1961, Schultka 1981). Die Autoren erkannten aber, daß eine glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums nicht in jedem Falle mit einer Proliferation des Tubenepithels einhergehen muß. Die Proliferation der Lamina epithelialis bewirkt nicht nur eine größere Epithelhöhe, sondern auch eine Zunahme der Flimmerzellen. Die Möglichkeit einer Flimmerregeneration in der Postmenopause besteht nach Östrogenbehandlung (Dallenbach-Hellweg und Niehoff 1971). Als einer der ersten beschrieb Allen (1928 a, b) die Wiederherstellung von flimmerndem Epithel durch die Wirkung von Östrogenen. Atrophische und dezilierte Eileiter zeigten nach Ovariectomie und anschließender Östrogenbehandlung eine Reziliation und bewegliche Kinozilien. Ebenso konnte Brenner (1969) den Vorgang der Ziliation unter Östrogeneinfluß beobachten.

Auch das Tubenepithel der 43-jährigen Frau steht unter dem Einfluß von Östrogenen, da bis zum Operationstermin Non-Ovlon als Kontrazeptivum eingenommen wurde. Es handelt sich hierbei um ein Östrogenpräparat. Kugler et al. (1976, 1977) beschrieben Proliferationen des Tubenepithels während der Behandlung mit Östrogenen, vor allem in der ersten Zyklushälfte. Man kann also davon ausgehen, daß das mehrreihige, proliferierte und dynamische Epithel der Tube der 43-jährigen Frau aus der Applikation des Pillenpräparates resultiert.

Im Fall der 24-, 32-, 40- und 48-jährigen Frau kann eine Beeinflussung der Tubenepithelstruktur durch präoperative Einnahme eines Kontrazeptivums nicht ausgeschlossen werden. Fredricsson und Björkman (1973) untersuchten Tuben von Frauen, die Pillenpräparate eingenommen hatten. Die Autoren konnten kaum Veränderungen im ampullären Abschnitt feststellen. Dagegen waren die Abweichungen im Infundibulum der Tube stärker ausgeprägt. Sie manifestierten sich in morphologisch unterschiedlich aussehenden Formen von Flimmerzellen und degenerierten flimmerlosen Zellen. Beide Zelltypen wiesen pyknotische Kerne, vakuoliges Zytoplasma und Lipideinlagerungen auf. Die Veränderungen des Eiltereithels waren besonders bei Gestagen- und Kombinationspräparaten ausgeprägt. Die von Fredricsson und Björkman beschriebenen Zellbilder konnten in den vorliegenden Untersuchungen nicht gefunden werden.

Spornitz et al. (1977) beobachteten im Eileitereithel von Frauen, die mit Lynestrenol behandelt wurden, eine Abnahme der sekretorischen Aktivität sowie eine Zunahme der Flimmerzellen. Diese Ergebnisse konnten in dieser Studie ebenfalls nicht bestätigt werden.

Außerdem ist anzumerken, daß bei der 23-, 32-, 40- und 48-jährigen Frau die Pillenpräparate einen bzw. vier Monate vor der operativen Entnahme der Tuben abgesetzt wurden. Angaben über bleibende Veränderungen des Tubenepithels nach Absetzen eines Kontrazeptivums konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Allerdings soll der Abbau von Östrogenen (u. a. Ethinylöstradiol) in der Leber langsam verlaufen (Leidenberger 1998), so daß man die Einwirkung der Pillenpräparate auch noch einen Monat nach Beendigung der Einnahme vermuten könnte.

4.3 Ultrastruktur des Tubenepithels der Geschlechtsreife

Die Flimmerzellen der Eileiter aller Altersstufen weisen in bezug auf ihren Organellenbesatz Gemeinsamkeiten auf. Dasselbe gilt auch für die flimmerlosen Zellen.

Die Flimmerzellen besitzen supranukleär viele Mitochondrien (Björkman und Fredricsson 1962). Einige wenige Mitochondrien finden sich auch peri- und infranukleär. Hashimoto et al. (1962, 1964) beschreiben ein vermehrtes Auftreten von Mitochondrien in der präovulatorischen Phase. Es ist anzunehmen, daß die erhöhte Energieproduktion

durch viele Mitochondrien für den Flimmerschlag und damit für den Eitransport benötigt wird.

Das endoplasmatische Retikulum in den Flimmerzellen ist spärlicher entwickelt als in den flimmerlosen Zellen und besteht aus schmalen Zisternen oder aus Vakuolen. Dieses morphologische Merkmal wurde auch von Stankova et al. (1989) beobachtet. Die ungranulierte und granulierte Form können ineinander übergehen. Schultka und Čech (1992) beschreiben vor allem glattes endoplasmatisches Retikulum, welches in parallelen Membranen angeordnet ist.

Der Golgi-Apparat der Flimmerzellen der vorliegenden untersuchten Tuben ist nur mäßig ausgebildet. Diese Tatsache bestätigen auch Untersuchungen von Björkmann und Fredricsson (1961, 1962), Stankova et al. (1989), Stankova und Čech (1990) sowie Schultka und Čech (1992), während andere Autoren über einen ausgedehnten Golgi-Apparat (Hashimoto et al. 1961, 1964) berichten.

In den Flimmerzellen von Tuben aus allen Lebensabschnitten der Frau konnten elektronendichte runde oder ovale Granula gefunden werden. Die hellen Flimmerzellen enthielten den gleichen granulären Besatz.

Die meisten Autoren sind der Auffassung, daß Flimmerzellen keinen zyklischen Veränderungen unterliegen (Bacarat et al. 1991 a, b, Borell et al. 1956, 1957, 1959, Fadel et al. 1976, Fujii 1987, 1988, Snyder 1924). Nur einige Autoren beobachteten eine Vergrößerung der Flimmerzellen in der ersten Zyklushälfte (Clyman 1966 a, Oberti und Noriega 1971).

Im Gegensatz zu den Flimmerzellen machen die flimmerlosen Zellen einen auffälligen zyklischen Wandel durch. Befunde hierzu veröffentlichten Björkmann und Fredricsson (1962), Fredericks (1986), Hashimoto (1962, 1964), Patek et al. (1972 a, b). Während des Zyklus vollziehen sich in den Zellen des Epithels ultrastrukturelle Änderungen (Ferenczy und Guralnick 1979, Verma 1983, Wagner und Beller 1979). Die Autoren fanden eine Vergrößerung der Organellen während des Zyklus. Dieser Vorgang erreicht seinen Höhepunkt zum Zeitpunkt der Ovulation (Hashimoto 1962, 1964, Fujii 1988). Man kann davon ausgehen, daß während des ovariellen Zyklus die flimmerlosen Zellen stärker als die Flimmerzellen auf den Wechsel von Östrogenen und Progesteron reagieren. Die zyklische Größenzunahme der sekretorischen Zellen und ihres Organellenbesatzes und die damit verbundene Sekretproduktion dienen der Ernährung und in Verbindung mit dem Flimmerschlag der Kinozilien dem Transport des Eies.

In den Tuben des eigenen Untersuchungsgutes unterscheidet sich das endoplasmatische Retikulum der flimmerlosen Zellen deutlich vom endoplasmatischen Retikulum der Flimmerzellen. Es ist in den flimmerlosen Zellen wesentlich besser entwickelt und besteht aus dilatierten Zisternen und Vakuolen (Fujii 1988). Der größte Anteil dieses Zellorgans liegt supranukleär. In vielen flimmerlosen Zellen liegen dem endoplasmatischen Retikulum Mitochondrien an (Björkmann und Fredricsson 1962, Schultka und Čech 1992). Der Golgi-Apparat ist in den meisten flimmerlosen Zellen gut entwickelt. Es konnte eine erhebliche Anzahl supranukleär gelegener elektronendichter Granula gefunden werden. Sekretorisch inaktive Zellen sind nur mit sehr wenig Organellen ausgestattet. Das endoplasmatische Retikulum ist in diesen Zellen fast nie dilatiert, sondern besteht aus schmalen Zisternen. Diese Organellenarmut könnte man mit fehlender sekretorischer Leistung in Zusammenhang bringen. Stankova et al. (1989) und Stankova und Čech (1990) konnten diese Zellen in der Follikular- und Lutealphase beobachten und bezeichneten sie als „indifferente microvillous cells“.

Nach Angaben der Literatur unterliegen die Zellkerne der Flimmerzellen und flimmerlosen Zellen bis zum Eintritt der Menopause zyklischen Veränderungen. Besonders Verhage et al. (1979) befaßten sich mit den Veränderungen der Zellkernmorphologie während des menstruellen Zyklus. In der Follikelphase sind die Zellkerne groß, oval oder rund und meist von einer glatten Kernmembran bedeckt, während in der Lutealphase starke Einfaltungen der Oberfläche auftreten. Vergleiche mit der vorhandenen Literatur über das Endometrium (Verma 1983) zeigen, daß in dieser Struktur ebenfalls zyklische Veränderungen der Zellkerne der Epithelzellen stattfinden. In den Tuben der 24-, 32- und 37-jährigen Frau konnten bei proliferiertem Endometrium in den Zellen des Eileiterepithels Zellkerne mit einer glatten Oberfläche, d. h. ohne Einkerbungen beobachtet werden. Im Eileiterepithel der 40-jährigen Frau waren bei vorliegender Sekretionsphase des Korpusendometriums die Zellkerne an der Oberfläche eingekerbt. In diesen vier Fällen stimmen die eigenen Befunde mit den Beobachtungen von Verhage et al. (1979) überein.

Viele Autoren beschreiben die Zellkerne im Tubenepithel als oval oder rund (Björkmann und Fredricsson 1962, Fredericks 1986, Kugler et al. 1977, Martinek et al. 1967, Schultka und Čech 1992). Diese Untersuchungen zeigen eine Anpassung des Zellkernes an die Zellform. Die Beobachtung von Kugler et al. (1977) und Verhage et al. (1979), daß die Kerne in den flimmerlosen Zellen weiter apikal liegen als in den Flimmerzellen, konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden. Typisch für die Kerne aller

Altersstufen sind randständige Chromatinverdichtungen (Verhage et al. 1979, Schultka und Čech 1992).

4.4 Ultrastruktur des Tubenepithels der Prä- und Postmenopause

Form, Ultrastruktur sowie sekretorische Aktivität der einzelnen Zelltypen weisen auf den Vorgang einer dissoziierten epithelialen Gewebereaktion hin. Die involutive Rückbildung äußert sich vor allem in einer Abnahme der Zahl der Zellorganellen sowohl in den Flimmerzellen als auch in den flimmerlosen Zellen.

Bereits in der Prämenopause (Untergruppen 2 und 3 der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre) ist ein deutlicher Rückgang der Organellenausstattung zu verzeichnen. Eine weitere Reduktion der Organellen findet in der Postmenopause statt. Als besonders markantes Zeichen der auffälligen Veränderungen können die vakuolig aufgetriebenen Mitochondrien der mitochondrien-prominenten flimmernden Zellen in den postmenopausalen Tuben der 54- und 66-jährigen Frau gedeutet werden. Im Tubenepithel der 54-jährigen Frau wurde der Abbau dieser degenerativ veränderten Mitochondrien in großen Lysosomen beobachtet.

In der Postmenopause ist in den flimmerlosen Zellen das während des Reifealters so gut entwickelte endoplasmatische Retikulum stark reduziert. Meist liegt es in kleinen Vesikeln vor. Nur teilweise gibt es noch dilatierte Retikulum-Abschnitte. Ein Golgi-Apparat ist kaum zu beobachten. Granula sind häufig zu finden. Im Tubenepithel der Postmenopause ist ein Rückgang der sekretorischen Aktivität zu erkennen.

Mit Beginn der Prämenopause findet man vermehrt Lipidtropfen in flimmernden und flimmerlosen Zellen. Dies beobachteten auch Schultka und Čech (1992). Morii et al. (1993) gelang es, die Lipidtropfen in Zellen der Zona fasciculata der Nebenniere für die Elektronenmikroskopie besser darzustellen. Dazu wurden die Gewebestückchen nach Fixation mit Glutaraldehyd zusätzlich in einem Puffer mit 0,5%igem Imidazol und 0,5%igem Paraphenyldiamin behandelt. Nach dieser Art der Organaufbereitung konnten in den Ultradünnschnitten scharf begrenzte schwarz gefärbte Lipidtropfen beobachtet werden. In den Tuben der Postmenopause finden sich Lipidtropfen häufiger und sind wesentlich größer. In diesen Phasen sind Lipidtropfen als intrazelluläre Strukturen sehr dominant (Crow et al. 1994). Im Epithel der 48-jährigen Frau (Untergruppe 2 der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre) konnten Lipidtropfen in lysosomalen Strukturen beobachtet werden. Diese Aggregate waren in flimmerlosen Zellen lokalisiert.

Spornitz et al. (1977) fanden diese Zusammenlagerungen im Tubenepithel von Frauen, die mit Lynestrenol behandelt wurden. Inthraphuvasak et al. (1990) deuten den Rückgang von Golgi-Apparat und endoplasmatischem Retikulum sowie das Vorhandensein von lipidhaltigen Strukturen als Zeichen einer degenerativen Veränderung der Zellen.

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Wandlungen der Ultrastruktur der Zellen in der Postmenopause werden als Zeichen einer dissoziierten epithelialen Gewebereaktion gewertet. Diese drückt sich in Flimmerverlust, Ausbildung eines einschichtigen niedrigen Epithels und Rückgang der Sekretion aus. Die Befunde weisen auf eine deutliche Rückbildung der metabolischen Funktionen der Zellen hin. In den Tubae uterinae der Untergruppe 3 der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre und in der Untergruppe 1 der Alterstufe 54 bis 70 Jahre fällt auf, daß die Kernmembran der flimmerlosen Zellen invaginiert bzw. eingekerbt ist. Die Oberfläche der Zellkerne in den Flimmerzellen ist dagegen glatt. Diese ultrastrukturellen Merkmale könnten als Zeichen der biomorphotischen Wandlungen im Tubenepithel gedeutet werden. Zur Kernmorphologie in der Postmenopause konnten kaum Literaturangaben gefunden werden. Inthraphuvasak et al. (1990) beschrieben unregelmäßige Kernstrukturen mit vielen Mikro- und Makroinvaginationen, die in den Zellen zum Zeitpunkt der Menopause auftreten. Diese Erscheinung könnte durch den Abfall des Östrogenspiegels bedingt sein. Die unregelmäßig strukturierten Kerne sind in der Postmenopause nicht in allen Epithelabschnitten der Tube zu beobachten.

In der Tube der 58-jährigen Frau mit endometrialer glandulär-zystischen Hyperplasie ist nicht nur eine Proliferation des Epithels, sondern auch eine Zunahme der Zellorganellen zu beobachten. Ultrastrukturell gleicht das Tubenepithel dieses Eileiters mehr der Lamina epithelialis in der Geschlechtsreife als dem Eileiterepithel in der Postmenopause. Das Epithelbild ist sicherlich das Resultat von Östrogenwirkungen.

4.5 Tubenepithel und Endometriumbefund

Für die Analyse ist es wesentlich, ob die Untersuchungsergebnisse am Tubenepithel mit den histologischen Befunden des Endometriums korrelieren. Hierzu wurden anamnestisch gewonnene Angaben sowie der histologische Status herangezogen.

Zuerst soll auf die Frauen bis zur Menopause eingegangen werden. Auffällig ist, daß außer im Fall der 42-jährigen Frau Zyklusphase und histologischer Endometriumbefund divergieren (Tabelle 1 und 2, s. Anlage).

Es ist auch bekannt, daß bei Vorliegen eines Zervixkarzinoms, Endometriumkarzinoms oder eines Uterus myomatosus zusätzliche oder verstärkte Blutungen auftreten können. So löst ein Uterus myomatosus in der Regel eine Hypermenorrhoe aus (Knörr et al. 1989), und es liegt, wie bei der 43-jährigen Frau, ein unregelmäßiger Zyklusablauf vor. Bei den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist zu beachten, daß mehrfach auch die Diagnose „Uterus myomatosus“ gestellt wurde und daß Myome des Uterus unter Östrogendominanz wachsen. Es stellt sich die Frage, ob sich dies auch auf die Strukturen der Lamina epithelialis der Tube auswirkt. Indes konnte festgestellt werden, daß die Östrogendominanz, die die Bildung eines Myoms auslöst (Knörr et al. 1989, Martius et al. 1996), keine Proliferation des Tubenepithels oder des Korpusendometriums induzieren muß. Im Fall der 48- und 49-jährigen Frau wurde bei Vorliegen eines Uterus myomatosus ein flaches Endometrium gefunden. In der Altersgruppe 42 bis 51 Jahre liegt in der Untergruppe 3 bei allen drei Frauen als klinische Diagnose ein Myom des Uterus vor. Das Tubenepithel zeigt deutliche Zeichen der Rückbildung, d.h. eine Dominanz der inaktiven flimmerlosen Zellen, flache Zelloberflächen und eine Abnahme der Oberflächenaktivität.

Bei Stromahyperplasien der Ovarien und Adenokarzinomen des Endometriums bildet sich oftmals ein proliferiertes Epithel aus (Dallenbach-Hellweg und Niehoff 1971, Dallenbach-Hellweg und Rom 1971). Man vermutet, daß die Entstehung von Karzinomen des Korpusendometriums auf die Wirkung von Östrogenen zurückzuführen ist. Diese Hormone sollen dann eine Proliferation des Tubenepithels bewirken.

Bei der 66- und 70-jährigen Frau konnte ein Endometriumkarzinom diagnostiziert werden. In keinem dieser Fälle lag eine Proliferation des Eileiterepithels vor. Man kann davon ausgehen, daß ein Endometriumkarzinom nicht in jedem Falle eine Proliferation der Lamina epithelialis der Tube auslöst. Es wird deutlich, daß das Eileiterepithel sich morphologisch nicht in gleicher Weise wie das Endometrium verhält. Das Tubenepithel der 37-, 43-, 49- und der 48-jährigen Frau (Untergruppe 1) setzt sich aus hochprismatischen Zellen zusammen. Die histologischen Untersuchungen des Endometriums ergaben aber in allen fünf Fällen ein flaches bzw. atrophisches Endometrium. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die Hormone nicht auf alle Erfolgsorgane die gleiche Wirkung ausüben. Kyank et al. (1971) führte in seinen Studien aus, daß keine enge Beziehung zwischen Höhe des Östrogenspiegels und der Wirkung am Erfolgsorgan bestehen muß. Zum Zeitpunkt der Postmenopause korreliert das morphologische Verhalten des Tubenepithels mit dem des Endometriums. Eileiterepithel

und Korpusendometrium des Uterus sind bei den Frauen der Postmenopause, außer im Fall der 58-jährigen Frau, flach und atrophisch. In dieser Altersgruppe wirkt die Umstellung des Hormonsystems auf Uterus und Tube gleichmäßig.

4.6 Lymphozyten

Außer den flimmernden und flimmerlosen Zellen konnten im Tubenepithel Lymphozyten beobachtet werden. Diese wurden zu Beginn ihrer Entdeckung im Eileiter morphologisch und funktionell völlig anders interpretiert. Der Zelltyp wurde auf Grund seiner basalen Lokalisation als Basalzellen (Carmichael und Jeaffreson 1939, Rasweiler 1972), Reservezellen (Howard und Erickson 1951, Laguens et al. 1967), indifferente Zellen (Pauerstein und Woodruff 1966, 1967) oder „clear cells“ (Davies und Woolf 1963) bezeichnet. Pauerstein und Woodruff (1966, 1967) glaubten, daß diese indifferenten Zellen eine Quelle für neue Zellen sind. Andere Autoren maßen ihnen eine andere Bedeutung bei. So beschrieb Nellor (1965) diese Zellen bei graviden Goldhamstern und nach Östrogen- und Progesteronbehandlung. Der Autor bezeichnete sie als atypische Lymphozyten oder Lymphoblasten, die in das Tubenepithel einwandern. Rasweiler (1972) hingegen bezeichnete die Zellen im Tubenepithel der Fledermaus als Mastzellen. Weitere Autoren beobachteten ebenfalls kleine runde Zellen mit einem runden oder elongierten Kern und Pseudopodien im Eileiterepithel von Tieren (Hadek 1955, McDaniel et al. 1968). Meist handelte es sich hierbei um lichtmikroskopische Arbeiten. Odor (1974) untersuchte die Eileiter von Neuseelandratten elektronenmikroskopisch. Auch er beobachtete kleine ovale Zellen im basalen Teil der Epithelschicht mit kleinen Kernen, die große Mengen an Heterochromatin enthalten. Die Zellen besitzen nur in geringem Maße Zellorganellen, aber Pseudopodien. Anhand dieser ultrastrukturellen Merkmale identifizierte Odor (1974) diese Zellen als Lymphozyten. In den Untersuchungen von Peters (1986) und Crow et al. (1994) wurden Zellen mit den gleichen morphologischen Merkmalen im Tubenepithel und im Cervixepithel gefunden und als Lymphozyten erkannt. Givan et al. (1997) konnten im gesamten Reproduktionstrakt der Frau Leukozyten beobachten. Von den Leukozyten waren in ihren Untersuchungen die Lymphozyten mit 30 - 60 % am häufigsten vertreten. In neuesten Untersuchungen von Abughrien et al. (2000) konnten im Tubenepithel von Rindern ebenfalls Lymphozyten entdeckt werden. Diese zeichnen sich durch wenige Zellorganellen im Zytoplasma und einen großen Anteil kondensierten Heterochromatins im Zellkern aus. In den vorliegenden Untersuchungen wurde als weiteres Indiz dafür, daß

es sich bei diesen Zellen um in das Epithel gewanderte Lymphozyten handelt, ein Fehlen der Zellkontakte festgestellt.

4.7 Zusammenfassende Charakterisierung der Biomorphose des menschlichen Eileiterepithels

Die von Schultka (1981 a, b, c) sowie von Schultka und Čech (1992) gewonnenen Untersuchungsergebnisse zur Biomorphose des Eileiters lassen sich mit Hilfe der Elektronenmikroskopie bestätigen und ergänzen.

Erste Hinweise auf eine dissoziierte epitheliale Gewebereaktion bestehen am Ende des 4. bzw. während des 5. Lebensjahrzehnts. In der Prämenopause setzt bereits der Vorgang einer funktionellen und strukturellen Entdifferenzierung ein, der unterschiedlich schnell verläuft. Rückbildungserscheinungen sind somit schon vor der letzten funktionellen Regelblutung zu beobachten und setzen nicht erst abrupt nach der Menopause ein. Das Eileiterepithel ist in den Tuben kurz nach der Menopause (Untergruppe 1 der Altersstufe 54 bis 70 Jahre) noch nicht atrophisch. Dieser Zustand läßt sich erst in den Tuben in der fortgeschrittenen Postmenopause beobachten, wobei vor allem der Isthmus betroffen ist. Morphologische Wandlungen im Sinne einer dissoziierten epithelialen Gewebereaktion stellen den anzahlmäßigen Rückgang von Flimmerzellen, den Übergang von der hochprismatischen Zellform in die niedrig prismatische bzw. kubische Zellform und die Abnahme der sekretorischen Leistungen dar. Die dissoziierte epitheliale Gewebereaktion setzt sich bis in die Postmenopause fort. Der Isthmus wird stärker von der Atrophie erfaßt als die Pars ampullaris.

Ultrastrukturell ist die dissoziierte epitheliale Gewebereaktion durch die Abnahme des Besatzes an Zellorganellen und das vermehrte Auftreten von Speichergranula charakterisiert. Flimmernde mitochondrien-prominente Zellen einiger Tuben der Postmenopause enthalten zum Teil auffällig viele degenerativ veränderte Mitochondrien. Die biomorphotischen Wandlungen der Eileiterschleimhaut verlaufen in Abhängigkeit von den Altersveränderungen des Endokriniums. In der Postmenopause führt die Biomorphose letztlich zu einer atrophischen Lamina epithelialis der Tuben. Das Ergebnis des Alterungsprozesses der Eileiterschleimhaut in der Postmenopause ist gekennzeichnet durch eine strukturelle Entdifferenzierung und die Abnahme der sekretorischen Aktivität.

Im Fall der 58-jährigen Frau kommt es allerdings unter dem Einfluß von Östrogenen sowohl zu einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Korpusendometriums als auch zu einem proliferierten Tubenepithel.

5 Zusammenfassung

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß das Tubenepithel in Prä- und Postmenopause Altersveränderungen unterliegt. Der Vorgang des biomorphotischen Wandels setzt nicht, wie nach Ansicht einiger Autoren, erst einige Jahre nach der Menopause, sondern bereits vorher ein. Beginn und Verlauf sind individuell verschieden. In diesen Untersuchungen zeigten alle Tuben aus dem 5. Lebensjahrzehnt gegenüber Tuben von jüngeren Frauen morphologische Unterschiede. Die zu Beginn der Prämenopause einsetzenden Veränderungen des Epithels werden als dissoziierte epitheliale Gewebereaktion bezeichnet. Nach Eintritt der Menopause nimmt diese Reaktion bis in die Postmenopause verstärkt ihren Fortgang. Es dürfte ein Zusammenhang mit Hormonproduktion und -ausschüttung bestehen. Auch Endometrium und Ovarien reagieren in der Postmenopause in der Regel mit einer Atrophie. Weiterer Ausdruck für eine dissoziierte epitheliale Gewebereaktion sind Veränderungen der Zellform der Flimmerzellen und der flimmerlosen Zellen sowie ein Rückgang der sekretorischen Funktion. Ultrastrukturell kommt es zur Abnahme der Zellorganellen. Der Kinozilien- und Mikrovillibesatz wird immer spärlicher. Ein weiteres Zeichen der Degeneration ist das Auftreten großer Lipidtropfen in den Zellen. Die involutiven Vorgänge finden in der späten Postmenopause bzw. im Senium ihren Höhepunkt. Es resultiert ein atrophisches, funktionsloses Epithel.

6 Literatur

1. Abughrien BM, Dorea MA, McGeady TA, Fitzpatrick E: Intraepithelial leucocytes in the bovine uterine tube. *Cell Tiss Org* 166 (2000) 20-30
2. Afzelius BA, Camner P, Mossberg B: On the function of cilia in the female reproductive tract. *Fertil Steril* 29 (1978) 72-74
3. Allen E: Reactions of immature monkey (*Macacus rhesus*) to injections of ovarian hormone. *J Morphol* 46 (1928 a) 479-520
4. Allen E: Further experiments with an ovarian hormone in the ovariectomized adult monkey, *Macacus rhesus*, especially the degenerative phase of the experimental menstrual cycle. *Am J Anat* 42 (1928 b) 467-487
5. Amso NN, Crow J, Lewin J, Shaw RW: A comparative morphological and ultrastructural study of endometrial gland and Fallopian tube epithelia at different stages of the menstrual cycle and the menopause. *Hum Reprod* 9 (1994) 2234-2241
6. Andrews MC: Epithelial changes in the puerperal fallopian tube. *Amer J Obstet Gynecol* 62 (1951) 28-37
7. Baltzer J, Mickan H: *Gynäkologie*. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 1985. S. 256-266
8. Baracat EC, Simoes MJ, Mora OA, de Lima GR, de Lima-Filho OA, Kulay Junior L: Aspectos ultra-estruturais do epitelio da tuba uterina humana durante o ciclo menstrual. *Rev-Paul-Med.* 109 (6) (1991 a) 252-258
9. Baracat EC, Simoes MJ, Novo NF, Juliano Y, de Lima GR, de Lima Filho OA, Kulay Junior L: Aspectos morfologicos e morfometricos do epitelio da tuba uterina durante o ciclo menstrual. *Rev-Paul-Med.* 109 (5) (1991 b) 204-212
10. Bayard F, Damilano S, Robel P, Baulieu EE: Cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 46 (1978) 635-648
11. Beier HM: Oviductal and uterine fluids. *J Reprod Fert* 37 (1974) 221-237
12. Bertolini R: Das Altern der Keimdrüsen. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1972. S. 543-581

13. Björkman N, Fredricsson B: The bovine oviduct epithelium and its secretory process as studied with the electron microscope and histochemical test. *Z Zellforsch* 55 (1961) 500-513
14. Björkman HM, Fredricsson B: Ultrastructural features of the human oviduct epithelium. *Int J Fert* 7 (1962) 259-266
15. Blandau RJ, Boling JL, Halbert S, Verdugo P: Methods for studying oviductal physiology. *Gynecol Invest* 6 (1975) 123-145
16. Borell V, Nilsson O, Wersäll J, Westman A: Electron microscopy studies on the epithelium of the rabbit fallopian tube under different hormonal influences. *Acta Obstet Gynec Scand* 35 (1956) 35-41
17. Borell V, Nilsson O, Westman A: Ciliary activity in the rabbit fallopian tube during oestrus and after copulation. *Acta Obstet Gynec Scand* 36 (1957) 22-29
18. Brenner RM: Renewal of oviduct cilia during the menstrual cycle of the rhesus monkey. *Fertil Steril* 20 (1969) 599-611
19. Brenner RM, Anderson RGW: Endocrine control of ciliogenesis in the primate oviduct. *Handbook of Physiology - Endocrinology, Part 2* (1975) 123-139
20. Brizzi E, Inigulla M: Osservazioni sull'ultrastruttura della mucosa tubarica umana durante la menopausa. *Boll Soc ital Biol Sperim* 44 (1968) 241-242
21. Caffier P: Studien zum Eitransport beim Menschen. 1. Der Eiabnahmemechanismus. *Zbl Gynäkol* 60 (1936) 1873-1882
22. Carmichael R, Jeaffreson BL: Basal cells in the epithelium of the human cervical canal. *J Path Bacteriol* 49 (1939) 63
23. Chatkoff ML: A biophysicist's view of ovum transport. *Gynecol Invest* 6 (1975) 105-122
24. Clyman MJ: Electron microscopy of the human fallopian tube. *Fertil Steril* 17 (1966 a) 281-301
25. Clyman MJ: A new approach to the study of tubal physiology in situ. *Pacif Med Surg* 74 (1966 b) 119-122
26. Crow J, Amso NN, Lewin J, Shaw SW: Morphology and ultrastructure of fallopian tube epithelium at different stages of the menstrual cycle and menopause. *Human Reprod* 9 (12) (1994) 2224-2233

27. Crytoph FN, Dennis KJ: The cellular composition of the human oviduct epithelium. *Br J Obstet Gynec* 34 (1977) 219-220
28. Dallenbach-Hellweg G, Niehoff B: Das Tubenepithel in Korrelation zu histologischen Befunden an Endometrium und Ovar. *Virchows Arch A Pathol Anat* 354 (1971) 66-79
29. Dallenbach-Hellweg G, Rom W: Über proliferative Veränderungen des Tubenepithels beim Endometrium-Carzinom (sogenannte atypische Hyperplasie). *Arch Gynäk* 209 (1971) 396-410
30. Davies J, Woolf RB: Histology and fine structure of the adult human cervix uteri. *Clin Obstet Gynecol* 6 (1963) 265
31. Dedes M, Krauer F: Cyclusabhängige Veränderungen in der Zellteilungshäufigkeit im menschlichen Eileiterepithel. *Arch Gynäk* 216 (1974) 133-144
32. Döring GK: Über die relative Häufigkeit des anovulatorischen Cyclus im Leben der Frau. *Arch Gynäk* 199 (1963) 115-123
33. Donnez J, Casanas-Roux F, Caprasse J, Ferin J, Thomas K: Cyclic changes in ciliation, cell height, and mitotic activity in human tubal epithelium during reproductive life. *Fertil Steril* 43 (1985) 554-559
34. Doyle LL, Lippes J, Winters HS, Margolis AJ: Human ova in the fallopian tube. *Amer J Obstet Gynecol* 95 (1966) 115-117
35. Dudenhausen JW, Schneider HPG: *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1994. S. 25-34
36. Duenbostel K: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen vom weiblichen Genitaltrakt des Schweines im Östrus und Interöstrus. Georg-August-Universität Göttingen, Med. Fak., Diss (1984)
37. Edwards RG, Morcos S, Macnamee M, Balmaceda JP, Walters DE, Asch R: High fecundity of amenorrhoeic woman in embryo-transfer programmes. *Lancet* 338 (1991) 292-294
38. Eickstedt KW: Endokrinologie. In: Oswald WD, Hermann WM, Kanowski S, Lehr OM, Thomae H (Hrsg): *Gerontologie*. Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 1984. S. 125-128

39. Fadel HE, Berns D, Zaneveld LJD, Wilbanks GD, Brueschke E: The human uterotubal junction: a scanning electron microscope study during different phases of the menstrual cycle. *Fertil Steril* 27 (1976) 1176-1185
40. Fallopius G: *Observationis Anatomicae*. Venice 1561. Zit Inthraphuvasak et al. (1990)
41. Ferenczy A: Scanning electron microscopy of the female genital tract. *Joel News* 11 (1973) 33-47
42. Ferenczy A: Scanning electron microscopy of the human female genital tract. *NY J Med* 74 (1974 a) 794-816
43. Ferenczy A: Female reproductive system. Dynamics of scan and transmission electron microscopy. John Wiley and Sons Corp., New York, London, Sydney, (usw.) 1974 b
44. Ferenczy A, Bergeron C: Histology of the human endometrium: from birth to senescence. *Ann NY Acad Sci* 622 (1991) 6-27
45. Ferenczy A, Guralnick MS: The histology and proliferation kinetics of menstrual endometrium. *Amer J Obstret Gynecol* (1979) 177- 185
46. Ferenczy A, Richart RM, Agate JFJ, Purkerson ML, Dempsey EW: Scanning electron microscopy of the human fallopian tube. *Science* 175 (1971) 783-784
47. Fesus L, Davies PJA, Piacentini M: Apoptosis: molecular mechanisms in programmed cell death. *Europ J Cell Biol* 56 (1991) 170-177
48. Fischer R: Über den histochemischen Nachweis oxydativer Enzyme in Onkozyten verschiedener Organe. *Virchows Arch Pathol Anat* 334 (1961) 445-452
49. Flerko B: Die Epithelien des Eileiters und ihre hormonalen Reaktionen. *Z mikrosk-anat Forsch* 61 (1955) 99-118
50. Flickinger GL, Muechler EK, Mikhail G: Estradiol receptor in the human fallopian tube. *Fertil Steril* 25 (1974) 900-903
51. Fredericks CM: Morphological And Functional Aspects Of The Oviductal Epithelium. In: Siegler AM (Hrsg.): *The Fallopian Tube*. Futura Publishing Company. Inc., New York, 1986. S. 67-80
52. Fredricsson B: Studies of the morphology and histochemistry of the fallopian tube epithelium. *Acta Anat (Basel)* 37 (1959 a) 1

53. Fredricsson B. Histochemical observation on the epithelium of human fallopian tubes. *Acta Obstet Gynec Scand* 38 (1959 b) 109-134
54. Fredricsson B, Björkman N: Morphologic alterations in the human oviduct epithelium induced by contraceptive steroids. *Fert Steril* 24 (1973) 19-30
55. Frommel R: Beitrag zur Histologie der Eileiter. *Verh dtsch Ges Gynäkol* 1 (1886 a) 95-102
56. Frommel R: Beitrag zur Histologie der Eileiter. *Münch Med Wschr* 33 (1886 b) 969-974
57. Fujii T: Morphological study of the cyclic changes in the human oviduct epithelium: 1. Light microscopic, quantitative and qualitative investigation of the changes in the oviductal epithelium. *Med J Hiroshima Univ* 33 (6) (1986) 1031-1046
58. Fujii T: Morphological study of the cyclic changes in the human oviduct epithelium: 2. Investigation of the surface fine structure by scanning electron microscopy. *Med J Hiroshima Univ* 35 (6) (1987) 1403-1416
59. Fujii T.: Morphological study of the cyclic changes in the human oviduct epithelium: 3. Investigation of the fine structure by transmission electron microscopy. *Med J Hiroshima Univ* 36 (3) (1988) 311—324
60. Gaddum-Rosse P, Rumery RE, Blandau RJ, Thiersch JB: Studies on the mucosa of postmenopausal oviducts: surface appearance, ciliary activity and the effect of estrogen treatment. *Fertil Steril* 26 (1975) 951-969
61. Giannopoulos G, Tulchinsky D: Cytoplasmic and nuclear progestin receptors in human myometrium during the menstrual cycle and in pregnancy in term. *J Clin Endocrinol and Metab* 49 (1979) 100-106
62. Givan AL, White HD, Stern JE, Colby E, Gosselin EJ, Guyre PM, Wira CR: Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix and vagina. *Amer J Reprod Immunol* 38 (1997) 350-359
63. Grusdew W: Zur Histologie der Fallopia'schen Tuben. *Zbl Gynäkol* 21 (1897) 257-264
64. Hadek R: The secretory process in the sheep's oviduct. *Anat Rec* 121 (1955) 187-205

65. Hafez ESE: Scanning Electron Microscopic Atlas of Mammalian Reproduction. Springer, New York, 1975 a
66. Hafez ESE: Scanning electron microscopy of human reproductive physiology. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 40 (suppl) (1975 b)
67. Hagiwara H, Ohwada N, Fujimoto T: Intracytoplasmic lumina in human oviduct epithelium. *Ultrastruct Pathol* 21 (1997) 163-172
68. Hagiwara H, Shibasaki S, Ohwada N: Ultrastructural study of the ciliated cyst in the human uterine tube epithelium. *Acta Anat* 139 (1990) 272-277
69. Hagiwara H, Shibasaki S, Ohwada N: Ciliogenesis in the human oviduct epithelium during the normal menstrual cycle. *J Electron Microsc* 41 (1992) 321-329
70. Hamperl H: Über Vorkommen von Onkozyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten. *Virchows Arch Pathol Anat* 289 (1937) 327-375
71. Hashimoto M, Shimoyama T, Kosaka M, Komori A, Hirasawa T, Yokoyama Y, Akashi K: Electron microscopic studies on the epithelial cells of the human fallopian tube. (Report 1) *J Jap Obstet Gyn. Soc* 9 (1962) 200-209
72. Hashimoto M, Shimoyama T, Kosaka M, Komori A, Hirasawa T, Yokoyama Y, Kawase N, Nakamura N: Electron microscopic studies in the epithelium of the human fallopian tube. (Report 2) *J Jap Obstet Gyn Soc* 11 (1964) 92-100
73. Holzbach E: Vergleichende anatomische Untersuchungen über die Tubenbrunst und die Tubenmenstruation. *Z.Geburtsh Gynäk* 61 (1908) 565-576
74. Howard L, Erickson CC: A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma. *Cancer* 4 (1951) 1210-1217
75. Huber H, Besserer G: Über den zytologischen Nachweis östrogenener Funktion bei alten Frauen mit gut- und bösartigen Proliferationen am Genitalsystem. *Geburtsh Frauenheilk* 12 (1952) 708-723
76. Illingworth DV, Wood GP, Flickinger GL, Mikhail M: Progesterone receptor of the human myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 40 (1975) 1001-1008
77. Intraphuvasak J, Pellicer A, Bonilla-Musoles F, Friedberg V: Mikrochirurgie des Eileiters. Schattauer, Stuttgart, New York (1990)
78. Jansen RPS, Bajpai VK. Oviductal acid mucus glycoproteins in the estrous rabbit: An ultrastructural and histochemical study. *Biol Reprod* 26 (1982) 155-168
79. Jirsova Z: Formation of cilia in tubal epithelium. *Folia morphol* 20 (1972) 70-72

80. Kaiser R, Pfleiderer A: Lehrbuch der Gynäkologie. 16 Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1989. S. 133-136
81. Keller PJ: Das Ovar. In: Labhardt A (Hrsg): Klinik der inneren Sekretion. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1978
82. Knörr K, Knörr-Gärtner H, Beller FK, Lauritzen C: Geburtshilfe und Gynäkologie 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1989. S.52-61
83. Kugler P: Über eine spezialisierte Zellform im menschlichen Eileiterepithel. Verh Anat Ges 73 (1979) 473-480
84. Kugler P: Zur Histochemie der Flimmerzellen der menschlichen Endosalpinx. Histochem 73 (1981) 137-150
85. Kugler P, Wrobel KH: Studies on the optimisation and standardisation of the light microscopical succinate dehydrogenase histochemistry. Histochem 57 (1978 a) 47-60
86. Kugler P, Wrobel KH: Meldoa Blue: a new electron carrier for the histochemical demonstration of dehydrogenases (SDH, LDH, G-6-PDH). Histochem 59 (1978 b) 97-109
87. Kugler P, Wrobel KH, Wallner HJ, Heinzmann U: Histochemische und histologische Untersuchungen am menschlichen Eileiter unter verschiedenen hormonellen Einflüssen. Arch Gynäk 221 (1976) 345-366
88. Kugler P, Wrobel KH, Wallner HJ, Heinzmann U: Histochemische und histologische Untersuchungen am menschlichen Eileiter unter verschiedenen hormonellen Einflüssen. Arch Gynäk 222 (1977) 197-211
89. Kyank H, Dässler CG, Göretzlehner G, Herre HD: Neue Gesichtspunkte zum Klimakterium der Frau. Z Alternsforsch 23 (4) (1971) 311-321
90. Laguens RP, LagruttamJ, Koch OR: Fine structure of human endocervical epithelium. Amer J Obstet Gynecol 98 (1967) 773
91. Leidenberger FA: Klinische Endokrinologie für Frauenärzte Springer,. Berlin, 1998
92. Lippes J, Enders RG, Pragay DA, Bartholomew W: The collection and analysis of human fallopian tubal fluid. Contraception 5 (1972) 85-103
93. Luban S: Über eigentümliche Vorgänge in den Flimmerzellen des menschlichen Uteruskörpers. Anat Hefte 56 (1918) 271-303

94. Ludwig H, Metzger H: The Human Female Reproductive Tract. Springer, Berlin, 1976
95. Ludwig H, Wolf H, Metzger H. Zur Ultrastruktur der Tubeninnenfläche im Rasterelektronenmikroskop. Arch Gynäk 212 (1972) 380-396
96. Martinek J, Kraus R, Jirsova Z: Cytology of tubal epithelium. Folia morphol 15 (1967) 241-249
97. Martius G, Brechwoldt M, Pfeleiderer A: Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996. S. 13-22
98. Masters WH: The Female Reproductive System. In: Lansing AJ: Cowdry's Problems of Ageing. 3d Ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1952
99. Mc Daniel JW, Scalzi H, Black DL: Influence of ovarian hormones on histology and biochemistry of the bovine oviduct. J Dairy Sci 51 (1968) 754
100. Menezo Y, Guerin P: The mammalian oviduct: biochemistry and physiology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 73 (1997) 99-104
101. Mestwerdt W, Müller O: Struktur und Funktion steroidaktiver Zellen im Postmenopauseovar (elektronenmikroskopische und histochemische Befunde). Acta histochem Suppl 14 (1975) 225-270
102. v. Mihalik P: Die Bildung des Flimmerapparates im Eileiterepithel des Menschen. Z mikrosk anat Forsch 36 (1934) 459-463
103. v. Mihalik P: Nachtrag zur Arbeit: Über die Bildung des Flimmerapparates im Eileiterepithel. Anat Anz 81(1935/1936) 60-61
104. Moreaux R: Recherches sur la morphologie et la fonction glandulaire de l'épithelium de la trompe utérine chez les mammifères. Arch Anat microsc Morphol exper 14 (1913) 515-576
105. Morii S, Shikata N, Nakao I: Ultracytochemistry of cytoplasmic lipid droplets. Acta Histochem Cytochem 26 (1993) 251-259
106. Mulholland J, Jones CJP: Characteristics of uterine aging. Microsc Res Techn 25 (1993) 148-168
107. Nellor JE: The leukocyte-like cells of the oviducts during the normal estrous cycle and their modification by progestin and estrogen treatment. Anat Rec 151 (1965) 171-182

108. Niendorf RR: Sogenannte Hiluszellen im senilen Ovar. Arch Gynäk 182 (1952) 351-358
109. Noer T: The histology of the senile endometrium. Acta Pathol Microbiol Scan 51 (1961) 193-205
110. Novak E, Everett HS: Cyclical and other variations in the tubal epithelium. Amer J Obstet Gynecol 16 (1928) 499-530
111. Oberti C, Noriega C: Ciliogenesis in the epithelial cells of the human oviduct during preovulatory phase. Excerpta Medica Int Congr Ser (Amsterdam) 234 (1971) 114
112. Odor DL: The question of „basal“ cells in oviductal and endocervical epithelium. Fertil Steril 25 (12) (1974) 1047-1062
113. Orthner H: Anatomie und Physiologie der Steuerungsorgane der Sexualität. In: Giese H (Hrsg.): Die Sexualität des Menschen. Handbuch der medizinischen Sexualforschung.. F. Enke, Stuttgart, 1971. S. 37-40
114. Overbeck L: Die Ultrastruktur des Tubenepithels im menstruellen Zyklus bei der Frau. Arch Gynäk 207 (1969 a) 165-169
115. Overbeck L: Die Feinstruktur des Tubenepithels im menstruellen Zyklus. Z Geburth Gynäk 171 (1969 b) 241-260
116. Pakzad JM: Rasterelektronenmikroskopische und hormonale Untersuchungen über den Transport der Spermien im weiblichen Genitaltrakt des Kaninchens. Georg-August-Universität, Göttingen, Med. Fak., Diss (1979)
117. Patek E: The epithelium of the human fallopian tube. A surface ultrastructural and cytochemical study. Acta Obstet Gynec Scand 31 (suppl) (1974) 1-28
118. Patek E, Nilsson L, Johannisson E: Scanning electron microscopy study of the human fallopian tube. Report 1. The proliferative and secretory stages. Fertil Steril 23 (1972 a) 459-465
119. Patek E, Nilsson L, Johannisson E : Scanning electron microscopy study of the human fallopian tube. Report 2. Fetal life, reproductive life and postmenopause. Fertil Steril 23 (1972 b) 719-733
120. Pauerstein CL, Woodruff JD: Cellular patterns in proliferative and anaplastic disease of the fallopian tube. Amer J Obstet Gynecol 96 (1966) 486-492

121. Pauerstein CL, Woodruff JD: The role of the „indifferent“ cell of the tubal epithelium. *Amer J Obstet Gynecol* 98 (1967) 121-125
122. Peters WM: Nature of basal and reserve cells in oviductal and cervical epithelium in man. *J Clinic Pathol* 39 (1986) 306-312
123. Philipp E: Über die Transformation sekretorischer Zylinderzellen zu Flimmerzellen im Epithel der menschlichen Cervix uteri. *Zbl Gynäk* 98 (1976) 129-144
124. Pollow K, Intraphuvasak J, Grill HJ, Manz B: Estradiol and progesterone binding components in the cytosol of normal human fallopian tubes. *J Steroid Biochem* 16 (1982) 429-435
125. Pollow K, Intraphuvasak J, Manz B: A comparison of cytoplasmic and nuclear estradiol and progesterone receptors in human fallopian tube and endometrial tissue. *Fertil Steril* 36 (1981) 615-622
126. Popoff D: Zur Morphologie und Histologie der Tuben und des Parovariums beim Menschen während des intra- und extrauterinen Lebens bis zur Pubertät. *Arch Gynäk* 44 (1893) 275-303
127. Rasweiler JJ: The basal or indifferent cell and the ciliary vacuole in the oviductal epithelium of the long-tongued bat, *Glossophaga saricina*. *J Reprod Fert* 30 (1972) 191
128. Robertson DM, Landgren BM, Guerro R: Oestradiol receptor levels in the human fallopian tube during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol* 80 (1975) 705-718
129. Römer Th, Straube W: Gynäkologie und Geburtshilfe. *Pschyrembel Wörterbuch*. 2. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1999. S. 175-219
130. Ross GT, Vande Wiele RL: The ovaries. In: Williams TH: *Textbook of endocrinology*. 5. Aufl. Philadelphia, London, Toronto, Saunders 1974 368-422
131. Rother P: Zur Zytologie und Zytochemie der Onkozyten. *Z mikrosk-anat Forsch* 71 (1964) 207-228
132. Sajonski A, Smollich A: *Mikroskopische Anatomie*. Hirzel-Verlag Leipzig 1975
133. Schaffer J: Über Bau und Funktion des Eileiterepithels beim Menschen und bei Säugetieren. *M Schr Geburtsh Gynäkol* 28 (1908) 526-542,
134. Schiebler TH, Schmidt W: *Anatomie*. 5. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg, 1991
135. Schlemminger W: Über die Helle Zelle in der Tube. Universität Freiburg (i. Br.), Med. Fak., Diss. (1942)

136. Schmidt-Gollwitzer M, Genz M, Schmidt-Gollwitzer, Pollow B, Pollow K: Correlation between oestradiol and progesterone receptor levels, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity and endometrial tissue levels of oestradiol, oestrogen and progesterone in woman. In: Endometrial cancer. Brush MG, King RJB, Taylor RW (Hrsg.): London, Bailliere Tindal, 1978. S. 227-241, Zit Intraphuvasak (1990)
137. Schmidt-Matthiesen H, Hepp H: Gynäkologie und Geburtshilfe. 9. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1998. S. 79-84
138. Schnaper E: Über die Altersveränderungen der Fallopischen Tuben. Zbl Gynäkol 44 (1898) 1201-1204
139. Schultka R: Der Sekretionszyklus der Flimmerzellen der menschlichen Tuba uterina auf Grund cytologischer und cytopochemischer Untersuchungen. Acta histochem 15 (1963) 285-315
140. Schultka R: Untersuchungen zur Biomorphose der menschlichen Eileiterschleimhaut; ein Beitrag zum Problem von Morphologie und Altern der Tuba uterina 1. Einleitung, Literatur, erste Ergebnisse. Gegenbaurs morphol Jahrb 127 (1981 a) 210-245
141. Schultka R: Untersuchungen zur Biomorphose der menschlichen Eileiterschleimhaut; ein Beitrag zum Problem von Morphologie und Altern der Tuba uterina 2. Histochemische Befunde. Gegenbaurs morphol Jahrb 127 (1981 b) 391-415
142. Schultka R: Untersuchungen zur Biomorphose der menschlichen Eileiterschleimhaut; ein Beitrag zum Problem von Morphologie und Altern der Tuba uterina 3. Quantitativ-morphologische Befunde, Diskussion, Schriftum. Gegenbaurs morphol Jahrb 127 (1981 c) 503-543
143. Schultka R, Blume R: Quantitativ-morphologische Untersuchungen zur Veränderlichkeit der Epithelhöhe der menschlichen Eileiterschleimhaut. Gegenbaurs morphol Jahrb 124 (1978) 420-433
144. Schultka R, Čech S: Über das Zellbild des Eileiterepithels im Praemenopause-Alter der Frau. Zool Jb Anat 122 (1992) 427-448
145. Schultka R, Scharf JH: Sekretionszyklus der Tubenepithelzellen in Abhängigkeit vom ovariellen Zyklus. Zbl Gynäkol 45 (1963) 1601-160

146. Seki K, Rawson J, Eddy CA, Smith NK, Pauerstein CJ: Deciliation in the puerperal fallopian tube. *Fertil Steril* 29 (1978) 75-83
147. Sheridan PJ, Sar N, Stumpf WE: Cellular and subcellular localization of ^3H oestradiol in the oviduct and uterus of the neonatal rat. *Acta Endocr* 76 (1974) 570-575
148. Snyder FF: Changes in the human oviduct during the menstrual cycle and pregnancy. *Bull Johns Hopkins Hosp* 35 (1924) 141-146
149. Spornitz UM, Kurt SL, Mall-Haefali M: Morphologic alterations in the epithelium of the human oviduct induced by low dosis gestagen. *Arch Gynäk* 223 (1977) 269-281
150. Stankova J, Čech SJ: Ultrastructural characteristics of oviductal epithelium in the luteal phase in woman of fertile age. *Scripta medica* 63 (1990) 351-362
151. Stankova J, Čech SJ, Čupr Z: Ultrastructural characteristics of the oviductal epithelium in the follicular phase in woman of fertile age. *Scripta medica* 62 (1989) 355-364
152. Stegner HE: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Sekretionsmorphologie des menschlichen Tubenepithels. *Arch Gynäk* 197 (1962) 351-363
153. Stegner HE: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Aufl. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1994. S. 58-64
154. Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, Talbert LM: The effect of age on female fecundity. *Obstet Gynecol* 77 (1991) 33-36
155. Taylor RW, Brush MG, King R: Intravenous and intraluminal administration of (6,7- ^3H)-oestradiol in vivo uptake studies with human fallopian tube. *J Endocr* 43 (1969) 1-12
156. Tietze K: Zur Frage nach den zyklischen Veränderungen des menschlichen Tubenepithels. *Zbl Gynäkol* 53 (1929) 32-38
157. Tietze K: Histologische Tubenveränderungen in den einzelnen Lebensphasen des Weibes und bei den Ovarialtumoren. *Arch Gynäkol* 148 (1932) 742-737
158. Trembley G: The oncozytes. *Meth Achiev erper Pathol Basel* 4 (1969) 121-140, Zit Schultka R (1981 c)

159. Tschassownikow S: Über Becher- und Flimmerepithelzellen und ihre Beziehungen zueinander. Zur Morphologie und Physiologie der Zentralkörperchen. Arch mikr Anat 84 (1914) 150-172, Zit Flerko (1955)
160. Verhage HG, Bareither ML, Jaffe RC, Akbar M: Cyclic changes in ciliation, secretion and cell height of the oviductal epithelium in woman. Amer J Anat 156 (1979) 505-522
161. Verhage HG, Brenner RM: Estradiol-induced differentiation of the oviductal epithelium in ovariectomized cats. Biol Reprod 13 (1975) 104-111
162. Verma V: Ultrastructural changes in human endometrium at different phases of the menstrual cycle and their functional significance. Gynecol Obstet Invest 15 (1983) 193-212
163. Wagner H, Beller FK: Ultrastructural aspects of human endometrium during menstruation. In: Beller FK, Schumacher GFB (Hrsg.): The Biology Of The Fluids Of The Female Genital Tract. Elsevier North Holland Inc., 1979. S. 187-201
164. Wendeler P: Zur senilen Atrophie der Eileiter. Zbl Gynäkol 22 (1898) 1386
165. Westman A: Untersuchungen über die Physiologie der Tuba uterina bei Macacus-Rhesus-Affen. Acta Obstet Gynecol Scand 8 (1929) 307-356
166. Westman A: Studies of the function of the mucous membrane of the uterine tube. Acta Obstet Gynecol Scand 10 (1930) 288-298
167. Woodruff JD, Pauerstein CJ: The Fallopian tube. Williams&Wilkins, Baltimore 1969

Tabelle 1: Altersgruppe 24 bis 40 Jahre

Alter	Ablauf des Zyklus	Endometrium, Ovarien	Zyklustag nach der letzten Menstruation	klinische Diagnose	Hormonsubstitution
24	regelmäßig	Proliferation	34. Zyklustag	Zervixkarzinom	„Pille“ bis 1 Monat vor OP
32	regelmäßig	Proliferation	22. Zyklustag	Zervixkarzinom	„Pille“ bis 1 Monat vor OP
37	unregelmäßig	Proliferation, flach, drüsenarm	30. Zyklustag	Zervixkarzinom	keine
40	unregelmäßig	Sekretion	30. Zyklustag	Zervixkarzinom	„Pille“ bis 1 Monat vor OP

Tabelle 2: Altersgruppe 42 bis 51 Jahre

Alter	Ablauf des Zyklus	Endometrium, Ovarien	Zyklustag nach der letzten Menstruation	Klinische Diagnose	Hormonsubstitution
42	regelmäßig	Sekretion	20. Zyklustag	Zervixkarzinom	keine
43	regelmäßig	atrophisch, flach	23. Zyklustag	Hypermenorrhoe bei Uterus myomatosus	„Pille“ seit 6 Jahren
45	unregelmäßig	frühe Sekretion	keine Angabe	Uterus myomatosus	keine
47	regelmäßig	ungleichmäßige Proliferation	keine Angabe	Uterus myomatosus	keine
48 -(Untergruppe 1)	regelmäßig	flaches Endometrium, atretische Follikel	27. Zyklustag	Uterus myomatosus	keine
48 - (Untergruppe 2)	regelmäßig	Proliferation, flaches drüsenarmes Endometrium	25. Zyklustag	Zervixkarzinom	keine
49	regelmäßig	flaches, drüsenarmes Endometrium	keine Angabe	Ureter-Scheidenfistel	„Pille“ bis 4 Monate vor OP
51	regelmäßig	Proliferation	21. Zyklustag	Uterus myomatosus	keine

Tabelle 3: Altersgruppe 54 bis 70 Jahre

Alter	Endometrium, Ovarien	Postmenopausealter	Klinische Diagnose	Hormonsubstitution
54	flaches, drüsenarmes Endometrium	7 Monate nach letzter Regelblutung	Zervixkarzinom	keine
55	flaches Endometrium	15 Jahre	Dysplasie der Cervix uteri	keine
58	Glandulär-zystische Hyperplasie	7 Jahre	Endometritis cervicis	keine
59	Ovarien und Endometrium flach, atrophisch	unregelmäßige Blutungen bis 6 Monate vor OP	Dysplasie der Cervix uteri	keine
62	flaches Endometrium	12 Jahre	Ovarialtumor links	keine
66	flaches Endometrium	16 Jahre	Endometriumkarzinom	keine
70	flaches Endometrium	18 Jahre	Endometriumkarzinom	keine

8 Thesen

1. Die Tuba uterina übernimmt wichtige Aufgaben im Reproduktionstrakt der Frau. Das Eileiterepithel ist durch Flimmerschlag und Sekretion am Transport bzw. an der Ernährung des Eies beteiligt.
2. Die bislang veröffentlichten elektronenmikroskopischen Befunde gestatten keine lückenlose Charakterisierung der ultrastrukturellen biomorphotischen Wandlungen des menschlichen Eileiterepithels von Beginn der Geschlechtsreife bis in das hohe Postmenopausealter.
3. Ziel eigener Untersuchungen war es, die biomorphotischen Wandlungen des menschlichen Eileiterepithels auf ultrastruktureller Ebene in Prä- und Postmenopause zu analysieren und mit dem Epithelbild aus jüngeren Altersstufen zu vergleichen.
4. Elektronenmikroskopisch wurden ampullärer und isthmischer Abschnitt von 19 operativ gewonnenen menschlichen Tubae uterinae untersucht. Die Fixierung erfolgte in gepuffertem Glutaraldehyd. Die Kontrastierung der ultradünnen Schnitte wurde mit Uranylacetat und Bleicitrat durchgeführt.
5. Die Veränderungen des Tubenepithels während des Alterns wurden unter dem Begriff „dissoziierte epitheliale Gewebereaktion“ zusammengefaßt. Sie umfaßt allmähliche histologische Veränderungen des Eileiterepithels von einem dynamischen Epithelbild zu einem starren Aussehen der Lamina epithelialis.
6. Mit Beginn des 5. Lebensjahrzehnts lassen sich in der Lamina epithelialis erste Anzeichen für eine dissoziierte epitheliale Gewebereaktion feststellen, wobei der Beginn der Wandlungen individuell verläuft.
7. Mit Einsetzen der Prämenopause geht das dynamische Epithelbild allmählich in eine starre Lamina epithelialis über.
8. Die dissoziierte epitheliale Gewebereaktion führt zum anzahlmäßigen Rückgang der Flimmerzellen. Ein Großteil von ihnen schnürt den Kinozilienbesatz ab; es resultieren flimmerlose Zellen.

9. Die apikalen Vorbuchtungen der sekretorischen Zellen bilden sich im Tubenepithel in der Prämenopause sowie in der Postmenopause zurück. Die flimmerlosen Zellen besitzen dann eine ebene Zelloberfläche. Mit der Veränderung der Zellform ist auch eine Abnahme der sekretorischen Aktivitäten verbunden.
10. Ultrastrukturell ist mit dem Eintritt in das 5. Lebensjahrzehnt der Frau eine Zunahme von Lipidtropfen und eine Reduktion des typischen Organellenbesatzes zu beobachten.
11. Die dissoziierte epitheliale Gewebereaktion führt in der Postmenopause schließlich zu einem niedrigen entdifferenzierten Epithel. Sekretion und Oberflächenaktivitäten sind weitgehend eingestellt.
12. In der Postmenopause ist die Atrophie des Epithels im Isthmus weiter als im ampullären Abschnitt fortgeschritten. Teilweise ist das Epithel in der Eileiterenge endothelartig zurückgebildet.
13. Im Fall einer glandulär-zystischen Hyperplasie kann, trotz eines hohen Postmenopausealters, eine Proliferation des Tubenepithels vorliegen. Die Lamina epithelialis der Tube ähnelt dann dem Eileiterepithel von geschlechtsreifen Frauen.
14. Tuba uterina und Korpusendometrium sind Erfolgsorgane des hormonalen Reaktionsterrains. Ein Vergleich zwischen den histologischen Befunden des Endometriums und den eigenen histologischen Untersuchungsergebnissen des Tubenepithels von Frauen aus Geschlechtsreife und Prämenopause ergaben im morphologischen Verhalten eine gewisse Diskrepanz zwischen Eileiterepithel und dem Korpusendometrium.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Schulze
Vorname: Ellen
Geburtsdatum/-ort: 01.08.1973/ Halle (Saale)
Familienstand: ledig

Schulbildung

09 / 1980 – 07 / 1990 Polytechnische Oberschule in Rothenburg (Saale)
09 / 1990 – 07 / 1992 Landesgymnasium
LATINA August-Hermann-Francke in Halle
06 / 1992 Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Freiwilliges Soziales Jahr

09 / 1992 – 08 / 1993 Freiwilliges Soziales Jahr
Philadelphischer Ring
Sophien-Sanatorium in Thambach

Studium

10 / 1993 – 10 / 1998 Zahnmedizinstudium in Halle

Berufstätigkeit

12 / 1998 - 09 / 2000 Vorbereitungsassistentin in Zahnarztpraxis
Dr. G. Schulze
Seit 10 / 2000 Vorbereitungsassistentin in Zahnarztpraxis A. Lubahn

Promotion

Seit 1996 Institut für Anatomie und Zellbiologie der
Medizinischen Fakultät Halle

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides Statt, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Halle, Februar 2001

Ellen Schulze

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, daß ich bisher keine Promotionsversuche unternommen habe. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde von mir im Inland oder Ausland einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, Februar 2001

Ellen Schulze

Danksagung

Herrn Prof. Dr. sc. med. R. Schultka möchte ich herzlich für die Unterstützung und Anregungen während der Anfertigung der Arbeit danken.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau U. Beyer und Frau I. Hirsch, beide MTFA, für die technische Unterstützung.

Herrn Dr. rer. nat. P. Meinel danke ich für die Unterstützung bei der Arbeit am Elektronenmikroskop und Herrn Ing. M. Fromann für seine Hilfe bei der Anfertigung des Bildmaterials.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. agr. B. Fischer für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Arbeitmittel am Institut für Anatomie und Zellbiologie.

Herrn Prof. Dr. med. Rothe, weiland Direktor der Universitäts-Frauenklinik zu Halle (Saale), danke ich für die Überlassung des Operationsmaterials.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Familie für die moralische Unterstützung