

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln, Abt. Augustahospital.
Leiter: Privatdoz. Prosektor Dr. *Frank*.)

Zur Histogenese der „Follikulome“.

Von

Dr. med. **Ad. Ujma**,
ehem. Vol.-Ass. des Institutes.

Mit 3 Textabbildungen.

(*Ein eingegangen am 11. Mai 1925.*)

In letzter Zeit sind die Veröffentlichungen über Granulosazelltumoren (*v. Werdt*) oder auch Follikulome (*Aschner*) etwas häufiger geworden. Die verschiedenen Namen, die zum größten Teil auf die Abstammung des Gewächses Bezug nehmen, geben auch gleichzeitig die einzelnen Stufen der Entwicklung an. Nach *E. Kaufmann* kann man die genannten Neubildungen in 2 große Gruppen einteilen: die primitivste Stufe strangartig, alveoläre Granulosazelltumoren, die nächste Stufe ahmt die Bildung von Ureiern bzw. Eifächern, Eiballen — freilich sehr unvollkommen — nach. Von *Krompecher* werden die Granulosazelltumoren eingeteilt in 1. das Oophoroma oder Adenoma folliculare, wobei follikelähnliche Gebilde entstehen; 2. den gewöhnlichen Medullarkrebs mit wenig differenziertem Epithel in Nestern und Strängen; 3. das gyrriforme Carcinom — das ziemlich differenzierte Epithel der Hohlräume wuchert in Falten oder Windungen —; 4. die follikuloiden Carcinome mit sehr wenig differenziertem Epithel mit den mannigfachsten Bildungen. Diese „Follikulome“ sind sehr formenreich; weist doch jede neue Veröffentlichung auf Unterschiede bezüglich bereits bekannt gewordener Fälle hin. Die Ähnlichkeit mit Follikeln ist oft überraschend groß. So auch bei unserem Gewächs, das von einer 35jährigen Frau stammt. Klinisch standen Gebärmutterblutungen im Vordergrunde.

Es handelt sich um eine 5 : 2,5 : 3,5 cm kleinhühnereigroße Ovarialgeschwulst, deren Oberfläche leicht höckerig ist und noch stellenweise Reste durchtrennter Verwachsungen — das Gewächs ist operativ entfernt worden — aufweist. Auf dem Schnitt ist es ziemlich homogen und leicht markig. An einer Seite sind anscheinend spärliche Reste von normalem Eierstock vorhanden. Mikroskopisch fällt schon bei schwacher Vergrößerung der alveoläre Bau auf (Abb. 1), obwohl in den einzelnen Abschnitten beinahe krasse Unterschiede in bezug auf Anordnung und Menge des Gewächsgewebes herrschen. Hand in Hand damit gehen Verände-

rungen in der Anordnung und dem Aussehen des die Gewächsmassen umgebenden Bindegewebes. Liegen in dem einen Teile der Neubildung, die dem als Rest normalen Ovarialgewebes angesprochenen Teile am entferntesten ist, Epithelhaufen zu zahlreichen Strängen und Inseln angeordnet in faserigem, ziemlich kernarmem Bindegewebe, so finden wir andererseits in den dem normalen Ovarialgewebe benachbarten Abschnitten nur spärliche Stränge in recht kernreichem, dem normalen Ovarialbindegewebe fast völlig ähnlichem Bindegewebe. In den stark von Geschwulstgewebe durchsetzten Teilen sehen wir zahlreiche Epithelhaufen, die teils zu längeren kernreichen Strängen und Inseln angeordnet sind, teils Ausläufer in das sie umgebende Bindegewebe entsenden. Die kernreichen Gewächsmassen zeigen kubische bis zylindrische Zellform. Durchweg ist in ihnen ein großer runder, den Zelleib fast ausfüllender Kern zu finden. An einzelnen Stellen überwiegt das Geschwulstgewebe bedeutend. Es scheiden dann nur dünne Bindegewebsssepten die einzelnen Haufen und Stränge voneinander. Hingegen überwiegt in dem anderen Teile der Neubildung, der dem Rest des normalen Eierstocks näher liegt, das derbe zellreiche Bindegewebe, und das Gewächsgewebe durchsetzt es nur spärlich, aber in zusammenhängenden, strichartigen Herden. In den überwiegend

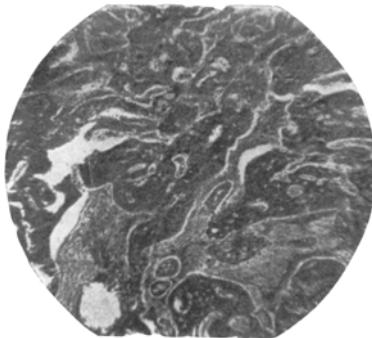


Abb. 1.

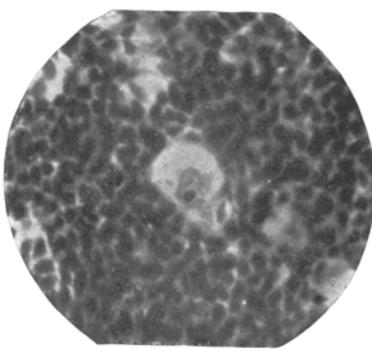


Abb. 2

Gewächsgebilde enthaltenden Teilen fallen eigenartige Bildungen auf, die — in der Literatur des öfteren beschrieben — doch unbedingt einer näheren Beschreibung bedürfen.

Inmitten eines größeren, inselartig im Bindegewebe liegenden Epithelzellenhaufens finden sich eine, manchmal auch mehrere hellere Stellen. Dadurch gewinnt der Teil das Aussehen einer Follikelanlage mit eingelagerter Eizelle. Was diesen Eindruck noch verstärkt, ist der Umstand, daß schon mit schwacher Vergrößerung eine leicht hydropisch gequollene Zelle in dieser als heller Fleck gekennzeichneten Vakuole sichtbar ist (Abb. 2). Bei starker Vergrößerung — besser noch mit Olimmersion — läßt diese Zelle, die größer ist als die sie umgebenden Gewächszellen, noch einige bemerkenswerte Einzelheiten erkennen. Das Protoplasma der an „Eizellen“ erinnernden Zelle ist unterschiedlich gefärbt. Man unterscheidet deutlich einen großen hellen Hof in ihm, exzentrisch gelagert, einen etwas dunkleren, der den tief dunkelgefärbten Kern umgibt. In dem dunkleren Hof sind einige kleine kernartige Flecke bemerkbar. Die Deutung dieser Zellen als „Eizelle“ hat bei oberflächlicher Betrachtung sicher etwas ungemein Verlockendes; doch ist sie bei klarer Sichtung aller Umstände abzulehnen. Mit *v. Gieson* färbt sich dieser Teil schmutziggelb. Auch ähnliche Bilder wurden beobachtet, doch handelte es sich um Bindegewebsquerschnitte (Abb. 3).

Auf Grund dieser Beobachtung mußte die hydropische Zelle an Beachtung gewinnen. Die Tatsache, daß nur verhältnismäßig wenige solcher Zellen gefunden wurden und die Hohlräume unter sonst gleichen Verhältnissen, jedoch ohne eine Andeutung einer derartigen Zelle recht zahlreich waren, ließ den Gedanken aufkommen, daß es sich um degenerierte Zellen in hydropischer Quellung, die in den jetzigen freien Hohlräumen eben mit völliger Zerstörung geendet hatte, handele. Aber die Frage: „Eizelle“ oder nicht? war doch aufgeworfen und harrte der Lösung. In der gesamten neueren Literatur wird die Deutung „Eizelle“ abgelehnt, wenn sie auch nur als „degenerierte Eizelle“ angeprochen wird. Wir sind auch der Ansicht, daß es sich nicht um eine „Eizelle“ handele.

Der Rest des normalen Eierstocksgewebes weist einige Follikel auf; allmählich setzen dann in dem ziemlich breiten Bindegewebsraum die strichartigen Gewächsabschnitte ohne jede Übergangsform ein. In den Veröffentlichungen werden, wie eingangs bemerkt, viele ähnliche Bilder beschrieben, so von *O. Seifried* 1923, der von Zellkomplexen, die solid aussehende Kugeln oder Zapfen bilden, mit z. T. verschiedenen dicken Zellringen und einem oder mehreren Hohlräumen, in die meist in Degeneration begriffene Zellen oder Zellreste eingeschlossen sein können, spricht. Auch erwähnt *Seifried* Bindegewebsringe, von denen die Epithelhaufen umgeben sind. Wir konnten aber im Gegensatz zu *O. Seifried* keinerlei Unterschiede bemerken, die eine Ähnlichkeit mit der Lamina int. und ext. hätten vortäuschen können. Einen Cumulus oophorus und Mitosen haben wir auch nicht gefunden. Auch *Ulesko Stroganova* bringt eine ähnliche Beschreibung: Der eigenartige Charakter dieser Zellherde . . . wird jedoch durch eine nicht selten zentral gelegene sehr große ovale oder runde Zellen von regelmäßiger Form bedingt, in der sich nur in einzelnen Fällen der Zellkern mit dem glänzenden Zellkörnchen nachweisen läßt. In unserem Falle waren Zellkörnchen nicht feststellbar.

Der organische Bau des Gewächses und seine an Primärfollikel erinnernden Bildungen sowie die gesteigerte Wachstumsneigung der Epithelkomplexe lassen die Diagnose „Folliculoma ovarii malignum“ gerechtfertigt erscheinen.

Unsere Präparate lassen keine zwingende Begründung der Histogenese des Gewächses zu. Wir sind daher genötigt, andere bereits

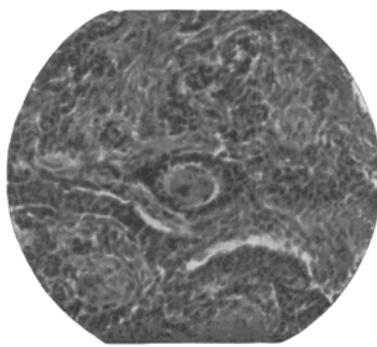


Abb. 8.

besprochene Fälle heranzuziehen. Der beschriebene Fall ähnelt dem Fall 2 von *Krompecher* 1924. Er glaubt, daß die Hohlräume aus Einstülpungen des Oberflächenepithels einerseits bzw. aus Granulosazellenhaufen und -ballen andererseits entstanden sein dürften.

Ulesko Stroganova ist in der Lage am gegenseitigen Ovar in Kanälchen und Schläuchen, die dort gefunden worden sind, Epithel nachzuweisen, das sonst nicht im normalen Eierstock vorkommt. *Stroganova* hält den Rückschluß, daß es sich um „embryonale Nachbleibsel“ handelt, für naheliegend.

Auch *Aschner* glaubt an verspätete Neubildung von Follikeln in pathologischen Fällen und mißgebildete Eizellen, da sie aus offenbar embryonal gebliebenem Mutterboden der Granulosazellenhaufen entstehen.

H. O. Neumann betont die Neigung des aus dem fötalen Leben liegebliebenen Granulosaepithel der Granulosaballen zur Wucherung und Geschwulstbildung.

Auch sonst findet man die Meinung vielfach vertreten, daß derartige Gewächse aus verlagerten bzw. zurückgebliebenen oder wenig differenzierten epithelialen Keimen der Granulosaballen oder früheren Entwicklungsstadien stammen. Das reife Follikelepithel scheidet als Geschwulstkeim nach *R. Meyer* vollkommen aus. Es liegt dabei wohl die Ansicht zugrunde, daß das Follikelepithel derartig ausgereift — differenziert — ist, daß eine Wucherung für dasselbe unmöglich geworden ist. Die Tatsache, daß in den verschiedensten Altersstufen des Eierstocks keinerlei Anzeichen einer pathologischen Wachstumsneigung des Follikelepithels beobachtet worden sind, kann immer noch nicht als durchaus ausschlaggebend betrachtet werden, da man bei einem derartig kleinen Objekte mit Verhältnissen zu rechnen hat, die eine genaue Feststellung kleinstter Veränderungen fast zur Unmöglichkeit machen. Wäre es nicht möglich, daß in sonst normalen Follikeln geringste Häufungen des Follikelepithels, die vielleicht als Geschwulstkeime anzusehen wären, übersehen worden sind, gerade weil sie so unauffällig waren? Hier ist wohl der Einwand, ob es sich wirklich um *reifes* Follikelepithel handelt, berechtigt, der Beweis aber z. Z. noch nicht zu erbringen. Es ist mir bekannt, daß derartige geringe Wucherungen des Follikelepithels beim Kaninchenovar bei Gewebszüchtung als Nebenbefund beobachtet worden sind. Durchaus zuverlässige Schlüsse läßt eben dieser Befund auch nicht zu.

Eine spezielle Prüfung etwaiger Wachstumsneigungen des Follikel-epithels dürfte sich darum als notwendig erweisen. Hat doch schon *R. Meyer* auf häufig vorkommende Unregelmäßigkeiten in der Entwicklung bei älteren Föten und Neugeborenen namentlich in der Marksschicht hingewiesen. Wenn wir mit *v. Werdt* sagen: „Die Granulosa-zelltumoren unterscheiden sich histologisch durch das Aussehen des Epithels sowie die Neigung zur ‘Follikelbildung’ von allen übrigen epithelialen Ovarialtumoren, speziell von den Cystomen“, so ist das

eigentlich alles, was wir mit Begründung über diese Gewächse aussagen können. Bewiesen ist die Entstehung der Neubildung aus verlagertem embryonal gebliebenem Keimepithel ebensowenig, wie man die Möglichkeit eines spontanen Wachstums fertigen Keimepithels unter pathologischen Verhältnissen ablehnen kann.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Aschner, B.*, Arch. f. Gynäkol. **115**. 1922. — ²⁾ *Emanuel*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **27**. 1893. — ³⁾ *Gottschalk*, Arch. f. Gynäkol. **59**. 1899. — ⁴⁾ *Jung*, Inaug.-Diss. Straßburg 1908. — ⁵⁾ *Kaufmann, E.*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. 2. 1922. — ⁶⁾ *Krompecher, E.*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **88**, 2. 1924. — ⁷⁾ *Liepmann, W.*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **52**. 1904. — ⁸⁾ *Meyer, R.*, Arch. f. Gynäkol. **109**. 1918. — ⁹⁾ *Meyer, R.*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **77**. 1915. — ¹⁰⁾ *Meyer, R.*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **71**. 1912. — ¹¹⁾ *Neumann, H. O.*, Arch. f. Gynäkol. **121**. 1923. — ¹²⁾ *Schröder*, Arch. f. Gynäkol. **64**. 1901. — ¹³⁾ *Seitried, O.*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**. 1923. — ¹⁴⁾ *Stroganova, Ulesko*, Arch. f. Gynäkol. **121**. 1923. — ¹⁵⁾ *Voigt*, Arch. f. Gynäkol. **70**. 1913. — ¹⁶⁾ *v. Werdt*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. — Ausführliche Literaturangaben bei den Genannten.
-