

(Aus der Prosektur des Franz Josef-Spitales in Wien. — Vorst.: Hofrat Prof. Dr. Oskar Stoerk.)

## Beitrag zur Histogenese des malignen Chorioneithelioms<sup>1)</sup>.

Von

Dr. Fritz Paul.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. April 1925.)

Seit der zusammenfassenden Darstellung *Risels* über das maligne Chorioneitheliom sind wohl zahlreiche kasuistische Mitteilungen über diese Tumorform veröffentlicht worden, jedoch ohne zu ihrer Histogenese wesentlich Neues zu bringen. Die Ansicht *Marchands*, daß das Epithel der Chorionzotten — Syncytium und Langhanssche Zellschicht — die Geschwulstmatrix bilden, ist anfänglich viel umstritten, jetzt allgemein anerkannt. Auch die lange strittige Frage der histogenetischen Abstammung dieser zwei Zellarten ist dahin geklärt, daß beide vom fötalen Ektoderm, genauer gesagt vom primären Ektoderm (Trophoblast) der Keimblase abzuleiten sind.

Es bedarf daher einer gewissen Begründung, die große Kasuistik um einen Beitrag zu vermehren. Ein von mir obduzierter Fall von Chorioneithelioma malignum scheint mir nun deswegen mitteilenswert, da manche Einzelheiten des histologischen Befundes derart von den geläufigen Erscheinungsformen dieser Geschwulstart abweichen, daß sie Besonderheiten bezüglich der Histogenese zu bieten scheinen. Zudem ist der Zeitraum zwischen Auftreten des Tumors und letzter Schwangerschaft ein ungewöhnlich langer.

Die nachfolgenden Einzelheiten des Falles sind der von der I. Wiener Frauenklinik liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellten Abschrift der Krankengeschichte entnommen, für die ich ebenso, wie für das gütigst überlassene, seinerzeit vom exstirpierten Tumor angefertigte histologische Präparat an dieser Stelle meinen besten Dank abstatte.

„Die 62jährige A. P. wurde am 10. VIII. 1918 wegen Verdachtes auf Carcinoma uteri in die Klinik aufgenommen. Patientin hatte 8 normale Entbindungen mitgemacht und 2 mal abortiert. Das Datum der Schwangerschaften, besonders

<sup>1)</sup> Nach einer Demonstration in der Vereinigung der pathologischen Anatomen Wiens am 24. XI. 1924.

der letzten (oder der letzten Fehlgeburt) ist leider aus der Krankengeschichte nicht ersichtlich und war auch nicht mehr zu ermitteln. Seit 10 Jahren befand sich Patientin in der Menopause, nachdem die Menses vom 16.—52. Lebensjahre regelmäßig aufgetreten waren.

Da Patientin seit einem Monat Blutungen aus dem Genitale bemerkte und 15 kg an Gewicht abgenommen hatte, suchte sie die Klinik auf.

Die gynäkologische Untersuchung ergab einen über apfelgroßen Tumor im Douglas, der dem Uterus zu entsprechen schien und frei beweglich war. Bei der histologischen Untersuchung der durch Probeabrasio entfernten Gewebsbröckel aus dem Uterus wurde die Diagnose „Rundzellensarkom“ gestellt und darum am 17. VIII. 1918 die Totalexstirpation des über mannsfaustgroßen Uterus samt Adnexen per vaginam vorgenommen. Nach gutem Wundverlauf wurde Patientin am 4. IX. 1918 geheilt entlassen.“

Angaben über das makroskopische Aussehen des Tumors und das Verhalten der Ovarien fehlen in der Krankengeschichte. Die damalige histologische Untersuchung des Tumors hatte ein gleichartiges Ergebnis wie beim ersten Befunde.

Die nun folgenden Daten entnehme ich der Krankengeschichte, die mir von der III. med. Abteilung des Franz-Josefspitales (Prim. Prof. Dr. Ernst Czyhlarz) freundlichst überlassen wurde.

„Am 14. VII. 1919 wurde die nun 63jährige Patientin an die Abteilung aufgenommen. Sie war 14 Tage vorher mit Schmerzen im Hinterhaupt und Erbrechen erkrankt. Dabei bestand leichtes Fieber, große Schlafsucht und Mattigkeit. Bei der klinischen Untersuchung wurde außer osteomalacischen Veränderungen am Skelett ausgesprochene Nackensteifigkeit, ein Nystagmus horizontalis und in der linken Oberbauchgegend ein ungefähr apfelgroßer Tumor von mittlerer Konsistenz und glatter Oberfläche festgestellt, der anscheinend retroperitoneal gelagert war. Die gynäkologische Untersuchung ergab nur das Fehlen des inneren Genitales nach der seinerzeit vorgenommenen Operation. Am Scheidenblindsack war keine pathologische Resistenz tastbar.

Unter zunehmenden Hirnerscheinungen trat am 6. VIII. 1919 der Exitus ein. Mit der klinischen Diagnose: „Tumor in abdomine retroperitonealis probabiliter Carcinoma metastasis post ca. uteri, Meningismus (Ca. metastaticum in cerebro?), Arteriosclerosis, Cystitis, Kyphoscoliosis maximallis gradus“ kam der Fall zur Obduktion, die ich noch am Todestage bereits 1 Stunde nach dem Tode vornehmen konnte.“

Sie hatte in kurzem folgendes Ergebnis (S. P. Nr. 854/19).

„Über mannsfaustgroßer retroperitonealer Tumor ohne Zusammenhang mit irgendwelchem Bauchorgane, der Aorta abdominalis etwas unterhalb des Abganges des Truncus coeliacus angelagert, anscheinend paraortalen Lymphknoten entsprechend. Der Tumor zeigt auf dem Durchschnitt weitgehende regressive Metamorphosen in Form nekrotischer und zum Teil erweichter Areale und ist von frischeren und älteren Blutungen vollkommen durchsetzt. An Stellen, wo Tumorgewebe erhalten, präsentiert es sich markig weich, von grauweißer Färbung, ist aber auch hier von umschriebenen Blutungsherden dicht durchsetzt.

In der atrophischen Milz ein taubeneigroßer von Blutungen durchsetzter Knoten, ebenso in der Leber zahlreiche erbsen- bis nußgroße hämorrhagische Geschwulstknoten. Im linken Lungenoberlappen ein hühnereigroßer Tumor, der zum größten Teile aus nekrotischem Geschwulstgewebe, zum Teil aus älteren Blutgerinnungsmassen zu bestehen scheint und in Struktur und Färbung dem retroperitonealen Geschwulstknoten vollkommen gleicht. Engere Beziehungen zum

Bronchialbaum im Sinne einer genetischen Möglichkeit sind nicht erkennbar. Die Bronchiallymphknoten am Lungenhilus und an der Trachealbifurkation anthrakotisch, für die makroskopische Erkennbarkeit frei von Tumorelementen.

Chronisches Emphysem der tumorfreien Lungenabschnitte.

In der linken Hemisphäre des Kleinhirnes findet sich ein hühnereigroßer Geschwulstknoten, weitgehend von Blutungen durchsetzt und von frisch geronnenem Blute umhüllt, so daß er ganz locker in der Hirnsubstanz eingebettet liegt. Hochgradiger Hydrocephalus internus. Akutes Hirnödem.

Uterus und Adnexe fehlen, am Scheidenblindsack kein pathologischer Befund. Die iliacaen und unteren paraortalen Lymphknoten nicht vergrößert.

Die übrige Sektion ergab eine hochgradige Atheromatose der zentralen und Sklerose der peripheren Gefäße, vasculäre Schrumpfnieren, chronische Cystitis und Pyelitis, Hypertrophie des linken Herzventrikels und hochgradige osteomalacische Veränderungen an Wirbelsäule und Becken.“

Ein während der Sektion angefertigter Gefrierschnitt vom retroperitonealen Tumor zeigte eine Geschwulstform mit Zellpolymorphie sarkomähnlichen Charakters. Zur genauen histologischen Untersuchung wurden von sämtlichen Knoten zahlreiche Gewebsstücke in 10% Formalin fixiert.

Wenn ich vorerst von der Beschreibung des retroperitonealen Tumors absehe, konnte ich bei sämtlichen übrigen Geschwulstknoten einen vollkommen übereinstimmenden histologischen Befund erheben.

In den größeren Knoten der Milz, der Lunge und des Kleinhirnes bilden die Nekrosemassen zusammen mit frischeren und älteren Blutungsherden den Hauptanteil; letztere zeigen ein mannigfältiges Aussehen: Bald finden sich, dem Bilde eines frischen roten Thrombus entsprechend, wohlerhaltene rote Blutkörperchen mit einem feinen Netzwerk ausgeschiedenen Fibrins, bald zusammengesinterte homogene gelbrote Bezirke in einem groben Fibrinnetz neben Leukocytenanhäufungen, ähnlich den Bildern geschichteter Thromben.

Nur am Rande der Geschwulstknoten sind unverändert erhaltene Tumorbestandteile zu sehen; sie nehmen daselbst einen etwas breiteren Bezirk ein. Mehrfach finden sich auch etwas größere Anhäufungen von Geschwulstzellen inmitten nekrotischer Bezirke, meist um ein Gefäß von mittlerem Kaliber gruppiert.

Auch die kleineren Knoten in der Leber bestehen durchwegs aus von Blutungen durchsetzten Formationen von Geschwulstzellen, scharf vom angrenzenden Leberparenchym geschieden. Übersteigen die Knoten die Größe einer Haselnuß, ist ihr Zentrum stets nekrotisch.

Schon bei oberflächlicher Durchsicht der histologischen Bilder ergibt sich bei der vorliegenden Geschwulstform der Eindruck, daß es sich um ein nach Art des *Chorioneptihels* gebautes Gewebe handle.

Bei schwacher Vergrößerung lassen sich in ausgeprägter Weise, und zwar meist verbandweise, *zweierlei Zelltypen* unterscheiden: Einerseits kleine rundliche oder polygonale Zellen mit chromatinarmen Kernen und durchscheinenden Protoplasma, andererseits große viel dunkler tingierte Zellen mit großen, unregelmäßigen, sehr chromatinreichen Kernen. Diese zwei Zelltypen lassen ganz bestimmte Lagebeziehungen zueinander erkennen, indem die kleineren lichten Zellen als solide Verbände erscheinen, an deren Peripherie die dunklen Zellen in Form riesenzellartiger Syncytien figurieren und erstere saumartig umschließen. Diese Syncytien haben vielfach eine übermäßige Größe und weisen Vakuolen in Form größerer und kleinerer Protoplasmalücken auf (Abb. 1 und 2).

Bei stärkerer Vergrößerung kommt die scharfe Begrenzung der polygonalen durchscheinenden Zellen, sowie das spärliche bröckelige Chromatin der Kerne mit hervortretenden Kernkörperchen deutlich zum Ausdruck, ebenso die kleinsten Vakuolen im

dunklen Protoplasma der bizarren geformten Syncytien, die stellenweise mit tiefdunklen Kernen wie vollgepfropft sind. Die größeren Vakuolen schließen vielfach rote Blutkörperchen und Leukocyten ein. Bei Anwendung der spezifischen Fettfärbungen an Gefrierschnitten zeigt sich in dieser Zellart, und zwar ohne Beziehung zur Vakuolenbildung reichlich Fett in Form kleiner und kleinster Tröpfchen. Ein Bürstenbesatz der syncytialen Elemente ist an vielen Stellen angedeutet, jedoch nirgends so, daß man dies mit Sicherheit behaupten könnte. Die dunklere Tinktion des Protoplasmas ist bei allen in Anwendung gebrachten Färbungen ausgesprochen (Abb. 3 und 4).

Während in den Lungen und Gehirnmetastasen die Lagebeziehung der beiden Zellarten zueinander weniger eindeutig ist, die dunkleren Zellen kleiner, mehr vom Typus der chorialen Wanderzelle, ja anscheinend vielfach sogar Übergänge zwischen den einzelnen Zellformen zu beobachten sind, liegen in den kleineren Metastasen in Leber und Milz die Verhältnisse klarer, wo das reine Bild der von Syncytien umschlossenen und durchflochtenen Zellhaufen vorherrscht.

Die Geschwulstzellen zeigen eine ausgesprochene Affinität zu den Gefäßen, wachsen vielfach unter das Endothel der Gefäßwand, dieses selbst substituierend. Im Gefäßlumen läßt sich dann an Serienschnitten vielfach auch das Fortwachsen der Geschwulstmassen in Form von Tumorthromben weiter beobachten.

Die Geschwulstzellen selbst sind gefäßlos, wie überhaupt in ihrem Bereich fast keine Stromaelemente nachzuweisen sind. Diese Gefäßlosigkeit scheint die große Hinfälligkeit der Geschwulstzellen zu bedingen, so daß in den größeren Knoten die zentralen Abschnitte so gut wie stets vollkommen der Nekrose verfallen.

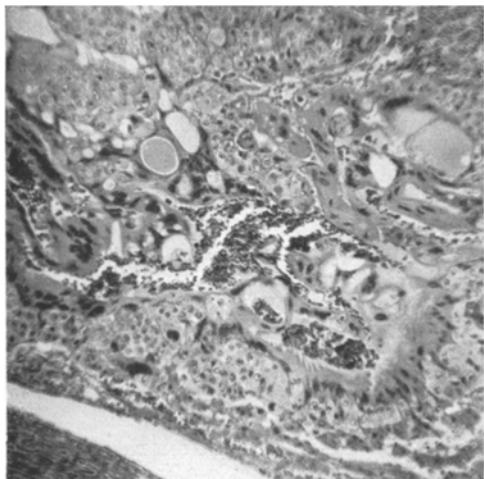


Abb. 1.

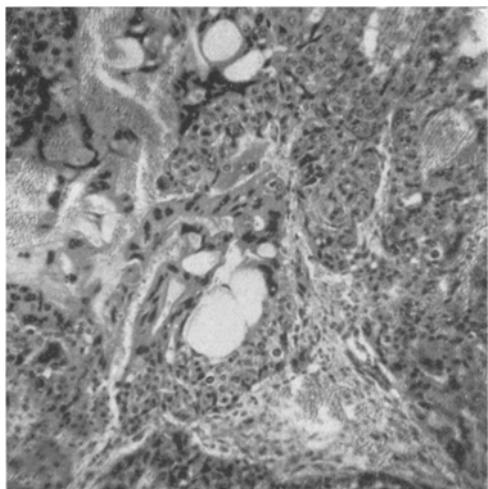


Abb. 2.

Besser vielleicht wie die eingehendste Beschreibung beleuchten die beigegebenen Abbildungen den Bau der Geschwulstbestandteile; sie lassen es begreiflich erscheinen, daß die ihnen entsprechenden Tumoranteile im mikroskopischen Bilde wirklich „*auf den ersten Blick*“ die *Diagnose eines typischen Chorionepithelioms im Sinne Marchands stellen lassen*.

Diese morphologische Gleichstellung findet eine nicht unwesentliche Stütze in der Beachtung von Einzelheiten, die Rückschlüsse auf biologische Besonderheiten des Geschwulstgewebes gestatten: seine Elemente scheinen vielfach eine förmliche Affinität zu den

Gefäßen aufzuweisen. Durch ihre Neigung, bis knapp die Gefäßlichtungen subendothelial heranzuwachsen und das Endothel anzunagen, entstehen auch die ausgedehnten Blutungen, die das so überaus charakteristische hämorrhagische Aussehen der Geschwulstknoten bedingen. Dazu kommt die

Vakuolenbildung und Fettaufnahme in den syncytialen Zellelementen, phagocytäre Eigenschaften, die Rückschlüsse auf die nutritiven Fähigkeiten gestatten.

Um so überraschender waren aber dann die schwer deutbaren histologischen Schnittbilder des *retroperitonealen Tumors*, die grundverschieden von den Knoten aller übriger Lokalisationen den chorionepithelialen Typus zunächst nicht aufzuweisen schienen.

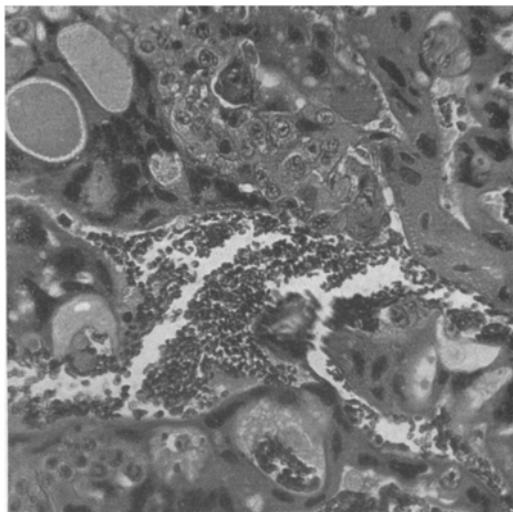


Abb. 3.

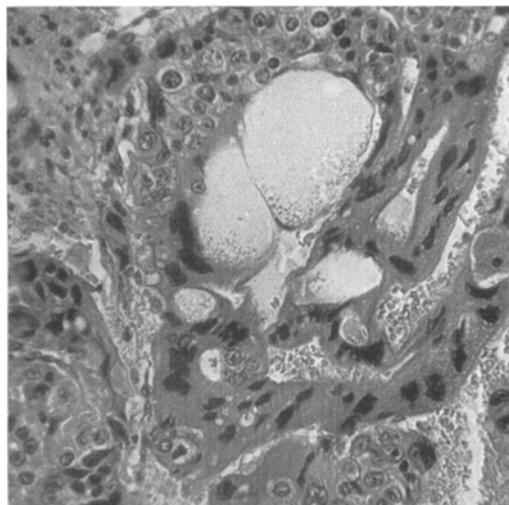


Abb. 4.

Dies mußte um so auffälliger erscheinen, als gerade dieser Geschwulstknoten nach Lage und Größe (bei makroskopisch gleicher Beschaffenheit) unzweifelhaft als älteste Metastase des primären (exstirpierten) Uterustumors in den retroperitonealen Lymphknoten angesprochen werden mußte.

Es wurden gegen 25 Blöcke aus verschiedenen Stellen (vorwiegend der Randteile wegen Nekrose des Zentrums) entnommen und zum Teil in Serien geschnitten. Überall fand sich aber das gleiche Bild ohne wesentliche Abweichung.

Bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung sieht man dichtgedrängte Tumorzellmassen mit im großen und ganzen einheitlichen Kernelementen, in welche größere Zellen von abweichender Form eingestreut sind. Schon bei dieser Vergrößerung ist eine engere Beziehung zu den Gefäßen im Sinne einer Art Mantelbildung

zu sehen. Manchmal sind diese Zellen zu kleinen säulenförmigen Komplexen vereinigt, deren Achse auf der Gefäßachse vertikal steht (Abb. 5).

Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man das Vorherrschen von kleineren Zellgebilden mit spärlichem Protoplasma und zentrischem oder exzentrischem, mäßig chromatinreichem Kerne. Die erwähnten „Zellsäulen“ treten bis an die Intima der Gefäße heran; das Endothel ist unverändert, deutlich erkennbar. Besonders auffällig wird die Beziehung zu den Gefäßen an Stellen, wo diese Zellen weniger rundlich als länglich erscheinen und dann deutlich mit ihrer Längsachse senkrecht auf die Gefäßperipherie stehen. Die Umgrenzung der einzelnen „Säulen“ erfolgt durch ein

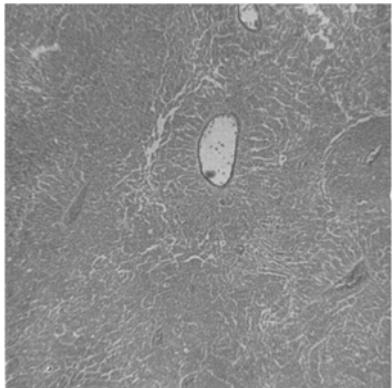


Abb. 5.

eigenartiges zartes homogenisiertes Zwischengewebe, das sich mit keiner spezifischen Färbung elektiv darstellen läßt, jedenfalls keine Bindegewebefärbung annimmt. Die kleinen Zellen zeigen dort, wo sie nicht allzu dicht gedrängt liegen, einen gewissen Polymorphismus, besonders in bezug auf Form und Größe des Zelleibes, als auch des Kernes. Dabei sei ganz abgesehen von den sehr zahlreich vorhandenen Mitosen, die häufig pathologische Typen erkennen lassen (Pluripolarität, Schleifenzzerfall und Pyknose).

Dieser *Polymorphismus* unterscheidet das Bild schon von vornherein von den geläufigen Bildern des kleinzelligen Rundzellsarkoms, an das ja bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung zunächst gedacht werden könnte.

Die bereits früher erwähnten, mehr weniger reichlich eingestreuten besonderen Zellformen sind durch Größe und Vielkernigkeit gekennzeichnet. Meist wird der Zelleib durch die vermehrten, dichtgedrängten und oft wie aneinander gepreßten Kerne zum großen Teile ausgefüllt. Dort, wo mehr vom Protoplasma zu sehen ist, unterscheidet es sich von den kleineren Zellen durch dichtere Beschaffenheit, wie aus der dunkleren Färbbarkeit zu erschließen ist. An vielen Stellen aber sind die Unterschiede, abgesehen von der Vielkernigkeit nicht so ausgeprägt und man wäre oft verleitet, die Elemente des größeren Zelltypus aus den anderen einfach

durch Kernvermehrung abzuleiten. Bisweilen sieht man in den großen Zellen statt der Vielkernigkeit nur einen ganz großen, durch besonders dunkle Färbung und sonderbare Form auffallenden Kern. Solche Zellformen erinnern entschieden an die im Syncytium vorkommenden (Abb. 6).

Das von der I. Frauenklinik gütigst zur Verfügung gestellte histologische Schnittpräparat des seinerzeit extirpierten (als Rundzellsarkom aufgefaßten) Primärtumors im Uterus unterschied sich in keiner Weise von den eben geschilderten Bildern des retroperitonealen Tumors, so daß von einer gesonderten Beschreibung hier abgesehen werden kann.

Es erhebt sich nun die Frage, wie dieser eigenartige Fall zu deuten wäre, insbesondere wie die große Verschiedenheit im Schnittbilde zwischen Primärtumor und zeitlich ältester Metastase einerseits und den jüngeren Metastasen andererseits durch eine einheitliche genetische Möglichkeit überbrückt werden könnte.

Nach Beschreibung und Abbildungen der Schnittbilder von den Metastasen in Leber, Milz, Lungen und Kleinhirn dürfte sich wohl ein Zweifel an der Berechtigung der Deutung als *typisches Chorionepitheliom* für diese Erscheinungsform des Neoplasmas nicht ergeben. Die auffällige Verschiedenheit des uterinen Erstgewächses fordert die Erörterung zahlreicher Erklärungsmöglichkeiten heraus, die im folgenden näher ausgeführt werden sollen.

Zunächst könnte die Frage auftauchen, ob nicht überhaupt *zwei bösartige Gewächse nebeneinander bestehen*, die keinerlei genetische Beziehung zueinander haben. Solche Fälle von gleichzeitigen Carcinomen verschiedener Ausgangspunkte (Carcinoma duplex) und getrennter Metastasierung der beiderlei Typen, ferner die gleichzeitige oder nacheinander auftretende Entstehung von Carcinom und Sarkom sind ja vielfach beobachtet worden und im Schrifttum zu finden. Im vorliegenden Falle müßte dann der Uterustumor als perivaskuläres Sarkom aufgefaßt werden, das nur in die regionären, retroperitonealen Lymphknoten metastasiert hätte, die übrigen Tumorknoten aber mangels eines Primärtumors als multipel auftretendes ektopisches Chorionepitheliom mit langer Latenz.

Hat schon die Deutung der einen Erscheinungsform als perivaskuläres Sarkom bei dem mehr den Eindruck des epithelialen machenden Charakter der Zellformen etwas gezwungenes, so ist noch mehr die Wahrscheinlichkeit einer multizentrischen Entstehung der anderen Tumorform aus

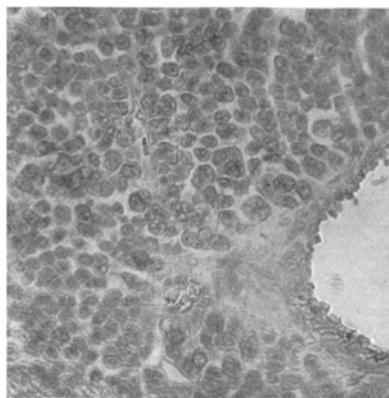


Abb. 6.

zahlreichen gelegentlich der letzten Gravidität in alle Organe verschleppten Chorionzotten abzulehnen. Daß gelegentlich von verschleppten Zottenmaterial ein sogenanntes ektopisches Chorioneipitheliom auch nach längerer Latenz zur Entwicklung gelangt, beweisen Fälle der Literatur. Es sei hier nur der von *B. Fischer* beschriebene Fall von ektopischem Chorioneipitheliom der Leber bei einer 35-jährigen Frau  $2\frac{1}{2}$  Jahre nach dem letzten Abortus angeführt. Die Beobachtung multipel auftretender Chorioneipitheliomknoten bei fehlendem Ursprungsgewächs im Uterus wurde in einem Fall von *Koritschoner* veröffentlicht, dabei bestand gleichzeitig eine Latenz von 22 Jahren seit der letzten Schwangerschaft. *Koritschoner* faßt seinen Fall als Spätmetastasierung bei ausgeheiltem Primärtumor im Uterus auf und lehnt die Möglichkeit einer multizentrischen Entstehung aus verschlepptem Zottenmaterial während einer Gravidität ab. Bezüglich der Gründe hierfür und der einschlägigen Literatur sei auf seine Ausführungen verwiesen. Ohne der Deutung *Koritschoners* für seine Beobachtung widersprechen zu wollen, glaube ich doch für vorliegenden Fall diese Möglichkeit als zu gezwungen ablehnen zu dürfen. Es müßte ja dann im Uterus nach Abheilung des primären Chorioneipithelioms — nachdem es bereits Metastasen gesetzt — zur Entwicklung eines zweiten bösartigen Gewächses gekommen sein, dessen Metastase in einem viel früheren Zeitraum bis zur Größe eines Kindskopfes heranwuchs, während die doch früher gesetzten Metastasen des Chorioneipithelioms erst ein Jahr nach Entfernung des zweiten Tumors zu wuchern begonnen hätten. Die Widersinnigkeit dieser Annahme bedarf keiner näheren Begründung. Dagegen kann auch noch angeführt werden, daß sich bei der Lage der retroperitonealen Metastase zwangslässig die Möglichkeit eines Einbruchs in einen Pfortaderast mit Lebermetastasierung einerseits, in einem Ast der Vena cava inferior mit Metastasierung in die Lunge und durch diese in den großen Kreislauf andererseits ergibt.

Ich glaube daher, daß die Möglichkeit eines Doppelgewächses für beschriebenen Fall außer Betracht gelassen werden kann.

Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß ein Tumor vorliegen könnte, der obwohl nicht teratoider Natur in seinen Metastasen chorioneipitheliomartige Bildungen aufweist, wie sie *Risel* bei Magencarcinomen, *Albrecht* bei Sarcocarcinomen des Hodens, der Gebärmutter und der Schilddrüse, *Michel* bei einem Carcinom des Ovars u. a. Autoren beschrieben haben. Hier wäre auch der Fall *Davidsohns* einzureihen, der von ihm als Kombination von Magencarcinom und Chorioneipitheliom gedeutet, später aber dahin richtig gestellt wurde, daß er zu dem Carcinen mit syncytialen Bildungen gehöre.

Ich möchte aber doch glauben, daß bei keinem der mitgeteilten Fälle solcher Art das Geschwulstverhalten für die makro- und mikro-

skopische Betrachtung eine so restlose Übereinstimmung mit den Bildern des typischen Chorioneithelioms aufwies, wie in vorliegendem Fall. Die Ähnlichkeit kleiner heller Zellen mit den echten lichten Langhansschen Zellen ist niemals sehr weitgehend und auch die Ähnlichkeit und Vielgestaltigkeit der vielkernigen plasmoidalen Zellbildungen niemals in dem Maße anzutreffen, wie beim typischen Chorioneitheliom. Man vermißt die langgestreckten bizarren Bänder, die Gruppen Langhansscher Zellen saumartig umschließen und die vakuoläre Beschaffenheit des Protoplasmas, die zusammen mit Phagocytose auf die nutritive Fähigkeit dieser Zellen hinweist, Eigenschaften, die in vorliegendem Gewächs in schönster Weise zur Ansicht kommen. Einzelne riesenzellartige Gebilde kann man stellenweise oft genug bei Carcinomen beobachten, worauf schon *Risel* hingewiesen hatte.

Anknüpfend an diese Gruppe von chorioneitheliomartigen Tumortypen wäre die *Möglichkeit eines angioblastischen Sarkoms* im Sinne französischer Autoren zu erörtern (*Malassez* und *Monod*, *Carnot* und *Marie, Dopter*). Diese Geschwulstart kann unter dem Bilde weitgehender Ähnlichkeit mit einem Chorioneitheliom auftreten, wie *Sternberg* und *Mönkeberg* bei Tumoren des Hodens beschrieben haben.

Vorliegenden Fall hier einzureihen, stößt deshalb auf Schwierigkeiten, weil einerseits in den jungen Geschwulstknoten nirgends genetische Beziehungen der Syncytien zum Gefäßendothel festgestellt werden konnten oder Übergangsbilder, wie sie *Sternberg* beschreibt, andererseits die mehr eintönigen Zellformationen im retroperitonealen Gewächs die Gefäßlumina mit unverändertem Endothel nach Art eines Perithelioms umgeben, also der Tumor eher als perivaskuläres Sarkom, denn als Endothelsarkom angesprochen werden müßte. In Peritheliomen wurden aber syncytiale Bildungen besonders in für Chorioneitheliom so charakteristischen Formen bisher noch niemals beobachtet. Nach *Fischer* erinnert zwar das Angioendotheliom mit seinen Riesenzellen an die Zellbildungen beim Chorioneitheliom, „der Zusammenhang mit den gewucherten Endothelzellen und die Kongruenz der Zellformen lassen aber jeden Zweifel an der Herkunft dieser sarkomatösen Teile verstummen.“ Hingewiesen sei auch auf die Blutbildung in den neugebildeten Capillaren.

Von anderen Autoren wurden aber die früher erwähnten Hodengeschwülste nicht als vom Gefäßapparat ausgehend, sondern als Teratome aufgefaßt (*Schlagenhaufer* und *Risel*), in denen die Abkömmlinge anderer Keimblätter entweder so spärlich vorhanden, daß sie der Beobachtung entgingen, oder die Keimanlage, mit Ausnahme des fotalen Ektoderms, sehr frühzeitig zugrunde gegangen sei. Diese Annahme leitet über zur Erörterung der *vierten Möglichkeit*, daß es sich bei unserem Tumor in Analogie mit den Teratomen des Hodens beim Manne

(zusammenfassende Darstellung bei *Frank*, *Fritze* und bei *Hörnicke*) um ein bösartiges Teratom handeln könnte, in dem es in den Metastasen zur einseitigen Wucherung des Ektoderms in Form von Chorioneipthel mit Unterdrückung des Wachstums der Abkömmlinge anderer Keimblätter gekommen sei. So berichteten *Scott* und *Longkope*, *Frank*, *Sigl* u. a. über derartige Geschwülste des Hodens, bei denen sowohl im Primärtumor als den Metastasen ausschließlich choroneiptheliomartiges Gewebe, nirgends aber Abkömmlinge anderer Keimblätter festgestellt werden konnten, *Langer*, *Stärk* u. a. beschreiben dagegen Hodentumoren, bei denen im Erstgewächs Bestandteile der drei Keimblätter ohne choroneiptheliomartiges Gewebe nachgewiesen werden konnte, in den Metastasen jedoch ausschließlich Chorioneipthel zur Entwicklung gelangte. In Analogie dazu müßten sich daher in unserem Fall im Primärtumor und in der retroperitonealen Frühmetastase, die nicht den Typus des Choroneipthelioms aufweisen, Abkömmlinge anderer Keimblätter auffinden lassen, was trotz der zahlreichen untersuchten Stellen und Serienschnitten nicht gelungen ist. Dem widerspricht ferner die Entwicklung des Primärtumors im Uterus. Wurden doch derartige Teratome fast ausnahmslos nur beim Manne, meist vom Hoden ausgehend beschrieben. Die seltenen Beobachtungen entsprechender Ovarialgeschwülste (*Pick*, *Sjövall*) sind zudem nicht ganz einwandfrei. So hält *Risel* sämtliche Fälle der Literatur für nicht beweiskräftig und gibt der Meinung Ausdruck, daß es einen sicheren Fall von reinem teratogenen Choroneiptheliom des Ovariums noch nicht gebe.

Ob der neuerdings veröffentlichte Fall von *Voigt* diese Ansicht umstürzt, bleibe dahingestellt. Da der Ovarialtumor in gebärfähigem Alter der Pat. (13 Jahre nach der letzten Gravidität) auftrat, hat auch für ihn der Einspruch *Risels* Geltung, daß es sich auch um ein ektopisches Choroneiptheliom im Ovar aus verschlepptem Zottenmaterial handeln könne: „Die Erklärung eines reinen Choroneipthelioms als primäres Ovarialteratom darf bei einem im gebärfähigen Alter stehenden oder sich im Klimakterium befindlichen Weibe, auch wenn der Hauptzitz der Geschwulst im Ovarium ist, nur der letzte Ausweg sein.“

In diesem Zusammenhang verdient die Theorie *Forsters* Erwähnung, der die Choroneiptheliome des Hodens von den Samenzellen oder ihren unreifen Formen ableitet, wie er überhaupt annimmt, daß durch die Samenzelle die Fähigkeit der Choroneipthelbildung auf das Spermovium (befruchtetes Ei) übergeht. Es würde zuweit führen, auf die Begründung *Forsters* und nähere Einzelheiten seiner anregenden Hypothese hier einzugehen.

Nachdem also auch die Annahme eines Teratoms für unseren Fall nicht zutreffen kann, bleibt als letzte Möglichkeit zu erwägen, ob nicht doch ein echtes Choroneiptheliom mit langer Latenz vorliegen könnte.

Was zunächst die Frage der langen Latenz überhaupt anlangt, so finden sich im Schrifttum reichlich derartige Beobachtungen. Ich

verweise auf die Zusammenstellung *Krösings* und neuerdings *Polanos* (Literaturübersicht auch bei *Fischer*). Immerhin ist die außergewöhnlich lange Latenzzeit bemerkenswert.

Bei *Krösing* finden sich nur 4 Fälle von Chorionepitheliomen im Klimakterium, als längstes Intervall zwischen letzter Gravidität und Geschwulstbildung werden 9 Jahre angegeben, bei *Polano* als längste Latenzzeit 13 Jahre. Dazu kommt noch der schon erwähnte Fall *Koritschoner* mit einer angenommenen Latenz von 22 Jahren.

In unserem Falle war das Datum der letzten Gravidität nicht mehr zu erfahren, doch befand sich die Pat. bereits 10 Jahre in der Menopause, nachdem die Menses bis zum 52. Lebensjahr angedauert hatten. Da die Möglichkeit einer Konzeption bis zum 52. Lebensjahr demnach wenigstens theoretisch bestanden hat, muß mindestens eine zehnjährige Latenzzeit angenommen werden.

Der Ansicht *Hitschmanns* und *Christofolettis* gegenüber, man müsse auch in allen Fällen von in der Menopause entstehenden Chorionepitheliomen auf eine jener seltenen Schwangerschaften zurückgreifen, die auch nach Sistieren der Menses eintreten kann, ist vielleicht ein Zweifel gestattet. Allerdings muß zugegeben werden, daß manche Beobachtungen insofern nicht ganz einwandfrei sind, als die Länge der Zwischenzeit nach der zuletzt erfolgten Geburt oder Fehlgeburt oder mindestens nach dem Zeitpunkt der eingetretenen Menopause berechnet und die Möglichkeit eines übersehenen oder von der Pat. nicht zugegebenen Abortus nicht ins Auge gefaßt wurde.

In dieser Hinsicht ist ein Fall besonders lehrreich, den *Kutschera* kürzlich in der Gesellschaft der Path. Anatomen Wiens vorgezeigt hat und mir liebenswürdigerweise zur Mitteilung überließ. Er sei hier nur ganz kurz angeführt:

Es handelte sich um eine 52jährige Frau, die anamnestisch 15 Partus angegeben hatte und sich seit 2 Jahren im Klimakterium befand. 3 Wochen vor dem Tode erkrankte sie mit Kopfschmerzen und Schwindel, 8 Tage später trat vorübergehende Bewußtlosigkeit und zurückbleibende Lähmung der linken Körperseite auf. Es bestanden heftige Blutungen aus dem Genitale. Gynäkologisch wurden Blutungen bei Uterus myomatosus angenommen. Die Sektion ergab ein Chorionepitheliom des Uterus mit Metastasen in allen Organen, so auch im Gehirn. Auf Grund der Anamnese wurde der Fall als *Chorionepitheliom mit langer Latenz angesehen*, bis schließlich durch nochmaliges Befragen der erwachsenen Tochter der Patientin festgestellt werden konnte, daß bei der Patientin 5 Monate vor dem Tode ein Curetttement der Gebärmutter wegen einer Schwangerschaft im 4. Monat vorgenommen worden war.

Es wäre aber wohl unangebracht, auch bei Chorionepitheliomen in Fällen jenseits des 60. Lebensjahres und mit mehrjähriger Menopause eine derartige Möglichkeit als Erklärung heranzuziehen. Eine lange Latenz ist ja auch an sich nichts Unbegreifliches. *Marchand* äußert sich darüber: „Wir haben keinen Anhaltspunkt dafür, wie lange Chorionepi-

thelien, die vielleicht in einem abgeschlossenen Gefäßlumen oder in einem verheilten Placentarrest zurückgeblieben sind, lebens- und wucherungsfähig bleiben. In den in der ersten Embryonalzeit abgeschnürten Kiemenspaltenresten bleiben Epithelien bisweilen 20 Jahre latent, um dann sichtbar zu wuchern. Warum sollte ähnliches bei andern embryonalen Epithelien nicht auch möglich sein?“

Daß während der Gravidität Chorionzotten normalerweise auf dem Wege der Blutbahn in andere Organe verschleppt werden, ist bekannt (*Schmorl, Lubarsch, Kassjanow, Pels-Leusden u. a.*), ebenso, daß sich nur äußerst selten aus einer solchen verschleppten Zotte ein Choronepitheliom entwickelt (*Dunger*). Dadurch werden auch manche Fälle von ektopischer Ansiedlung des Choronepithelioms, wie schon früher erwähnt, verständlich. Andererseits konnte *Aschoff* nachweisen, daß sich in retinierten Placentar- und Blasenmolenresten ausgedehnte epitheliale Massen sehr lange am Leben erhalten und sogar gelegentlich in Wucherung vorgefunden werden. *Ries* fand zufällig in den Venen eines myomatösen Uterus Placentarzotten, deren Epithelien sich gut färbten, obwohl seit der letzten Geburt 18 Jahre verstrichen waren.

*Eine andere Frage ist es aber, wie in dem hier besprochenen Falle die Abweichung der Erscheinungsform in den älteren und jüngeren Metastasen zu erklären wäre, wenn man das Choronepitheliom als gegeben annimmt.*

Daß sich beim Choronepitheliom gelegentlich Abweichungen vom Vorbild ergeben und gerade auch solche, welche sarkomähnliche Bilder vortäuschen, ist zur Genüge bekannt. Es seien diesbezüglich nur beispielsweise einige Angaben angeführt. So findet sich bei *Kaufmann* nachfolgende Angabe:

„Bei der atypischen Form (scil. Choronepitheliom) geht die eigentümlich balkige Anordnung des Choronepithels überall oder meist verloren; man sieht nur isolierte Zellen, die kompakt, stark färbar und sehr unregelmäßig geformt sind, oft riesige Kerne haben und riesenzellähnlich sind, in alledem aber noch an das Syncytium erinnern, während andererseits in dem bunten Gemisch von Zellen auch solche vom Typus der Langhansschen Zellen vorkommen können (die Verwechslung mit Riesenzellsarkom liegt hier nahe).“

Zwischen der atypischen und typischen Form gibt es Übergänge.“ Und weiter dann: „Die Metastasen zeigen manchmal ein Überwiegen syncytialer Balken oder großzelliger Massen, die dann wie Sarkom aussehen.“

*Fleischmann* beschreibt ein atypisches Choronepitheliom des Uterus und der Scheide in folgender Weise:

„Das Geschwulstgewebe bestand ausschließlich aus sehr großen isolierten dunklen ektodermalen Zellen, welche im Uterus, wo die Schleimhaut deciduale Beschaffenheit zeigte, das Gewebe diffus infiltrierte, unter hochgradiger Zerstörung bis zur völligen Substitution desselben durch die Geschwulstmassen. In den Scheidenknoten zeigte das Gewebe dagegen vielfach eine eigentümliche alveolare Anordnung zu Zellzapfen und Zellnestern. Sehr eigenartig war das Verhalten der Geschwulstelemente gegenüber den Gefäßen. Sie bildeten, die Gefäßwand völlig

substituierend, einen konzentrischen Mantel von Geschwulstgewebe um das wohl-erhaltene Endothelrohr, wobei ein Einbruch in die Gefäßlichtung nur selten zu beobachten war.“

Allerdings ist die eben geschilderte atypische Geschwulstform meist einheitlich in dieser Art aufgebaut, ohne daß gleichzeitig auch typisches Chorioneitheliom-Gewebe zur Ansicht gelangt. Eine Erklärung für die vom Typus abweichende Erscheinungsform des malignen Choroneithelioms wird *nirgends gegeben oder zu geben versucht*.

Es soll nun versucht werden, auch diese „*Atypie*“ in den Rahmen einer einheitlichen histogenetischen Auffassung gewissermaßen als eine Entwicklungsstufe einzugliedern.

Zu diesem Zwecke soll auch die physiologische Art der menschlichen Eieinbettung in den Kreis der Betrachtungen einbezogen werden.

In fast allen Beschreibungen junger Stadien der menschlichen Eieinbettung ist die Trennung des Trophoblasts in eine Langhanssche Zellschicht und das Syncytium bereits vollzogen. (*Peters, Linzenmeyer, Schlagenhafer und Verocay.*) Die allgemeine Annahme geht nun dahin, daß für das typische Chorioneitheliom das bereits zweischichtig differenzierte Choroneithel in dem Sinne die Geschwulstmatrix bilde, daß beide Zellarten für sich (jedoch gemeinsam) geschwulstmäßig wuchern. Diese Art der Wucherung hat keine Analogie in der Histopathologie der epithelialen Geschwülste.

Das veranlaßte auch zum Beispiel *Albrecht* zur Ansicht, daß das Chorioneitheliom ein Sarkocarcinom vorstelle, in dem die Langhansschen Zellen die epithiale vom Foetus stammende, das Syncytium die sarkomatöse Komponente darstelle, die das Reaktionsprodukt des mütterlichen Gewebes sei.

Durch diese Art der Zellwucherung (jede Art für sich) könnten die atypischen Chorioneitheliome mit mehr einförmigen Zellform nicht erklärt werden, da etwa eine Rückdifferenzierung zur Einschichtigkeit während des neoplasmatischen Wachstums doch wohl kaum angenommen werden kann. Anders würde die Sache, wenn man zur Erklärung der mehr gleichförmigen Zellwucherung beim atypischen Choroneitheliom — und damit auch des Primärtumors in vorliegendem Falle — auf ein *Stadium der Eieinbettung* zurückgreifen könnte, wo eine Differenzierung des Choroneithels zur Zweischichtigkeit noch nicht erfolgt ist, wo also noch der einschichtige unreife Chorionüberzug des Eies vorliegt mit seiner schlummernden Potenz, sich bei weiterer Entwicklung des Eies einerseits, bei tumorartigem Wachstum andererseits in zwei Zellarten und -schichten zu differenzieren.

Jüngst beschrieb *Temesvary* ein junges menschliches Ei in situ, das jüngste bisher beobachtete, wo diese Trennung noch nicht vollständig erfolgt war, sondern Zellverbände des Trophoblasts zur Beobachtung

gelangten, die weder der einen, noch der anderen Zellart entsprachen, was Temesvary veranlaßte, diesen Zelltypus als Zellen der einheitlichen Trophoblastschicht anzusehen, aus denen als Mutterzellen sowohl die Langhansschen als auch die syncytialen Zellen hervorgehen; Übergänge von Langhansschen Zellen in Syncytien oder umgekehrt kommen nach diesem Autor niemals vor.

„An Stellen, wo Trophoblastzellen mit Blut in Berührung kommen (Robert Meyer), entstehen Syncytien. Man gewinnt aber nicht den Eindruck, als wenn die Umwandlung in Syncytien nur wegen Berührung mit Blut erfolgt, sondern als wenn das Auftreten von blutdurchtränkten Verflüssigungszellen eine Folge der Bildung syncytialer Elemente sei. Denn wiederholt beobachtet man Syncytiumzellen mitten zwischen den Trophoblastzellen (aus denen sie offenbar entstehen). Es scheint, als wenn die Langhansschen Zellen immer nur mit Zotten vergesellschaftet auftreten, das heißt also, daß der Trophoblast in Berührung mit dem mittleren Keimblatt (Zottenstroma) Zellen mit deutlichen Zellgrenzen, dagegen in Berührung mit mütterlichem Gewebe (Decidua, Blut) Syncytium bilde.“ Und weiter: „Der Ektoblast (Trophoblastschale) ist das Keimgewebe für das Syncytium und die Langhansschen Zellen.“

Könnte man sich nun vorstellen, daß ein befruchtetes Ei in der Gebärmutter wohl zur Einnistung, aber nicht zur Entwicklung gelangt und daß es dann, ausgehend von den widerstandsfähigeren, lebensfähig gebliebenen Zellen des noch undifferenzierten Trophoblasten, zum geschwulstmäßigen Wachstum gekommen sei, so wäre auch die Möglichkeit gegeben, daß im Primärtumor und in der ältesten Metastase zwar noch diese Zellart ohne Differenzierungstendenz neoplastisch gewuchert sein könnte, dabei nur durch die Ansätze zur Riesengewichtung und die enge Beziehung zu den Gefäßen ihre wirkliche Natur als Trophoblastzellen verrätet, während erst in den späteren auf dem Blutwege erfolgten Metastasen sich die Differenzierung zum typischen Chorionepliom vollzogen hätte.

Einer ähnlichen Ansicht gibt Nägele Ausdruck, der bei einer 47jährigen Frau  $15\frac{1}{2}$  Monate nach einer Auskratzung wegen Fehlgeburt den Durchbruch eines Chorionepliom in die Bauchhöhle beobachtete. Ungewöhnlich war das histologische Bild:

„Während man sonst im Chorionepliom meist Zellverbände von beiden Epithelschichten der Chorionzotten, seltener ausschließlich Syncytien findet, enthält unser Tumor gar keine gut ausgebildeten Syncytien. Es besteht vielmehr ausschließlich aus gut abgegrenzten Zellen mit großen hellen Kernen und sehr unregelmäßigen Umrissen, das Chromatin ist fast in allen Kernen in feinem Netzwerk und einzelnen Klümpchen angesammelt. An einzelnen Stellen sieht man 2—4 Zellkerne hart aneinander liegen in gemeinsamem Protoplasma. Es besteht also eine gewisse Neigung zur Syncytiumbildung, aber ohne daß die beiden Formen des epithelialen Zellverbandes durch ein deutliches Charaktermerkmal unterschieden wären. Vielmehr finden sich da und dort einzelne Zellen mit gleichmäßig dunkel gefärbten Kernen und neben den häufigen dunkelkernigen syncytialen

Bildungen auch solche mit großem hellen Kern. Da der gemeinsame Ursprung der beiden Zottenepitheillagen aus dem embryonalen Ektoblast jetzt feststeht, kann das Vorkommen solcher Übergangsformen nicht überraschen. Sie sind übrigens nicht nur in Chorionepitheliien, sondern auch bei den normalen chorialen Wanderzellen beobachtet.“

*Die „atypische“ Chorionepitheliomform würde dann nur eine geschwulstartige Wucherung der noch ziemlich einheitlichen Trophoblastzellen, und zwar mit beginnender Differenzierung vorwiegend im Sinne syncytialer Zellelemente, darstellen.*

Ob auch Geschwulstformen vorkommen, die allein einer Wucherung im Sinne einer Differenzierung zu *Langhansschen Zellen* entsprechen, müßten erst weitere Beobachtungen erweisen. Bereits *Pick* hat die Möglichkeit der Entstehung von Neubildungen durch elektive Wucherung der Langhansschen Zellen angenommen und solche Geschwülste als *Epithelioma chorioektodermale* bezeichnet. Seine Lehre wurde aber von *Risel* abgelehnt.

Es wäre nicht undenkbar, daß etwa ein Teil der vergleichsweise seltenen Rundzellsarkome des Uterus genetisch auf undifferenzierte Trophoblastzellen zurückgeführt werden könnte, und sich damit wieder eine Form des Rundzellensarkoms als *epithelialer Tumor* erweisen würde, wie die lange Zeit hindurch fälschlich als Rundzellsarkome des Hodens, des Ovariums und des Rachens geführten Geschwülste.

*Zusammenfassend* könnte man sich im Sinne vorstehender Ausführungen den Ablauf bei der Geschwulstentstehung des beschriebenen Falles wie folgt vorstellen: Bei einer 62jährigen Frau kam es zu geschwulstmäßigem Wachstum in der Uteruswand lebensfähig gebliebener Zellen des noch undifferenzierten Trophoblasten, die nach Zugrundegehen eines befruchteten Eies dort liegen geblieben waren. Zur Zeit der Exstirpation dieses Primärtumors hatte dieser bereits eine Metastase gleicher Wucherungsform in den retroperitonealen Lymphknoten gesetzt, die im Laufe eines Jahres zu der Größe eines Kindkopfes herangewachsen war, ohne außer Ansätzen zur Riesenzellbildung eine Differenzierungstendenz zu bekunden. Diese Metastase wirkte nach Exstirpation des Primärtumors gewissermaßen als „zweiter Primärtumor“, der in einem späteren Zeitpunkte durch Einbrüche in die Blutbahn (Pfortader- und großen Kreislauf) Veranlassung zu den zahlreichen Metastasen gab, wie sie sich bei der Obduktion in allen Organen fanden und die wohl als ungefähr gleichaltrig angesprochen werden können. Warum es dann in diesen Metastasen 2. Ordnung nach beträchtlichem zeitlichen Intervall zu einer Differenzierung in die beiden Zellarten des Trophoblasten gekommen war, ist vorläufig schwer verständlich. Vermutungsweise könnte das veränderte Milieu, der innige Kontakt mit Blut und blutreichen Organen dazu Veranlassung gegeben haben.

Ich bin mir wohl bewußt, daß mein Versuch, die *histogenetische Zusammengehörigkeit* scheinbar so wenig Gemeinsames aufweisender Erscheinungsformen der Geschwulst im vorliegenden Falle wahrscheinlich zu machen, nur hypothetische Geltung haben kann. Weitere Beobachtungen an übereinstimmenden Fällen werden erst die Tragfähigkeit dieser Hypothese zu erweisen haben.

### Literaturverzeichnis.

- Albrecht*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., XII. Tag. 1908, S. 72. — *Aschoff*, Arch. f. Gynäkol. **50**, 511. 1896. — *Carnot und Marie*, Bull. de la soc. anat. de Paris, Januar 1898. — *Davidsohn*, Charité-Annalen **29**, 426. 1905. — *Dopter*, Arch. de méd exp. et d'anat. pathol. **12**, 769. 1900. — *Dunger*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **31**, 296. 1905. — *Fischer, B.*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **12**, 399 u. 462. 1913. — *Fischer, W.*, Arch. f. Gynäkol. **110**, 496. 1919. (Lit.) — *Fleischmann*, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **17**. 1903. — *Forster*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **127**, 562. 1922. (Lit.) — *Frank*, Journ. of the Americ. med. assoc. **46**, 248. 1906. — *Fritze*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **15**, 154. 1916. (Lit.) — *Hitschmann und Christofoletti*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 654 u. 705. — *Hörnicke*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **29**, 131. 1923. (Lit.) — *Kassjanow*, Diss. St. Petersburg 1896. — *Kaufmann*, Lehrb. d. spez. pathol. Anat. 7. Aufl. 1923. — *Koritschoner*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**, 501. 1921. (Lit.) — *Krösing*, Arch. f. Gynäkol. **88**, 469. 1909. (Lit.) — *Langer*, Med. Klinik 1919, S. 1120. — *Linzenmeyer*, Arch. f. Gynäkol. **102**. 1914. — *Lubarsch*, Fortschr. d. Med. **11**, 805 u. 845. 1893. — *Mallassez und Monod*, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1878, S. 375. — *Marchand*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **32**. 1895; **39**. 1898. — *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. 1901, S. 1303. — *Meyer, R.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1909, H. 25. — *Michel*, Zentralbl. f. Gynäkol. **29**, 422. 1905. — *Mönkeberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**, 381. 1907. — *Nägelsbach*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 510. — *Nagy*, Arch. f. Gynäkol. **115**, 585. 1922. — *Pels-Leusden*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **142**, 1. 1895. — *Peters*, Über die Einbettung des menschlichen Eies. Leipzig u. Wien 1899. — *Pick, L.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1904, H. 7 u. 8; 1905, H. 13. — *Pick, L.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180**, 172. 1905. — *Pick, L.*, Zentralbl. f. Gynäkol. **29**, 545. 1905. — *Pick, L.*, Arch. f. Gynäkol. **76**, 191. 1905. — *Polano*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **75**, 149. 1913. (Lit.) — *Ries*, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1522. — *Risel*, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **11/2**. 1907. (Lit.) — *Risel*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **42**, 233. 1907. — *Risel*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., XIII. Tag. 1909, S. 390; XVII. Tag. 1914, S. 386. — *Schlagenhaufer*, Wien. klin. Wochenschr. 1902, S. 571 u. 604. — *Schlagenhaufer*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., V. Tag. 1902, S. 209. — *Schlagenhaufer und Verocay*, Arch. f. Gynäkol. **105**, 151. 1916. — *Schmorl*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., VIII. Tag. 1904, S. 39. — *Scott und Lonkope*, Bull. of the Ayer clin. laborat. of Pensylv. hosp. **2**, 56. 1905. — *Sigl*, Ann. d. städt. Krankenh. zu München **14**. 1906—1908. — *Sjövall*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **7**. 1911. — *Stärk*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **21**, 142. 1918. — *Sternberg*, Zeitschr. f. Heilk. 1905, S. 10. — *Temesvary*, Arch. f. Gynäkol. **115**, 184. 1922. — *Voigt*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1925, H. 11, S. 573.