

(Aus der Frauenklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf — Direktor: Prof. Dr. O. Pankow — sowie der Frauenklinik von Geheimrat Prof. Dr. P. Straßmann, Berlin.)

Granulosazellcarcinome.

(Ein Beitrag zur Frage der Keimepithelblastome des Ovariums.)

Von

Hans-Otto Neumann,

Assistent an der Düsseldorfer Frauenklinik, ehemal. Assistent der Straßmannschen Klinik.

Mit 15 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Juni 1925.)

Eine der brennendsten Fragen, die zur Klärung des gesamten Geschwulstproblems gehören, ist vor allen Dingen die Erforschung des Anlagematerials der bösartigen Gewächse. Die Schwierigkeiten, die dem pathologischen Anatomen hier begegnen, sind zumeist unüberbrückbar, da es ein gewagtes Unterfangen ist, aus einem fertig ausgebildeten Tumor auf das betreffende Anlagematerial zu schließen.

Speziell weist das Ovarium eine fast unübersehbare Mannigfaltigkeit in der Geschwulstbildung auf. Die Verwirrung bei der histogenetischen Beurteilung gerade dieser Gewächse ist immer noch trotz der muster-gültigen Klärung durch *Robert Meyer* so groß, daß man noch in der speziellen pathologischen Anatomie von *Kaufmann* (1922) lesen kann, daß als Ausgangspunkte für die primären bösartigen epithelialen Geschwülste des Eierstockes das Keimepithel oder das Follikelepithel angesprochen werden kann, oder das in anderen Fällen sich eine vorher gutartige Geschwulst sekundär krebsig umwandelt. Demnach unterscheidet *Kaufmann*:

- a) solide Eierstockcarcinome,
- b) die carcinomatösen Cystome.

Dagegen hat *Robert Meyer* die epithelialen Neubildungen des Eierstockes nach histogenetischen Gesichtspunkten folgendermaßen eingeteilt:

A. *Blastoma cilioepitheliale* (Keimepithelblastom):

1. Adenoides (solidum), 2. cysticum, 3. papillare, 4. Kombination von 1 bis 3 usw., 5. carcinomatousum, 6. partim carcinomatousum (Cysto-carcinomatousum, adenocarcinomatousum, papilocarcinomatousum usw.).

B. *Blastoma epitheliale pseudemucinosum* (Schleimepithelblastom, Terato-Blastoma entodermale?):

1. Adenoides, 2. cysticum, 3. pseudopapillare, 4. Kombination von 1 bis 3, 5. carcinomatosum, 6. partim carcinomatosum in Kombination mit 1—3).

C. *Kombinierte Tumoren:*

1. Adenofibrome und Fibroadenome mit und ohne Papillen-Blastoma cilioepitheliale fibromatosum, 2. die Kombination mit Sarkom, 3. Blastoma cilioepitheliale et pseudomucinosum combinatum.

Ich habe schon mehrere Male auf die *Robert Meyersche* Einteilung hingewiesen und speziell in einer Arbeit über das Folliculoma ovarii dargetan, daß auch diese Neubildung zu den Keimepithelblastomen zu rechnen ist.

Unter Folliculoma ovarii verstehen wir nach *Robert Meyer* das Carcinoma ovarii folliculoides et cylindromatosum. Oder man bezeichnet sie nach der vermutlichen Histogenese als Granulosazelltumoren (*Robert Meyer* und *v. Werdt*). Wenn auch in histogenetischer Hinsicht die Ansichten der Forscher nicht immer übereinstimmen, so ist aus den Beschreibungen und Abbildungen recht deutlich zu erkennen, daß eine Reihe von Gewächsen als Granulosazelltumoren — Folliculome — angesprochen werden müssen, die als solide Carcinome, Cylindrome und Endotheliome bezeichnet worden sind. So berichtet z. B. *Gebhard* über primordialeierähnliche Bildungen in einem Carcinoma solidum, und *v. Kahlden* über eine eigentümliche Form des Ovarialcarcinoms mit follikelähnlichem Gebilde. Mit diesem Falle identisch ist der Fall von *Mengershausen*. Die von *Hans Schröder*, *Blau*, *Vignard*, *W. Carl*, *Glockner*, *Liepmann*, *v. Werdt*, *Robert Meyer*, *Aschner*, *Robert Schröder*, *de Lemos*, *Ulesco Stroganowa*, *Robinson*, *Seifried* und *Krompecher* beschriebenen Neubildungen gehören meines Erachtens alle zu der Gruppe der Follikulome bzw. der Granulosazelltumoren. Umgekehrt sind Gewächse als Follikulome beschrieben und bezeichnet worden oder später von anderen Autoren als solche gedeutet worden, die nachweislich nicht dazu gehören (z. B. *Lönnberg*, *Voigt*, *Gottschalk*, *Ingier*, *Brenner*, *Kretschmar*).

Ich bin bereits in meiner früheren Arbeit über dieses Thema auf die Beurteilung dieser verschiedenen Gewächse eingegangen. Es erübrigt sich deshalb eine nochmalige Kritik.

Da in der Tat derartige Tumoren eine fast unbeschränkte Vielgestaltigkeit in ihrem morphologischen Aufbau aufweisen können, ist es verständlich, daß man oft in der Literatur ganz außerordentlichen Erklärungs- und Deutungsschwierigkeiten dieser besonderen Carcinomform begegnet. Gibt es doch Granulosazellgewächse, in denen nirgendwo die charakteristischen folliculoiden Gebilde nachgewiesen werden können, die allein nur eine eingehende histologische Beurteilung möglich machen; die Diagnose wäre unmöglich, wenn nicht in fortlaufenden

Reihen von Fällen ihre genetische Verwandtschaft durch immer wiederkehrende Übergangsbilder anerkannt werden müßte.

In überzeugender Weise ist es *Robert Meyer* gelungen, die Zusammengehörigkeit so verschiedenartig gebauter Ovarialcarcinome nachzuweisen. Ebenso überzeugend sind die in allerjüngster Zeit von *Krompecher* veröffentlichten Berichte. *Krompecher* spricht sich vor allen Dingen auch dahin aus, daß die Bezeichnung Granulosazelltumoren nur eine Gruppenbezeichnung darstellt, und daß der von *Robert Meyer* eingeführte Name *Carcinoma folliculoides et cylindromatosum* allen anderen Benennungen vorzuziehen ist. Zur Gruppe der Granulosazellgeschwülste zählt *Krompecher*:

- a) die gutartigen Oophorome;
- b) die Carcinome, die er nach ihrem histologischen Bilde einteilt in
 1. solide gewöhnliche Medullärkrebse,
 2. gyriforme Carcinome,
 3. folliculoide Carcinome.

Trotzdem halte ich es bei der *scheinbaren* Seltenheit derartiger Befunde für zweckdienlich, auch meinerseits nochmals auf dieses Thema einzugehen, da ich über 6 derartige Fälle verfüge, die sich in höchst charakteristischer Weise aneinanderreihen lassen.

1. Ovarialcarcinome mit folliculoidem Bau = Carcinoma folliculoides ovarii (s. Folliculoma ovarii).

Diese charakteristische Form wurde zuerst eindeutig von *v. Kahlden* beschrieben, und in der Hauptsache entsprechen die beiden folgenden Fälle dem *v. Kahlden* sehen Typus.

Fall 1. Frau P. G., 50 Jahre alt (virgo intacta).

Familiengnamnese: Vater tot, Mutter an Unterleibskrebs mit 35 Jahren gestorben, 3 Geschwister gesund.

Seit ihrer Kindheit epileptische Anfälle. Sonst keine ernsten Krankheiten durchgemacht.

1. Regel mit 16 Jahren regelmäßig, alle 4 Wochen. Menopause seit 2 Jahren.

Patientin, erst seit 5 Wochen krank, klagt über Appetitlosigkeit, Erbrechen, Schwäche und Schmerzen im Abdomen sowie in der rechten Leistenbeuge. Seit 14 Tagen bemerkt Patientin Knoten in der Leistenbeuge. Seit 3 Wochen geringer Blutabgang aus der Scheide.

Allgemeiner Status: Mittegroße schwächliche Patientin, mäßiger Ernährungszustand, Gesichtsfarbe grün-gelblich. Hals- und Brustorgane o. B. Keine Kopfschmerzen. Alle Reflexe auslösbar in normaler Stärke.

Abdomen: Spitzbauch, kein Ascites nachweisbar. In der rechten Unterbauchseite über dem Ligamentum pouparti ist in der Tiefe ein Gewächs zu fühlen. Rechte Leistenlymphknoten sind geschwollen, etwa kirschgroß, hart, nicht druckempfindlich. Linke Leistenlymphknoten ebenfalls geschwollen, haselnußgroß und ziemlich hart.

Genitalbefund: Scheide sehr eng, Hymenalring erhalten, kaum für einen Finger durchgängig. Deshalb wird rectal untersucht. Uterus mannsfaustgroß anteponiert-

eleviert, beweglich eingebettet zwischen knolligen verschieblichen Massen, die scheinbar vom rechten Eierstock ausgehen und im ganzen kindskopfgroß sind.

Operation: Laparotomie. Kein Ascites. Ein großes, schwer bewegliches Gewächs, das vom rechten Ovarium ausgeht, hängt breit an der rechten Beckenwand. Es ist weich und zum Teil so nekrotisch, daß große Stücke abbröckeln. Der Uterus ist frei, beweglich, die linken Adnexe zeigen keinerlei Veränderungen. Es wird die Totalexstirpation angeschlossen. Nach Entfernung einiger verdickter Gekröselymphknoten Schluß der Bauchhöhle. Die Lymphknoten in der rechten und linken Leistenbeuge werden herausgeschält. Patientin wird am 26. Tage p. op. als geheilt entlassen, mit der Weisung, sich zur Nachbestrahlung einfinden zu wollen.

Pathologisch-anatomischer Befund: Makroskopisch hat man einen mannsfaustgroßen weichen Uterus vor sich. Auf dem Durchschnitt sieht man eine mächtige Hypertrophie und Hyperplasie des Endometriums (0,5—0,8 cm dick). Die rechten Adnexe stellen eine knollige, über mannsfaustgroße Neubildung dar, so daß Einzelheiten nicht zu entwirren sind. Größe 14 : 10 : 7. Gewicht 120 g. Das Gewächs fühlt sich zum Teil cystisch, zum Teil hart, zum Teil aber auch recht weich an. Die weichen nekrotischen Massen bröckeln leicht ab. Oberfläche teilweise glatt, von rötlichgelber Farbe. Auf der Schnittfläche ist der oberste Teil cystisch. Die Cyste enthält serösen Inhalt. Farbe der Schnittfläche ockergelbgrau, durchzogen von weißlichbraunen Strängen.

Mikroskopischer Befund des Uterus: Typische glanduläre, zum Teil cystische Hypertrophie und Hyperplasie des Endometriums, nirgendwo Zeichen von Bösartigkeit.

Ovarium (Tumor) an den Randteilen des oberen Teiles, dort, wo makroskopisch schon 2 walnußgroße Cysten zu sehen waren, sieht man ein derbes Bindegewebe, in welchem noch einzelne Corp. albicantia sich nachweisen lassen. Das Cystenepithel ist plattgedrückt, so daß kein abschließendes Urteil darüber abgegeben werden kann. Die Cysten selbst aber stehen in keinerlei Beziehung zu der Neubildung, die dicht bis an die Cysten heranreicht und zum größten Teil sich als vollkommen nekrotisch erweist. Nicht nekrotische Partien zeigen überall die typischen follikuloiden Gebilde, wie ich sie weiter unten bei Beschreibung des 2. Falles noch näher angeben werde, so daß ich hier auf eine genaue Beschreibung verzichten kann.

Wichtig für diesen Fall aber ist, daß man auch in den Metastasen der Lymphknoten neben soliden Krebsnestern auch derartige follikuloide Gebilde findet.

Während nun dieser Fall an sich einfach zu diagnostizieren war, wegen des höchst charakteristischen Aufbaues, der noch nicht nekrotischen Abschnitte, bot die Vielgestaltigkeit des nun folgenden Falles schon mehr Schwierigkeiten bei der Diagnosenstellung, da zuerst Schnitte untersucht wurden, die eine nicht zu verkennende Ähnlichkeit mit einer Struma ovarii hatten (Abb. 1).

2. Ovarialcarcinom mit überwiegend follikuloidem Bau = Carcinoma folliculoides et cylindromatosum.

Fall 2 (vgl. Arch. f. Gynäkol. **121**). Frau A. M., 36 Jahre.

Familienanamnese: o. B. Als Kind Masern und Scharlach. Mit 24 Jahren Malaria. Mit 19 Jahren 1. Menses, die bis zu ihrer Ehe immer regelmäßig verlief, alle 4 Wochen, Dauer 3—4 Tage. Geringer Blutverlust, geringe Schmerzen. Keine Geburt, keine Fehlgeburt. Seit 11 Jahren ist Patientin verheiratet und blutet seitdem in unregelmäßigen Zeitabständen. Ein halbes Jahr nach der Ehe mußte

sie zum ersten Male wegen Blutungen ausgeschabt werden. Patientin blutete trotzdem weiter. Die meisten Ärzte, die sie in all den Jahren aufsuchte, erklärten sie für nervös. Vor 8 Jahren erneute Ausschabung, danach blutete Patientin 5 Monate nicht, danach wieder erneute heftige Blutungen, von fast 4 monatiger Dauer. Es kam wiederholt vor, daß Patientin 6 Monate überhaupt nicht blutete. Zur Zeit blutet Patientin seit einem halben Jahr fast ununterbrochen.

Allgemeiner Status: Gut genährte, aber blaß und etwas pastös aussehende Patientin, die einen nervösen und verängstigten Eindruck macht. Schilddrüse ist leicht vergrößert, Puls 110, regelmäßig und voll. Brustorgane o. B. Patientin klagt über häufige sehr starke Kopfschmerzen, Reflexe sehr gesteigert, Pupillen reagieren gut. Brüste groß und schlaff, hängend, kein Colostrum.

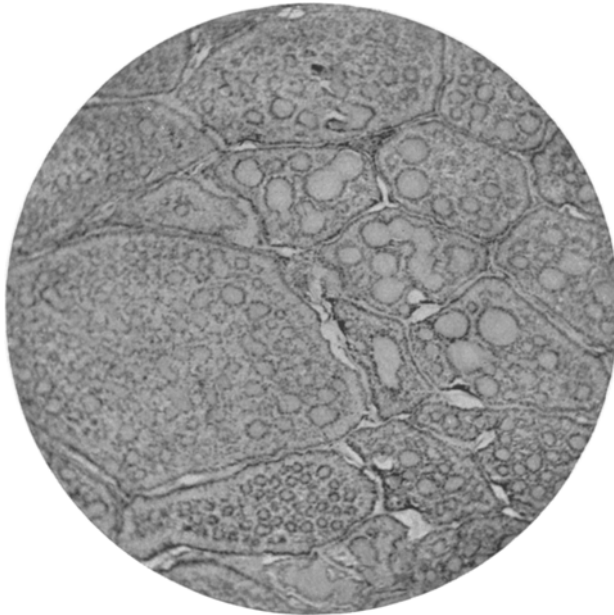


Abb. 1. Große Tumornester, in denen die follikuloiden Gebilde dicht gedrängt liegen. Das Bild ähnelt einer Struma ovarii. Getrennt werden die Nester durch hyaline Bindegewebssepten. Leitz, Obj. 3, Obul. 1, Balglänge 25 cm.

Genitalbefund: Scheide eng, Portio konischer Zapfen. Muttermund grubchenförmig, sieht nach hinten. Uterus groß, nicht sehr hart, anscheinend im Fundus ein Myom enthaltend. Wegen der starken Fettsucht sind Einzelheiten nicht gut durchzutasten, mit Sicherheit aber größere Veränderungen an den Adnexen auszuschließen. Auch in Narkose läßt sich kein anderer Befund erheben.

Operation: Laparotomie. Der Uterus ist von mittlerer Konsistenz, nicht so weich wie in einer Schwangerschaft und nicht so hart wie ein Myom. Stellenweise ist er gelblich durchscheinend. Der linke Eierstock ist klein wie eine Mandel, der rechte ist kugelig, klein, hart. Dieser Eierstock wird am Hilus abgebunden, unter dem Verdacht eines Gewächses. Außerhalb des Operationsgebietes wird der Eierstock sofort aufgeschnitten und es quillt eine graugelbliche, weiche Gewebsmasse hervor, deren bösartige Natur kaum zu bezweifeln ist. Es folgt eine Radikalooperation.

Nach vollständig fieberfreiem Verlauf wird die Patientin am 18. Tage entlassen.

Pathologisch-anatomischer Befund: Der aufgeschnittene Uterus zeigt im Fundus eine pflaumengroße weiche Masse, die der Uteruswand fest aufsitzt, im ganzen ist das Endometrium verdickt. Größe des Uterus 12 : 8 : 6 cm, Gewicht 180 g. Dicke des Endometriums 0,5 cm.

Die mikroskopische Untersuchung des Endometriums und besonders der bei der Operation schon aufgefallenen weichen Masse bestätigt an keiner Stelle die makroskopisch angenommene Bösartigkeit. Es handelt sich lediglich um einen gutartigen Schleimhautpolypen mit starker Hypertrophie und Hyperplasie des Endometriums.

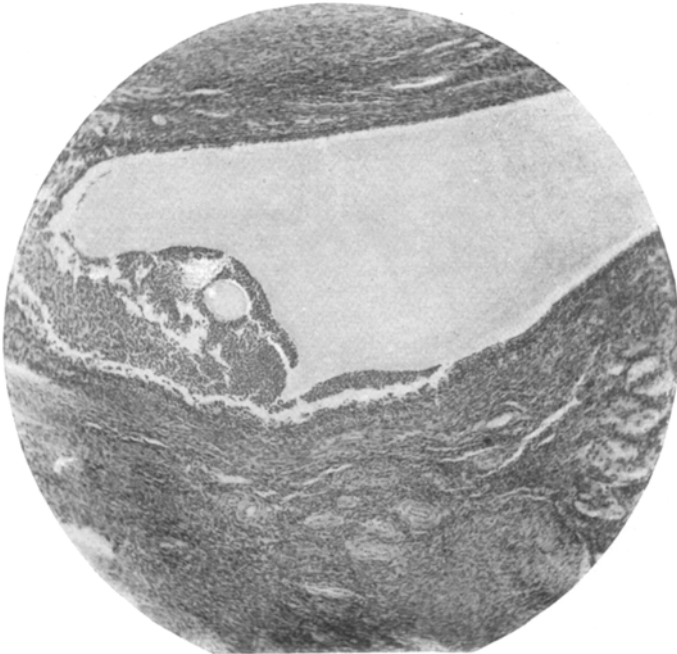


Abb. 2. Wohlausgebildeter Graafscher Follikel mit Cumulus oophorus und Eizelle. Rechts beginnt bereits das Tumorgewebe. Leitz, Obj. 3, Okul. 1, Balglänge 25 cm.

Das rechte Ovarium zeigt auf der Schnittfläche und besonders im gehärteten Präparat 2 Gewebsarten. Derbes, zum Teil fasriges Gewebe umschließt die weichen, im frischen Präparat graugelblichen Abschnitte. Es ist im ganzen nur pflaumengroß, 3,5 cm lang, 2 cm breit und 2 cm hoch. Gewicht 25 g.

Mikroskopischer Befund: Auf Übersichtsschnitten sieht man, daß vom Ovarialgewebe nur noch eine schmale Kapsel übriggeblieben ist, die gebildet wird von einem zum Teil zellreichen Bindegewebe. Ab und zu findet man hier auch noch wohl-erhaltene Primordialfollikel und einen Graafschen Follikel (Abb. 2). Unmittelbar daran schließt sich eine Neubildung an, die an manchen Stellen sich nicht scharf von der Umgebung abtrennen läßt. Hier beginnt auch das bindegewebige Stroma recht zellreich zu werden.

In der Nachbarschaft des wohlausgebildeten Graafschen Follikels (Abb. 2) finden sich in dem zellreichen Bindegewebe drüsenschlauchähnliche Gebilde mit

hohem Zylinderepithel, deren Kerne dicht an der Basis gelegen sind. Die Zellgrenzen sind teils wohl erhalten, teils erscheinen dieselben gequollen und füllen zum Teil die Lumina ganz aus. Die Lumina dieser Schläuche enthalten eine etwas krümelige und streifige Masse, die mit Protoplasmafarbstoff schlecht färbbar ist. In dieser Masse liegen auch Zellen mit zum Teil guter, zum Teil schlechter Färbbarkeit. Um dieses Gebilde herum ist das Bindegewebe teils gut erhalten, teils aber weist es auch hyaline Entartung auf. Manchmal sieht man auch in diesem interstitiellen Bindegewebe kleine Haufen epithelialer Zellen. In unmittelbarer Nachbarschaft dieser kleinen Gebilde liegen größere Läppchen, die in ihrer Grundform als Epithelnester oder -haufen bezeichnet werden müssen. Inmitten dieser Epithelhaufen liegen rundliche Gebilde, die in der Mitte eine Höhle haben, die mit einer homo-

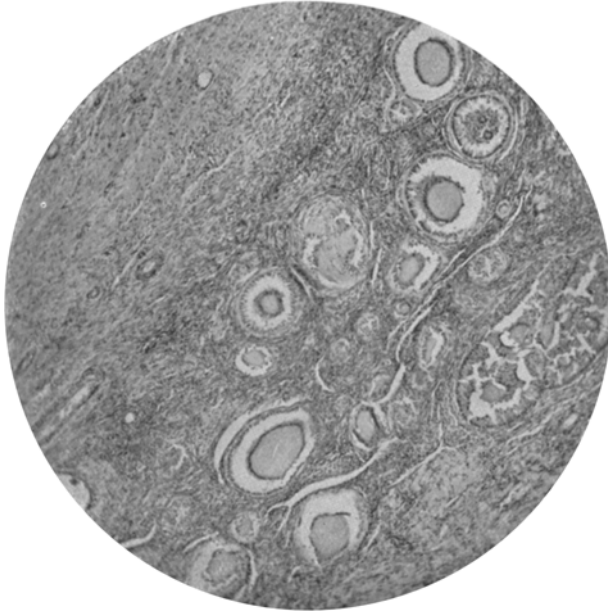


Abb. 3. Follikuloide Gebilde am Rande des Tumors mit nur einer Vakuole.
Leitz, Obj. 3, Okul. 1, Balglänge 25 cm.

genen Masse gefüllt ist, und die mit Eosin schön rot und mit van Gieson sich gelblich-bräunlich färbt. Um diese Masse herum stehen kranzartig hohe Zylinderzellen, deren Kerne dicht basal um diesen Hohlraum herumstehen. Da diese Epithelnester der Geschwulst ihr charakteristisches Aussehen geben, werden sie weiter unten noch beschrieben werden. Auf der anderen Seite des Graafschen Follikels liegen mitten im derben Bindegewebe kleine rundliche sowie ovale Gebilde, die bei der einfachen Betrachtung Ähnlichkeit mit Primordialfollikeln haben (Abb. 3), besonders, da meist zentral sich eine kreisrunde bis ovale homogene Masse befindet. Bei starker Vergrößerung sieht man, daß diese zentrale rote Masse ebenfalls in einem Hohlraum gelegen ist, der, wie oben beschrieben, kranzartig von Zylinderzellen umstellt ist. Eine zweite Zellreihe schließt das Gesamtgebilde nach außen ab, deren Kerne ihrerseits dicht mit ihrer Basis nach außen stehen, in der Mitte berühren sich die beiden Zellreihen in den kleinsten epithelialen Gebilden; bei anderen sind noch Epithelzellen dazwischen gelagert. Umschlossen

sind diese Gebilde meistens von einem schmalen hyalinentarteten Bindegewebsfaserzug.

Was besonders an diesen Präparaten auffiel, waren zuerst die großen Epithelhaufen, die in der Mitte mehrere zum Teil ineinanderfließende Höhlen aufwiesen, die mit einer kolloidähnlichen Substanz angefüllt waren. Ferner mußten die follikelähnlichen Gebilde, die mitten im derbfaserigen Bindegewebe gelegen sind, die Aufmerksamkeit auf sich lenken.

*v. Kahl*den spricht von kleinen rundlichen Bildungen, die die größte Ähnlichkeit mit einem kleinen Follikel haben; kurze kubische Epithelzellen umsäumen eine stark rötlich gefärbte Protoplasmascheibe. Jedes einzelne Gebilde ist von einer eigenen bindegewebigen Membran umgeben, die aus etwas faseriger Grundsubstanz und aus einer einfachen Lage von schmalen spindelförmigen Kernen besteht.

„Dann kommen auch noch größere Gebilde zur Untersuchung, die etwa die 10fache Größe eines Primordialfollikels besitzen. Diese bestehen aus einer ebenfalls einfachen epithelialen Umhüllung und schließen in ihrem Inneren nun eine ganze Masse ähnlicher follikelartiger Gebilde ein, wie sie eben als freiliegend beschrieben worden sind. In manchen Fällen ist jedes einzelne dieser eingeschlossenen follikelartigen Gebilde von den Nachbargebilden scharf abgegrenzt, so daß sich die epithelialen Umhüllungen der einzelnen kleinen Scheiben scharf voneinander abheben. Dann tritt aber oft eine Wucherung des Epithels dieser epithelialen Gebilde ein, so daß der ganze große Follikel mit Epithelzellen angefüllt scheint.“

Dieses kurze Zitat aus der Beschreibung *v. Kahl*dens mag genügen, um die Gleichartigkeit mit meinem Tumor zu zeigen. Allerdings habe ich an keiner einzigen Stelle kleine Gebilde sehen können, die mit einem mehr kubischen Epithel umsäumt waren. Ich glaube, daß, wie auch *Robert Meyer* betont, diese kleinen Gebilde nichts anderes darstellen als Querschnitte durch kleine Schlauchbildungen und Epithelstränge, wie ich sie am Rande des Gewächses an einer Stelle feststellen konnte.

An einem anderen Randteil des Gewächses sieht man inmitten eines zellreichen Bindegewebes nichts von diesen schlauchartigen Bildungen, sondern nur die follikuloiden Gebilde (siehe z. B. Abb. 3). Es kommt vor, daß man in kolloidähnlichen Massen noch Kerne und Kernzerfallsprodukte sehen kann. Diese Masse ist also nicht überall gleichmäßig homogen. Jedes Gebilde hat nun seine typischen 2 Zylinderzellumsäumungen, die in Antipodenstellung stehen. Die Zellen — besonders das Zellprotoplasma — sind nicht immer wohl erhalten, und so scheint oft zwischen der äußeren und inneren Epithelreihe sich ein breiter Spalt (Abb. 3) zu befinden. Ab und zu sind diese Gebilde von einem dünnen hyalin entarteten Bindegewebe umgeben, das wie eine Membran die Gebilde umschließt. Manchmal aber sieht man hier von diesem hyalinen Bindegewebsfaserzug nichts. Einzelne dieser kleinen rundlichen Gebilde lassen in der Mitte keine Hohlräume erkennen. Man sieht hier gegen die äußere Epithelschicht abgegrenzt einen Epithelhaufen liegen; vereinzelt findet man auch solche Epithelnester ohne deutliche kranzartig umstellende äußere Epithelreihe. Sehr oft sind auch solche Gebilde von hyalinem Bindegewebe umgeben. Einzelne rundliche Gebilde bestehen nur aus einer radiären Zellreihe, und der ganze Hohlraum ist mit Pigmentkörnchen und vereinzelt Zellen angefüllt (Abb. 4). Auch sind die *von Kahl*denschen „Protoplasmascheiben“ nicht immer gleichartig homogen; man findet auch hier manchmal Pigmentkörnchen,

manchmal auch eine Art Schichtung. Man sieht in der Tat einzelne Zellhaufen, die die Größe einer Vakuole haben und deren radiäre äußere Epithelschicht deutlich zu erkennen ist. Dann liegen aber in der Mitte Zellen, deren Kerne zum Teil rund, zum Teil oval, zum Teil viereckig geformt sind, so daß man das Bild einer Pflasterung (Abb. 4) vor sich zu sehen glaubt. Oftmals ist solch ein Hohlraum nicht ganz ausgefüllt mit derartigen Zellen, bzw. sieht man nicht alle Kerne, sondern oft nur bröckeliges Protoplasma, dessen eigentliche Zellgrenzen nicht immer deutlich zutage treten. Man muß sich hüten, bei Betrachtung eines einzelnen Schnittes solche Gebilde ohne weiteres als follikuläre Gebilde aufzufassen, deren Vakuole noch mit Zellen bzw. Zellresten angefüllt ist. Auf Serienschnitten erkennt man dann sehr bald, daß es sich um Kuppenschnitte handelt, also Schnitte, die gerade durch

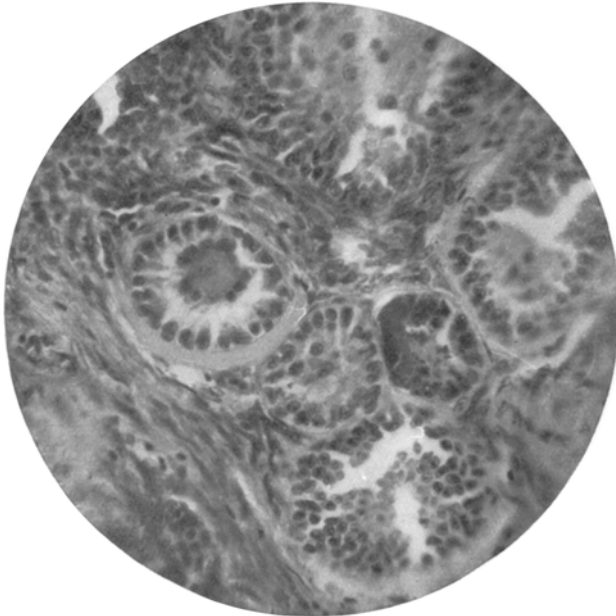


Abb. 4. Follikuloide Gebilde in verschiedenen Schnittebenen, das rechts parazentral gelegene Gebilde stark mit Pigment gefüllt. Leitz, Obj. 6, Okul. 1, Balglänge 80 cm.

die Epithelbekleidung solcher follikuloiden Gebilde gelegt worden sind. Dabei kommt es auch vor, daß bei kleineren follikuloiden Gebilden, die nur eine äußere und innere Epithelschicht besitzen und nur eine einzige Vakuole im Zentrum aufweisen, die Schnittführung gerade so erfolgt ist, daß die äußere Epithelreihe scharf abgegrenzt erscheint; daß man aber an Stelle der mit homogener Masse gefüllten Vakuolen nun also hier wiederum einen gepflasterten Zellhaufen entdeckt. Auch das ist nichts anderes als ein Schnitt, der nun gerade die Kuppe der 2. Epithelreihe trifft. Das läßt sich aber alles nur an Serienschnitten feststellen und man muß dies wohl unterscheiden von den follikuloiden Gebilden, in deren homogener Masse in der Tat noch Zellreste und Trümmer zu erkennen sind. Diese Bilder können mitunter im einzelnen Falle sehr schwer zu unterscheiden sein. Es hilft da nur die Beobachtung der Schnittserie.

In kleinen Gebilden nimmt die Masse wohl runde, ovoide und zylindrische Gestalt an, in größeren ist sie stark verästelt (Abb. 1). Andere Gebilde sind um

das 2—10fache größer und enthalten nicht nur eine Vakuole, sondern mehrere solcher Höhlen, die mit der homogenen Masse angefüllt sind. Man sieht auf Abb. 5 neben solchen kleinsten Gebilden mit einer Vakuole eine ganze Reihe, die mit mehr Vakuolen angefüllt sind, und jedes einzelne Gebilde stellt im histologischen Schnitt ein abgeschlossenes Ganze dar.

Auch um diese legt sich das Bindegewebe wie ein hyaliner Saum. Auf Abb. 6 ist ein einzelnes solcher Gebilde mit starker Vergrößerung wiedergegeben. Man sieht hier besonders schön, wie das ganze Gebilde von der radiären hohen Zylinderzellschicht mit basalstehenden Kernen umsäumt ist, und wie sich ferner um jede einzelne Vakuole ebenfalls Zylinderzellen kranzartig angeordnet haben, deren Kerne nun ihrerseits dicht am Rande der Vakuolen gelegen sind. Auch hier kommt die Antipodenstellung sehr schön zur Geltung.



Abb. 5. Follikuloide Gebilde mit mehreren Vakuolen. Leitz, Obj. 8, Okul. 1, Balglänge 25 cm.

In den größeren Gebilden wird die Form der Vakuolen durch Zusammenfließen eine vielfach verzweigte (Abb. 1). Die meisten Gebilde sind aber viel größer und bestehen in ihrem Grundtyp aus nebeneinander dichtgelagerten Epithelnestern; getrennt werden sie zumeist durch eine ganz dünne hyaline Zone, in der man kaum noch Kerne erkennt. Sie trennen gleichsam wie Septen die einzelnen Epithelnester (Abb. 1) voneinander. In diesen Septen liegen nun auch spärliche Gefäße, deren Wände zum Teil gut erhalten, zum Teil aber auch mit in die hyaline Entartung einbezogen sind. Diese einzelnen Epithelhaufen besitzen alle eine scharf umsäumende zylindrische Epithelschicht und enthalten eine ganze Anzahl von Vakuolen, die zum größten Teil mit der homogenen Masse angefüllt sind (Abb. 1). Kranzartig werden die Vakuolen alle von einer 2. Epithelschicht umstellt. Viele solcher Vakuolen, die nicht immer scharf die runde oder ovale Form beibehalten, fließen zusammen, so daß z. B. auch schlauchförmige Bildungen entstehen (Abb. 1).

Diese ausgesprochene Form gleicht auffallend dem morphologischen Aufbau der Struma colloides ovarii, so daß man verstehen kann, daß Verwechslungen vorkommen, wenn nur derartig gebildete Tumormassen zu finden sind. Ich weise besonders auf die Abbildung von *O. Frankl* hin im Handbuch der Frauenheilkunde von *Liepmann*, dessen Struma ovarii die weitgehendste Ähnlichkeit mit dieser Form des Carcinoma folliculoides hat.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint mir auch das Verhalten des bindegewebigen Stromas zu sein, denn einerseits sieht man eine weitgehende hyaline Degeneration und andererseits eine stetige Wucherung desselben.

Besonders am Rande der Neubildung sieht man in den auch schon äußerlich als derb gekennzeichneten Abschnitten, daß eine weitgehende ausgedehnte hyaline

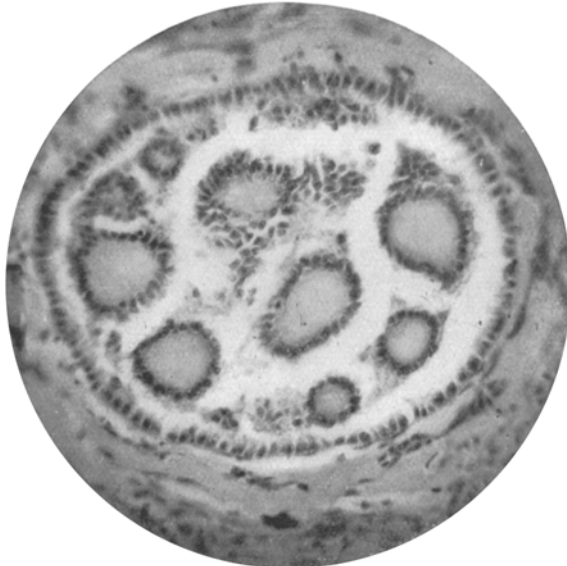


Abb. 6. Vergrößerung von Abb. 5, der einzelnen zentral gelegenen Gebilde.
Leitz, Obj. 6, Okul. I, Balglänge 30 cm.

Degeneration stattgehabt hat. Diese ausgedehnte Degeneration reicht auch in die Randteile hinein, und an manchen Stellen ist zu erkennen, daß Geschwulstmassen mehr oder weniger weit hyalin entartet, mitten in diesem hyalinen Gewebe liegen. Dort, wo man noch Reste von Vakuolen in der hyalinen Masse findet, ist teilweise nur noch die innere radiäre Epithelzone erhalten. Am Übergang zum wohl erhaltenen Gewächs wird das Bindegewebe wieder sehr zellreich, manchmal erscheint auch die Geschwulst direkt gegen das hyaline Gewebe abgegrenzt zu sein. Je mehr man nun in das Gewächs hineinkommt, wird das Bindegewebe immer schmäler, bis es schließlich nur noch einzelne feine Stränge sind, die einerseits Epithelnester umschließen, andererseits in Epithelnester eindringen. Auf Abb. 7 sieht man ein nierenförmiges Epithelgebilde, in das von einer Seite her Bindegewebe in das Innere eindringt. Es ist dies ein ähnliches Bild, wie es *Robert Meyer* beschreibt; und ich kann hier nichts Besseres tun, als wörtlich die Beschreibung von *Robert Meyer* wiederzugeben.

„Das weitere Schicksal dieser Gebilde ist nun nicht immer das gleiche und hängt zum Teil mit dem Verhalten des Bindegewebes zusammen, insofern sie bei überhand-

nehmender hyaliner Degeneration schrumpfen und völlig atrophieren können, dann aber vor allen Dingen dadurch, daß das Bindegewebe in die follikuloiden Haufen eindringt und sie zerlegt. Diese Neigung ist in einem Fall wenig, dagegen im anderen Falle deutlich ausgesprochen, von einer oder mehreren Seiten treten Bindegewebssprossen mit Gefäßen in die größeren Gebilde ein. Bindegewebszellen umschließen auch unter Zertrennung einiger Epithelzellen oder indem sie zwischen Epithel und dem geronnenen Inhalt der Lumina vordringen, den letzteren, dringen in ihn ein und resorbieren ihn nach und nach. Die gefäßhaltigen Bindegewebssprossen verzweigen sich in den Epithelhaufen und können sie in mehrere Teile auseinandersprengen. Die Bilder bezeugen diesen Vorgang am besten, wenn die Schnitte sozusagen durch ihren Hilus gehen, andernfalls sieht man die Bindegewebssprossen nur in Quer- oder Schrägschnitten. Wird der Hilus im Profil

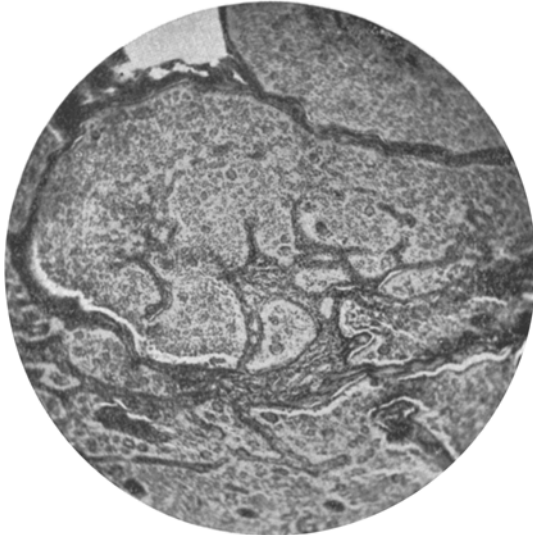


Abb. 7. Bindegewebssprossen dringen in die Tumormassen ein und zerteilen die großen Nester. Leitz, Obj. 3, Okul. 1, Balglänge 25 cm.

getroffen, so sitzen die Epithelgebilde dem Bindegewebsstock kappenartig auf, häufig äußerlich vergleichbar wie dem Nierenbecken die Nierensubstanz. Dies sind die Formen, welche in anderen Fällen in größerem Maßstabe zylindromatös genannt werden. Wenn die Haufen völlig zersprengt sind, so sitzen die Teile oft wie Beeren auf Stielen, die miteinander zusammenlaufen. Zuweilen geht die Versprengung des follikuloiden Haufens energischer vor sich, indem größere Bindegewebsmassen sich darin ausbreiten; dann sieht man in dem Bindegewebe kleine Epithelstränge zerstreut oder manchmal auch dicht gelagert, die auch Schlauchform annehmen können. Überall, wo das Bindegewebe sich dem Epithel anlagert, nimmt dieses eine senkrechte Stellung ein und ordnet sich, wenn das Epithel noch mehrschichtig ist, zu einer basalen Zellage an. Die Zerlegung der follikuloiden Haufen kann noch sehr viel weiter gehen, indem das Bindegewebe einen kleinen oder bedeutenden Teil des Epithels stellenweise einzeln umspinnt; die Epithelzellen können dabei scheinbar noch lebensfähig bleiben, vielleicht auch sich vermehren; mit zunehmendem Faserreichtum jedoch werden sie beengt und gehen zum Teil atrophisch zugrunde.“

So ausgesprochene Zerlegungen der follikuloiden Haufen, wie sie *Robert Meyer* beschreibt, sieht man nun nicht immer. Meistenteils handelt es sich um die oben beschriebenen großen Epithelnester. Man kann sich aber aus den Bildern ohne weiteres rekonstruieren, daß die kleinen Nester und Haufen am Rande des Tumors durch eindringendes Bindegewebe entstanden sind. Mit anderen Worten, es findet am Rande des Gewächses ein Kampf zwischen dem Organgewebe und der Neubildung statt, der letzten Endes zugunsten der Neubildung ausfällt.

Geht man nun noch weiter in das eigentliche Geschwulstgewebe hinein, so verliert es allmählich sein kennzeichnendes Aussehen. Die Epithelhaufen werden immer ausgedehnter, gut ausgeprägte follikuloide Gebilde immer seltener; nur hier und da erkennt man noch Hohlräume (Abb. 8), um die sich die Epithelzellen

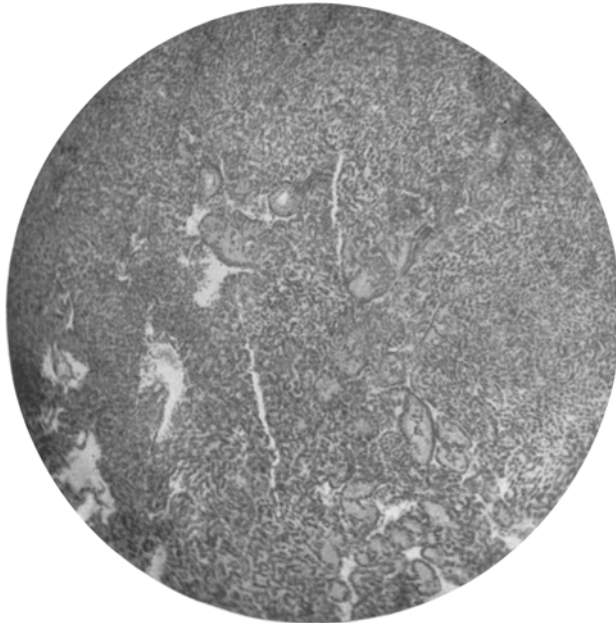


Abb. 8. Nur noch an den follikuloiden Hohlräumen ist die Tumorgattung zu erkennen.
Leitz, Obj. 3, Okul. 1, Balglänge 20 cm.

radiär gestellt haben, und deren Inhalt zumeist nur aus einer bröckeligen Masse mit Kernresten besteht. Hier gleicht dann das Gewächs mehr den Medullarkrebsen (Abb. 9). Verfolgt man die Neubildung noch weiter, so sieht man, daß das Bindegewebe schließlich ganz verschwindet, der Tumor besteht somit nur aus einigen großen soliden Epithelmassen; von follikuloiden Bildungen ist gar nichts zu sehen, und das Ganze erweckt den Eindruck, als wenn es sich um ein ganz anderes Gewächs, und zwar um ein Sarkom handele. In den größeren Epithelhaufen ist der Zellreichtum außerordentlich stark. Die Kerne füllen die Zelleiber fast ganz aus. Es erscheinen somit die Zellen an sich kleiner und das ganze zellige Gewebe kompakter. Am Rande solcher großer Haufen springt auch die radiäre Stellung nicht mehr so ins Auge, und die Vakuolen treten 1. an Zahl sehr zurück oder fehlen zumeist ganz, 2. sind sie meistens viel kleiner und 3. kann der bröckelige Inhalt, der sich mit Eosin längst nicht so gut rot färbt als die homogene Masse, dann leicht übersehen werden.

Die Sarkomähnlichkeit ist so ausgesprochen, daß man in der Tat die epitheliale Natur dieser Geschwulst nur aus dem Fehlen jeglicher Zwischensubstanz und aus der Unabhängigkeit vom Bindegewebe entnehmen kann.

So weist denn diese Neubildung zum größten Teil Stellen auf, die lediglich aus Parenchymnestern bestehen mit den typischen follikuloiden Gebilden, also dem Typus *v. Kahlden* entsprechend. Gleichzeitig aber auch sind in ein und demselben Gewächs Stellen zu finden, in denen die follikuloiden Gebilde ganz in den Hintergrund treten und zumeist nur

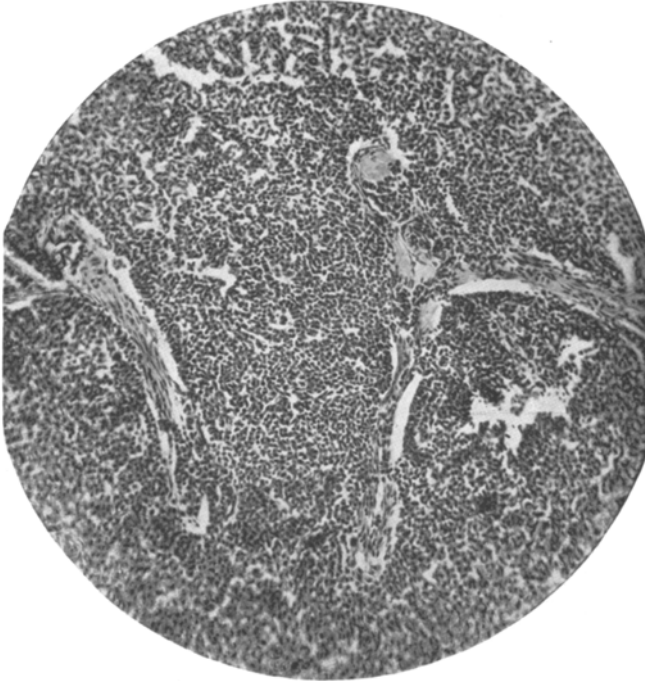


Abb. 9. Diese Tumorabschnitte gleichen nun vollkommen einem Medullärkrebs.
Zeiß, Obj. 4, Okul. 1, Balglänge 20 cm.

solide Epithelmassen erkennen lassen. Trotzdem aber ist auch in solchen Schnitten die Diagnose unbedingt sicher zu stellen, da, wenn auch nur vereinzelt, die typischen Gebilde, welche dem Folliculom seinen Namen gegeben haben, anzutreffen sind. Weiterhin aber trifft man auch Teile, die lediglich aus großen soliden Epithelmassen bestehen, ohne daß man irgendwelche Anhaltspunkte findet, die eindeutig die Diagnose sichern würden. So sieht man denn in ein und demselben Tumor alle Übergänge von der charakteristischen Form bis zu den zur Unkenntlichkeit umgewandelten atypischen Bildern. Jedes einzelne Bild könnte für sich nun wieder eine besondere Neubildung darstellen. Dieses allein schon beweist, wie wichtig zur weiteren Beurteilung derartiger Gewächse

gerade dieser an sich so charakteristische Fall mit seiner vielgestaltigen Morphologie ist. Allein schon dieser Fall kann Reihenuntersuchungen ersetzen und er führte in der Tat dazu, daß die morphologische Gleichheit der nun folgenden Gewächse mit einzelnen Teilen dieses Hauptfalles die histologische Diagnose sichern konnte.

3. Ovarialcarcinom mit überwiegend zylindromatösem Bau = Carcinoma folliculoides et cylindromatosum.

Fall 3. Frau A. S., 34 Jahre alt.

Familienanamnese: Mutter mit 54 Jahren an Unterleibskrebs, Vater mit 60 Jahren an Magenkrebs gestorben.

1. Menses mit 17 Jahren. Zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr 2 Aborte im 3. Monat. 3 normale Geburten. Letzte Geburt Anfang des 30. Lebensjahres. Die sonst immer regelmäßige Menstruation setzte in ihrem 31. Lebensjahr plötzlich 4 Monate aus, dann trat eine heftige Uterusblutung ein, die 6 Wochen andauerte. Der behandelnde Arzt machte eine Abrasio; daraufhin stand die Blutung 4 Monate lang. Danach erneute Blutungen, die zeitweise recht gering waren, aber für die Dauer von 6 Monaten nicht ganz aufhörten. Nach dem 6. Monat stand plötzlich die Blutung von selbst und es folgte nun eine 8 monatliche vollkommene Amenorrhöe, dann wiederum eine 7 monatliche Periode mit leichten Blutungen, die von einer 3 monatlichen Amenorrhöe abgelöst wurde. In den folgenden 3 Monaten hatte die Patientin 2mal fast eine regelmäßige Periode, deren Dauer 6 Tage betrug, dann folgte wiederum ein Stadium der Amenorrhöe, so daß Patientin zur Zeit der Aufnahme nun schon wieder seit 4 Monaten keine Blutung gehabt hat.

In all den Jahren hatte die Kranke verschiedentlich Ärzte aufgesucht, da sie nicht nur in den Zeiten der Blutungen sehr an Körperkräften verloren hatte, sondern auch hochgradig nervös geworden war. Bemerkenswert ist dabei, daß sie nie heftige Schmerzen gehabt hat.

Seit etwa einem halben Jahr Schmerzen in der rechten Seite. Auf Anraten eines Psychiaters suchte Patientin die Klinik auf.

Allgemeinstatus: Große, schlanke, blaß aussehende Patientin in gutem Ernährungszustande, die einen außerordentlich verängstigten und nervösen Eindruck macht. Körperbau vollkommen weiblich. Wohlausgebildete Brüste. Schilddrüse etwas vergrößert. Puls 120, unregelmäßig, aber kräftig. Brust- und Bauchorgane o. B. Patellarreflexe stark gesteigert. Gaumenreflex und Corneareflexe aufgehoben. Starker Tremor beider Hände. Bei geschlossenen Augen schwankt Patientin und droht zu fallen.

Genitalbefund: Die Untersuchung an sich ist außerordentlich schwierig. Bei der leisesten Berührung der Vulva tritt ein Muskelspasmus ein, so daß an einen psychogenen Vaginismus gedacht wird. Nach gutem Zureden jedoch gelingt es plötzlich ohne Mühe mit einem und bald darauf auch mit 2 Fingern eine vaginale Untersuchung vorzunehmen.

Nachträglich erfahren wir vom Ehemann, daß sich beim Verkehr seit 2 Jahren jedesmal ein derartiger Vorgang abspielt. Sie üben seit der letzten Geburt ständig den Coitus interruptus.

Portio zylindrisch, plump. Muttermund ein breiter Querspalt mit seitlichen Einrissen, sieht nach hinten. Uterus anteflektiert, über mannsfaustgroß, weich wie ein gravider Uterus. Auf der rechten Seite fühlt man unmittelbar am Uterus ansetzend einen etwa kleinapfelgroßen höckerigen Tumor, der scheinbar vom Ovarium ausgeht. Links läßt sich keine Veränderung der Adnexe feststellen.

Operation: Laparotomie. Die Geschwulst läßt sich gut vorbringen und wird herausgenommen mitsamt der Tube. Der Tumor gleicht makroskopisch einem stark vergrößerten Ovarium. Die Konsistenz ist derb. Oberfläche spiegelnd glatt, nirgendwo unterbrochen. Am oberen Pol befinden sich 2 kirschgroße Cysten. Auf der Schnittfläche sieht man nirgendwo eine scharf abgesetzte Geschwulst. Im Zentrum einige mit Blut und gelblichen Massen gefüllte Räume. Im weiten Umkreis um diese Cysten herum hat das Gewebe eine mehr gelblich-rötliche Farbe. Da makroskopisch die Bösartigkeit nicht zu erkennen war, wurde nach sorgfältiger Peritonisierung die Bauchhöhle geschlossen. Glatter Heilverlauf. Nach 18 Tagen konnte Patientin entlassen werden.

Da unterdessen histologisch die Bösartigkeit der Neubildung sichergestellt worden war, wurde Patientin zur Strahlentherapie bestellt, blieb aber aus, und wir haben nur schriftlich erfahren können, daß sie sich vollkommen gesund fühlt, und daß 8 Wochen nach der Operation die 1. Regel aufgetreten ist, und daß sie seitdem fast regelmäßig alle 5—6 Wochen eine Periode hat mit geringem Blutverlust und einer Dauer von 8 Tagen. Ihr Allgemeinbefinden hat sich wesentlich gebessert, und sie ist bedeutend ruhiger geworden (die Operation liegt jetzt 2 Jahre zurück).

Pathologisch-anatomischer Befund des Tumors: Makroskopisch ist die Geschwulst von weiß-bläulicher Farbe, höckerig. Oberfläche spiegelnd glatt. Sie mißt 6 : 4 : 3 cm. Auf der Schnittfläche sieht man am oberen Pol, wie schon im Operationsbericht erwähnt, 2 kirschgroße cystische Hohlräume, die eine klare seröse Flüssigkeit als Inhalt haben. Nach der Härtung in 10% Formalin erscheint der makroskopisch gelblich-rötliche Teil fast schneeweiß und kann nun von dem mehr blaugrauen Anteil, der wie eine Kapsel die weiße Partie umgibt, abgegrenzt werden. Die Grenze dieser beiden Teile ist aber keine absolut scharfe, sondern sie verläuft gezackt, so daß man immer kleiner werdende weiße Gewächsanteilen etwa 0,5 cm weit in das übrige Gewebe hinein verfolgen kann. Im Zentrum stellen die mit Blut gefüllten Hohlräume nichts anderes dar als mit Blut durchsetzte nekrotische Massen. Nach oben zu reicht der Tumor bis an die Ovarialoberfläche heran.

Mikroskopischer Befund: Die 0,5—0,8 mm breite Kapsel ist bedeckt mit wohl-erhaltenem Oberflächenepithel. Das darunter liegende Bindegewebe, die Tunica albuginea, ist ziemlich aufgelockert und gefäßreich. Gegen die Neubildung zu wird das Stroma, in dem nur ganz wenige Primordialfollikel und Corpora albicantia zu sehen sind, dichter und zellreicher, dann trifft man plötzlich vereinzelte follikuloide Gebilde und kleine und große kompakte Epithelmassen, -haufen und -stränge, die ab und zu noch mehrere derartige follikuloide Gebilde aufweisen. Es sind also am Rande dieser Neubildung die gleichen Parenchymmassen festzustellen, die die Hauptmasse des vorhergehenden Tumors ausmachten.

Aber schon in den nächsten Schnitten werden die Dinge ganz anders. Größere Epithelmassen werden von wahrscheinlich vordringendem Bindegewebe eingekerkert, teilweise auch in einzelne kleinere Abschnitte zerlegt, oder man sieht die Anfänge einer derartigen Zerlegung. Selbst da, wo alles Bindegewebe noch außerordentlich zellreich ist, sind die einzelnen Parenchymnester und Haufen von einer schmalen hyalinen Zone umgeben, die der stets palisadenförmig angeordneten äußeren Epithelreihe dieser Nester eng anliegt. Das Bindegewebe führt gleichzeitig die Gefäße, und es wird in ihm vor allen Dingen die sonst bei bösartigen Gewächsen übliche stark ausgeprägte kleinzellige Durchsetzung vermißt. Die Anordnung des Bindegewebes entspricht also ganz dem Befunde von *Robert Meyer* und wie ich selbst sie oben im 2. Falle beschrieben habe. In dem der Grenze des Gewächses zunächstliegenden soliden Epithelhaufen stehen die einzelnen Zellen außer-

ordentlich dicht. Dabei sind die Kerne verhältnismäßig groß und nur von einer dünnen Protoplasmaschicht umgeben, so daß das Ganze einen äußerst kompakten und soliden Eindruck macht. Einzelne Hohlräume, die in solchen Nestern bei näherem Zusehen noch gefunden werden können, fallen wegen ihrer Kleinheit und wegen des uncharakteristischen Inhaltes nicht so auf. Aber stets sind die die Hohlräume umgebenden Zellen kranzartig um dieselben angeordnet. Bald aber wird das Bindegewebe immer spärlicher und spärlicher und somit die soliden Parenchymmassen immer größer und ausgedehnter, so daß alles, was für die seltene Gewächsart kennzeichnend erscheint, in den Hintergrund tritt. Bald ist von einzelnen Hohlräumen nichts mehr zu sehen, bald auch schon fällt die palisadenförmige Anordnung der Randzellen nicht mehr besonders auf und verschwindet ganz, so daß nur noch Carcinomstränge sichtbar sind. Noch weiter in die zentralen Teile des Gewächses hinein wird das Bindegewebe vermischt, und wir sehen nichts anderes mehr als dicht aneinander gedrängte Zellen, deren Färbbarkeit mehr und mehr nachläßt, bis wir uns plötzlich in einem vollkommen nekrotischen Abschnitt befinden, der nichts Kennzeichnendes mehr aufweist. Nirgendwo sind einzelne Fasern zwischen den Parenchymzellen zu entdecken. Ab und zu sieht man gegen die Randzone zu einige Mitosen. Das Ganze macht durchaus einen sarkomähnlichen Eindruck. Es besteht dieser Tumor nun zu $\frac{9}{10}$ aus derartigen Zellmassen, die an sich keine Diagnose zuließen, wenn nicht plötzlich ab und zu eindringendes Bindegewebe von dieser großen Masse kleinere Teile abgetrennt hätte, in denen nun auch die typischen follikuloiden Gebilde zu erkennen sind.

So zellreich das Bindegewebe an einzelnen Stellen ist, so findet man doch außerordentlich starke hyaline Degenerationen selbst in den feinsten das Parenchym trennenden Septen. Auch hier findet man die Gefäßwände teilweise hyalin entartet und zum großen Teil die Gefäße verödet; so daß uns dies ein Grund mit zu sein scheint, daß im Zentrum so ausgedehnte Nekrosen festgestellt werden konnten, da ihm ja die zum weiteren Wachstum nötigen Stoffwechselbedingungen fehlten.

Die beiden am Rande des oberen Pols gelegenen kirschgroßen Cysten stehen mit dem beschriebenen Tumor nicht in Verbindung. Ihre Epithelauskleidung besteht aus niedrigen Zylinderzellen, an denen keine Flimmerhaare zu erkennen sind. Trotzdem aber scheinen sie mir durch Einstülpungen des Oberflächenepithels entstanden zu sein, da in ihrer unmittelbaren Nähe kleinere Stränge und mikroskopisch kleine Cysten zu sehen sind, die unmittelbar mit dem Oberflächenepithel in Verbindung stehen.

Würden wir die am Rande der Geschwulst ausgeprägten follikuloiden Gebilde nicht gesehen haben, so wäre eine eindeutige histologische Diagnose ungleich schwieriger gewesen, da das Gewächs in seinen Hauptanteilen so uncharakteristisch als möglich gebaut ist. Bezeichnungen wie Medullärcarcinom, Cylindrom und auch Sarkom wären berechtigt gewesen, so daß die Verwirrung, die oft genug bei der Benennung derartiger Neubildungen herrscht, allzu verständlich ist. Jedoch kann auch ohne diese follikuloiden Gebilde die richtige Diagnose gefunden werden, wenn wir diese an sich uncharakteristischen und atypischen Geschwulstabschnitte mit den atypischen Abschnitten des sonst so vollkommen kennzeichnenden und typisch aufgebauten zweiten Gewächses vergleichen, denn da habe ich ebenfalls besonders hervorgehoben, daß es Teile gibt, die dem Sarkom ähneln, und in denen nichts mehr an die

ursprüngliche Form des Tumors erinnert, so daß eine vollkommen anders gebaute Geschwulstmasse vorzuliegen scheint. Aber immerhin war und ist die Diagnosenstellung in diesem 3. Falle noch außerordentlich leicht, da, wenn auch nur vereinzelt, in den Randteilen derartige follikuloide Gebilde nach dem Typus v. Kahliden gefunden werden konnten.

Schwieriger wird nun die Diagnose in drei weiteren Fällen.

4. Ovarialcarcinome mit vollkommen zylindromatösem Bau = Carcinoma cylindromatosum.

Fall 4 (vgl. Inaug.-Diss. von H. Müller, Köln 1925). Frau S., 35 Jahre alt. *Familienanamnese*: o. B. — 1. Menses mit 15 Jahren, regelmäßig alle 4 Wochen, Dauer 5—8 Tage, mäßige Schmerzen. 1917 eine Geburt (Sectio caesarea).

Am 21. XI. 1921 kommt Patientin zur Untersuchung, da sie glaubt, schwanger zu sein. Als Termin der letzten Menses gibt sie den 22. IX. 1921 an. Der Uterus ist jedoch klein und eine Gravidität kaum anzunehmen.

Am 11. I. 1922 stellt sich die Patientin erneut vor, da sie immer noch amenorrhöisch ist, doch gibt auch diesmal der gynäkologische Befund keinerlei Anhaltspunkte für eine bestehende Gravidität. Es wird eine Pituglandolkur eingeleitet. Nach der 2. Spritze beginnt eine Periode von 4 tägiger Dauer.

Am 14. I. 1924 findet sich die Patientin wiederum zur Untersuchung ein mit der Angabe, daß bis zum Oktober 1923 die Menses fast regelmäßig waren, daß aber seit dieser Zeit die Periode immer heftiger geworden sei; bis schließlich alle 4 Wochen eine Blutung von 14 tägiger Dauer eingesetzt habe. Zwischendurch sei dann wieder eine 2 Monate lange Amenorrhöe aufgetreten, welche gegenwärtig von einer 3wöchentlichen starken Blutung gefolgt ist. Bei den Blutungen keine Schmerzen. Die Frau suchte einen Spezialarzt auf, welcher angeblich eine Reizung links feststellte und Bettruhe und warme Umschläge verordnete. Da die Beschwerden gleichwohl unter dieser Behandlung nicht nachließen, suchte Patientin die Klinik auf.

Status praesens: Kräftige Frau im guten Ernährungszustande. Hals-, Brust- und Bauchorgane sowie Nervenstatus o. B.

Gynäkologischer Befund: Vagina eng, rauh. Portio konischer Zapfen. Muttermund grubchenförmig. Uterus anteflektiert, nach rechts verschoben, etwa mannsfaustgroß. Links dicht neben dem Uterus fühlt man einen kindskopfgroßen prallen Tumor, welcher links oberhalb des Schambeinastes tastbar ist. Diese Geschwulst liegt der linken Uterushälfte sehr dicht an. Die rechten Adnexe weisen keine Veränderungen auf.

Klinische Diagnose: Ovarialeystom.

Operation: Laparotomie. Exstirpation (8. II. 1924) eines linksseitigen kindskopfgroßen Ovarialtumors sowie der linken Tube. 19. II. 1924 Röntgenbestrahlung, da inzwischen die Bösartigkeit des Tumors festgestellt ist.

21. II. 1924 Entlassungsbefund: Wunde p. p. verheilt. Bestrahlungsfelder zeigen keine Reaktion. Uterus anteflektiert, mäßig beweglich. Narbe zart und weich. Patientin erhält die Weisung sich alle 8 Wochen zur Nachuntersuchung vorzustellen.

Makroskopische Beschreibung der exstirpierten Eierstocksgeschwulst: Die Neubildung stellt makroskopisch ungefähr eine gleichmäßige Kugel dar, welche durch die noch deutlich abgesetzte Tube in 2 Teile geteilt erscheint. Die Oberfläche ist an dem nach oben zu gewandten Teile spiegelnd glatt, zeigt eine sehr deutliche und markante Gefäßzeichnung und fühlt sich cystisch an, wohingegen der untere Abschnitt leicht höckerig ist und an einzelnen Stellen matt erscheint durch auf-

gelagertes Bindegewebe. Dieser letztere Abschnitt fühlt sich mehr derb an und wird als Ovarialteil der Neubildung — des Cystoms — angesprochen. Die Gesamtgröße des Gewächses beträgt 16 : 11 : 14 cm; davon mißt wiederum der obere Anteil 12 : 8 : 11 cm, die untere Partie 8 : 6 : 5 cm. Das Gesamtgewicht ist 174 g (ohne den gelblich-grünlichen bis schwarzen Flüssigkeitsinhalt der Cyste gewogen). Auf der Schnittfläche sieht man sogleich, daß es sich hier um 2 vollkommen getrennte Gebilde handelt, und zwar bestehen diese einerseits (im oberen Teilstück) aus einer vollkommen glattwandigen einkammerigen Cyste mit einigen kleinen Wärzchen, andererseits (in der unteren Partie) aus mehr markig erscheinendem Geschwulstgewebe. In diesem markigen Gewächsanteil erkennt man eine gelatinöse Kapsel, welche die ganze Neubildung umgibt. Das Mark selbst ist von gelber Farbe und sieht makroskopisch ziemlich homogen aus. Durchsetzt ist das Ganze von linsen- bis pfennigstückgroßen Zerfallshöhlen, aus welchen beim Durchschneiden ein matschiges, dunkelblaurotes zerfallendes Gewebe herausfällt. Außerdem ist deutlich zu erkennen, daß dieses markige Gewebe bis dicht an den cystischen Tumor heranreicht und zum Teil auch in dessen Wand vordringt. Einige hirse- bis pfennigstückgroße cystische Hohlräume, teils rund, teils auch mehr gestreckt, liegen fast unmittelbar an der Oberfläche dieses Geschwulstanteiles und scheinen Graafsche Follikel darzustellen.

Mikroskopischer Befund des rein cystischen Geschwulstanteiles: Die Cystenwand bietet im großen und ganzen das einfache histologische Bild eines Ovarialcystoms. Ausgekleidet ist die Innenfläche von einem plattgedrückten Zylinderepithel. Das übrige Wandgewebe besteht aus zellreichem fibrillärem Bindegewebe. Nur gegen die massige Neubildung zu sieht man, wie in diese Cystenwand epitheliale Geschwulstmassen eindringen, teils in Streifen angeordnet, teilweise auch in Stränge und Nestern, welche untereinander in Verbindung stehen und somit gleichsam ein Netz bilden. Diese Geschwulstmassen reichen bis unmittelbar unter das Innenepithel des Cystoms, und würde man den tumorfreien Wandanteil nicht zur Verfügung haben, so könnte man an derartigen Stellen annehmen, daß die Cyste allseitig von epitheliale Neubildungsgewebe umgeben sei und daher mit dem markigen Anteil des Gewächses in ursächlichem Zusammenhang stehe. Die makroskopisch schon erkennbaren warzenförmigen Erhebungen an der inneren Wand der Cyste stellen kleine bindegewebige Wärzchen dar, welche von wohlerhaltenem einschichtigen Epithel überkleidet sind, wie dies ja so außerordentlich typisch für die unilokuläre Ovarialcystome ist, daß ihr Vorhandensein mitunter einzig und allein die Diagnose zu sichern imstande ist.

Mikroskopischer Befund des soliden markigen Geschwulstanteiles: Der makroskopisch ein mehr markiges Aussehen darbietende Teil der Neubildung erweist sich bei histologischer Betrachtung als eine Neubildung von höchst eigenartigen Bau. Die an der Oberfläche sich hinbreitende Kapsel besteht aus lockeren Bindegewebsfasern mit zarten feinen Kernen und zahlreichen Blutgefäßen. Diese Kapsel bildet jedoch gegenüber der eigentlichen Geschwulst keine völlig scharfe Grenze, da man feststellen kann, daß hier und da größere oder kleinere Geschwulstmassen auch in ihr, der Kapsel selbst, zu finden sind. Die Dicke der Kapsel schwankt im Durchschnittsmaß zwischen 0,5 bis 1,5 mm. Das Parenchym der anliegenden Geschwulstmasse besteht hier unmittelbar in dem Übergangsgebiet teilweise aus runden, 0,5—1,0 mm großen Zellnestern, welche zumeist von einem schmalen hyalinen Bindegewebsmantel umgeben sind, obgleich das bindegewebige Stroma außerordentlich zellreich ist. An einzelnen Stellen beobachtet man, daß Bindegewebssprossen in diese Nester eindringen und dieselben wiederum in kleinere und größere Bezirke zerlegen. Die beschriebenen Nester grenzen mit einer palisadenförmig angeordneten Zylinderepithelreihe unmittelbar an den umgebenden hyalinen Saum an.

Die Kerne solcher Zellreihen liegen alle gleichmäßig direkt an der Basis. Die Zellnester selbst sind nun dicht angefüllt mit runden Zellen, deren Kerne fast den ganzen Zelleib für sich in Anspruch nehmen. Die Zellen stehen so dicht gedrängt, daß mitunter nur die Kerne zu sehen sind. Faserige Elemente sind nirgendwo dazwischen gelagert. Die Form der Kerne ist zumeist kreisrund; in ihrer Struktur lassen sich ein Nucleolus und ein feines Chromatingerüst unterscheiden. Ist die Anzahl derartiger Zellnester unmittelbar an der Grenze auch noch gering, so erkennt man sie bald als dichter und dichter stehend, so daß schließlich nur noch schmale hyalinentartete Bindegewebsbalken zwischen den einzelnen Nestern gelegen sind. Hier findet man ab und zu auch mitten in einem solchen Zellkomplex

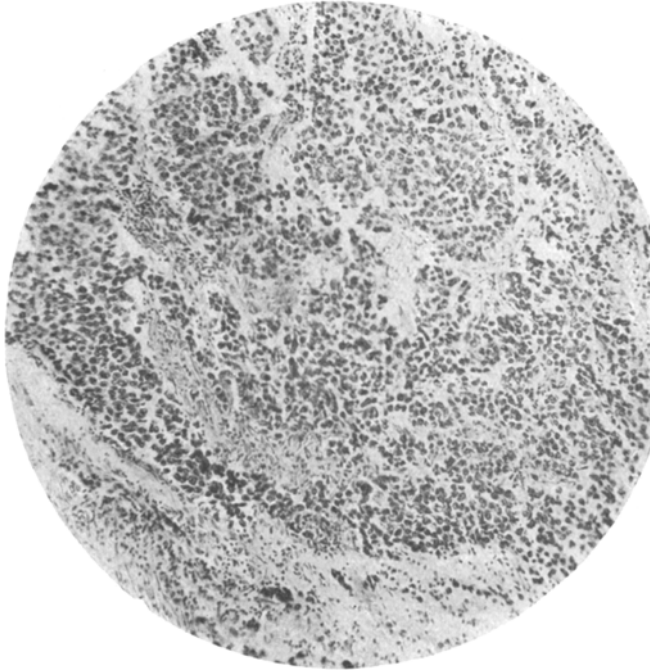


Abb. 10. Vordringendes Stromagewebe beginnt die geschlossenen alveolären Geschwulstnester zu zerstören. Leitz, Obj. 4, Okul. 1, Balglänge 25 em.

kleine Hohlräume, deren Lumen etwa die Größe von 2 und 3 Geschwulstzellen ausmacht. Um dieses Lumen sind nun die Geschwulstzellen kranzartig angeordnet; eigentliche follikuloide Gebilde, wie sie für das Carcinoma folliculoides ovarii charakteristisch sind, können nicht festgestellt werden. Nur sieht man hier und da im Zentrum einiger kompakter Zellhaufen hellere Abschnitte, welche aus einzelnen Zellen mit schlecht färbaren Kernen bestehen, und die Zeichen beginnenden Verfalls aufweisen. Nicht allein stehen die kompakten Zellnester immer dichter und dichter, sondern auch die Parenchymmassen werden immer größer und größer. Weite Strecken kann man verfolgen, ohne irgendwelche Abgrenzungen zu erkennen, so daß dieser ganze Komplex von kreisrunden Zellen, in welchen sich auch vereinzelte Mitosen nachweisen lassen, wie ein Rundzellensarkom aussieht. Diese Sarkomähnlichkeit erfährt überdies eine noch deutlichere Ausprägung dadurch, daß der ganze Zellverband schließlich auch diesen kennzeichnenden epithe-

lialen Charakter verliert. Die Zellen werden polymorph und an einzelnen Stellen sogar spindlig. Aber stets wird das Bindegewebe auch in solchen Abschnitten hyalin entartet gefunden; wobei zugleich auch die Gefäße, welche in diesen Bindegewebssepten verlaufen, auf weite Strecken hin eine hyaline Umwandlung ihrer Wände zeigen. Es ist also die Sarkomähnlichkeit derart auffallend, daß man eine Entscheidung einzig und allein aus dem Fehlen jeglicher Fasersubstanz zwischen den einzelnen Zellen zu treffen vermag.

Unweit derartiger Abschnitte findet man eine außerordentlich kräftige Entwicklung des Stromas. Man kann beobachten, wie dieses von allen Seiten in die Geschwulstmassen eindringt und die charakteristische palisadenförmige Anordnung

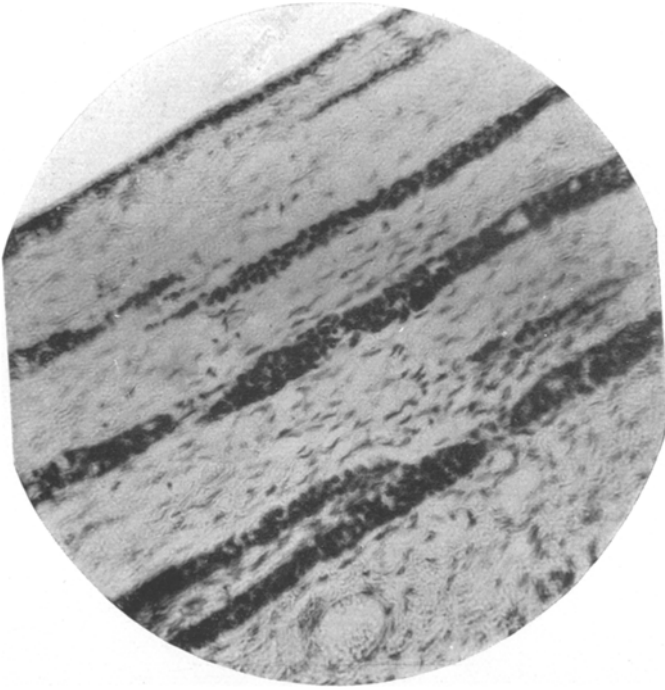


Abb. 11. Parallel zur Oberfläche laufende in Lymphspalten liegende Zellsäulen.
Leitz, Obj. 6, Okul. 1, Balglänge 25 cm.

des begrenzenden Epithelsaumes der Parenchymnester zerstört (Abb. 10), so daß die Parenchymmassen selbst bis zur Unkenntlichkeit verändert erscheinen. Man sieht sogar zwischen den Bindegewebsfasern in den Lymphspalten liegend einzelne Zellhaufen, welche aus 1 oder 2 Zellreihen bestehen; ebenso aber auch Schläuche, welche von einem einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet sind und Lumina erkennen lassen. Bei alledem ist es außerordentlich auffallend, daß das Bindegewebe als solches kaum infiltriert ist, obschon man allerdings in den Blutgefäßen eine beträchtliche Vermehrung der Leukocyten feststellen kann. Dieser Mangel der kleinzelligen Infiltration im Stroma mag um so absonderlicher erscheinen, als man doch gerade bei bösartigen Geschwülsten recht erhebliche Infiltrationen des umgebenden Bindegewebes zu finden gewohnt ist.

Schnitte, welche einer anderen Stelle der Neubildung entnommen sind, zeigen hinwiederum einen von der bislang erläuterten Gewebsstruktur gänzlich sich unterscheidenden Aufbau. Da erscheint vor allen Dingen schon der Kapselteil bemerkenswert, welcher hier eine Breite von 0,5—0,8 mm aufweist, in seiner ganzen Ausdehnung jedoch von Tumormassen durchsetzt ist. Und zwar handelt es sich bei diesen Geschwulstmassen, welche in einer merkwürdigen streifigen Anordnung parallel zur Oberfläche verlaufen, um Zellstränge, in welchen sowohl 2—3 Zellen nebeneinanderliegend zu erkennen sind, aber auch einfache Zellsäulen sind zu finden (Abb. 11).

Im ganzen sieht man zwischen der Haupttumormasse und dem Oberflächenepithel, welches an dieser Stelle gut erhalten ist, 3 derartige Zellstränge eingelagert;

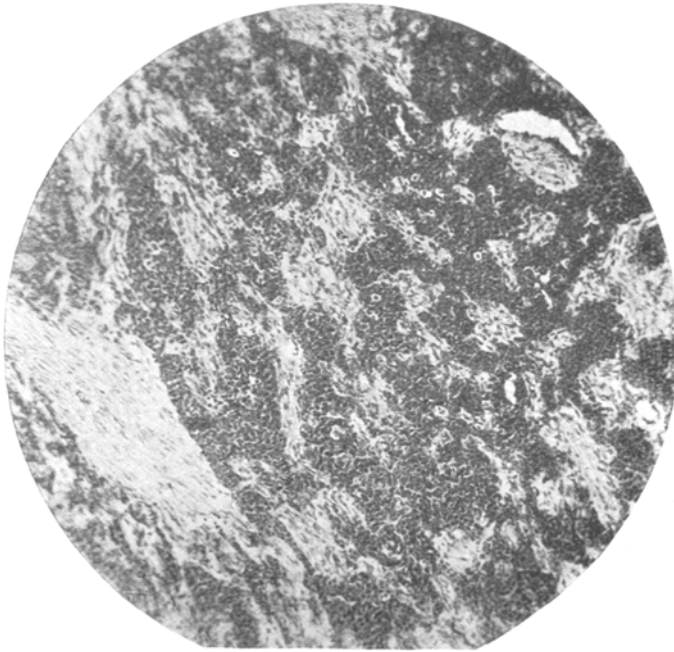


Abb. 12. Untereinander anastomosierende Geschwulstmassen. Leitz, Obj. 4, Okul. 1, Balglänge 15 cm.

und zwar übertreffen die zwischen letztere gefügten Bindegewebszüge deren Breite um das Drei- bis Siebenfache. Das Bindegewebe als solches ist sehr wellig, aufgelockert, ödematös. Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, daß hier die Geschwulstmassen den Lymphspalten gefolgt sind, da man an einzelnen Stellen noch dicht an diese Zellstränge angelagert die flachen spindligen Kerne des Lymphraumes zu erkennen glaubt. So hat denn die beschrittene Bahn die Form der Neubildung an solchen Stellen bestimmt. In dieser Schnittserie zeigt überhaupt das Gewächs ein völlig verändertes Bild. Hier sind vor allem die Nester, Stränge und kleinen Haufen nicht mehr so scharf durch eine palisadenförmig angeordnete Zylinderepithelreihe gegenüber dem Stroma abgesetzt. Auch vermißt man hier auf weite Strecken hin die hyaline Degeneration. Die Geschwulstmassen stehen miteinander in Verbindung durch Stränge und Windungen (Abb. 12), sie bilden

kleinere und größere unregelmäßige Haufen und scheinen wiederum gänzlich den Lymphspalten zu folgen. Denn man sieht in größeren bindegewebigen Inseln, welche inmitten der Neubildung gelegen sind, einzelne Geschwulstzellen teils im Gänsemarsch angeordnet vordringen, teils erkennt man sie auch ganz vereinzelt in bindegewebigen Maschen liegend, so daß nicht nur der gesamte Aufbau der Parenchymmasse seine kennzeichnende Struktur verloren hat, sondern auch aus dem rein alveolären Wachstum schließlich ein celluläres entstanden ist. Es sind dies Bilder (z. B. Abb. 13), welche im großen und ganzen eine weitgehende Ähnlichkeit mit Hodencarcinom haben, wie solche in der bisherigen Literatur teilweise auch als Sarkom bezeichnet worden sind. So bilden denn diese Geschwulstmassen

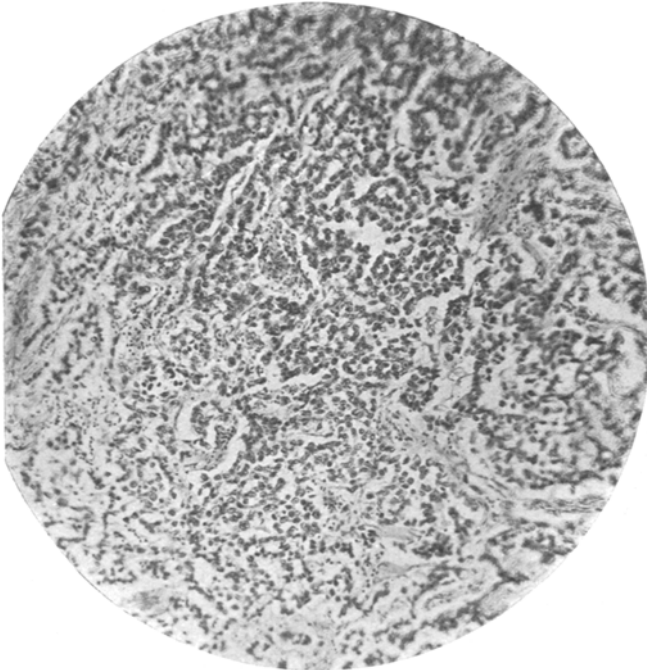


Abb. 13. Untereinander anastomosierende schmale Geschwulststränge.
Leitz, Obj. 4, Okul. 1, Balglänge 25 cm.

an der besprochenen Stelle ein weitmaschiges Netz, um dann anderenorts wieder ein durchaus verändertes Bild zu geben. Wird doch allmählich das Maschenwerk immer enger und enger, so daß man Abschnitte zu Gesicht bekommt, welche ihrem Gepräge nach etwas ganz anderes darzustellen scheinen.

Umfassende Teilstücke zeigen in ihrem morphologischen Aufbau eine derartige Besonderheit in der Struktur, daß sie scheinbar mit der ursprünglichen Neubildung nicht das mindeste gemeinsam haben; und sähe man alle diese Dinge nicht ineinander übergehen, so würde man sie schwerlich als zur Geschwulst gehörig bezeichnen. Hier gleicht das Bild nämlich einer Moiré (Abb. 14). Dünne Bindegewebszüge und Tumorzellstränge verlaufen in bizarren Windungen, in Bogen und in Wirbeln untereinander; von einer ausgesprochenen alveolären Anordnung ist gar nichts mehr zu erkennen. Am Rande dieses Abschnittes treten nun wiederum schmale Zellstränge auf, welche sich des öfteren gabelig teilen, untereinander in

Verbindung treten, um dann wieder nach einer anderen Richtung hin sich entweder in einer moiréförmig angeordneten Stelle zu verlieren oder in einer Geschwulstmasse, welche lediglich wieder aus Tumorzellen sich zusammensetzt. Vereinzelt erscheint eine direkte Schlauchform des Parenchyms unter Bildung ausgeprägter Lumina. Hier tritt dann auch das Vorhandensein zahlreicher Mitosen als besonders darstellungswert hinzu.

Auf van Gieson-Schnitten heben sich alle diese vorerwähnten Verhältnisse noch um vieles deutlicher hervor, weil sich hier das Bindegewebe durch seine starke rote Färbung recht unterschiedlich von den Epithelzellen abhebt, und auf solche Weise dann das Bild ein mehr und mehr mosaikartiges Aussehen erhält.

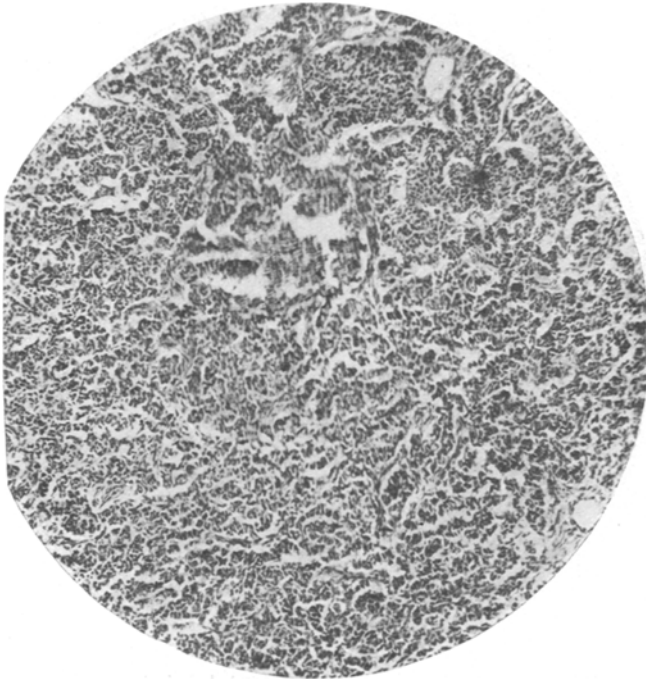


Abb. 14. Moirébildung. Leitz, Obj. 4, Okul. 1, Balglänge 15 cm.

In wiederum einem anderen Geschwulstteil fallen mitten im Geschwulstgewebe befindliche cystische Hohlräume auf, welche eine gewisse Ähnlichkeit mit Graaf'schen Follikeln haben. Diese Hohlräume sind von einem schmalen Geschwulstzellensaum umgeben, welcher in seiner ganzen Anordnung an die Membrana granulosa erinnert. Der Zellsaum steht unmittelbar mit der Geschwulstmasse in Verbindung, und teilweise sieht man auch hier das Bindegewebe hyalin entartet. Streckenweise gemahnt die Anordnung des Bindegewebes an eine Theca interna der reifen Follikel. In einem einzigen Geschwulstabschnitt liegen nun mehrere solcher soeben beschriebener Hohlräume beieinander von der verschiedensten mikroskopischen bis makroskopischen Größe. Weiter treten auch in einzelnen Zellkomplexen im Zentrum cystische Bildungen auf, welche nur wenig mit Kernzerfallsprodukten angefüllt sind, um welche sich aber die übriggebliebenen Geschwulstzellen wie ein auskleidendes Epithel gestellt haben, so daß wir aus solchen Beobachtungen heraus nicht

fehlzugehen glauben, auch die größeren makroskopisch sichtbaren cystischen Hohlräume seien solchermaßen entstanden, daß nämlich eine im Zentrum beginnende Höhlenbildung durch Nekrose und Verflüssigung des Cyto- und Protoplasmas sich mehr und mehr fortgesetzt habe, bis schließlich ganze Bezirke dieser Nekrose und Verflüssigung anheimgefallen und dadurch in derartige Hohlräume gewandelt seien. Teilweise auch werden Nachbarbezirke in die Nekrose mit einbezogen, so daß zuletzt derartige Hohlräume größer und größer werden. An einer Stelle sogar sieht man deutlich eine in das Lumen sich vorbuckelnde Erhöhung, welche den Eindruck eines Cumulus oophorus hervorruft, nur das eben die Eizelle fehlt. Bei genauer Betrachtung freilich wird es klar, daß lediglich Gewächszellen

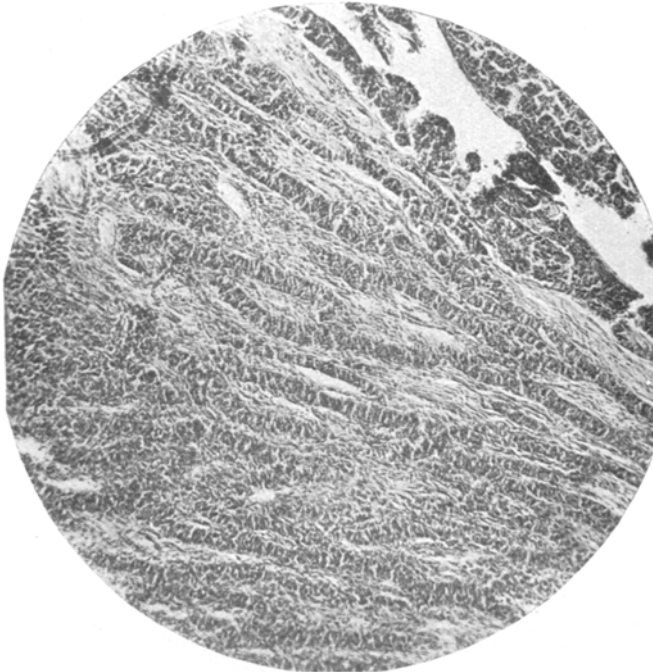


Abb. 15. Streifenform. Leitz, Obj. 4, Okul. 1, Balglänge 20 cm.

diese Hohlräume umkleiden, deren Ähnlichkeit mit Granulosazellen schlechterdings nicht zu verkennen ist. Fernerhin erkennt man in der unmittelbaren Nähe derartiger cystischer Hohlräume Bindegewebsinseln, welche größtenteils aus hyalinem, kernarmem Bindegewebe bestehen und auffallende Ähnlichkeit mit Corpora albicantia haben. Diese Ähnlichkeit wird noch dadurch erhöht, daß reichlich Pigmentablagerung darin stattgefunden hat. In der nächsten Umgebung der cystischen Hohlräume ist auch die Geschwulstmasse wieder ausgesprochen streifig angelegt (Abb. 15), so daß durch die überaus wechselreiche Vielgestaltigkeit des morphologischen Bildes der ganze Parenchymaufbau der Neubildung ständig verwickelter wird. In unmittelbarer Nähe eines besonders großen cystischen Hohlraumes besteht die ganze Geschwulst aus vollkommen parallel verlaufenden, aus 2 und 3 Zellreihen sich zusammensetzenden Streifen, welche dem ganzen Bilde eine höchst eigenartige morphologische Zeichnung verleihen. Vielfach werden in den

die Hohlräume umgebenden Geschwulstmassen Hohlräume mit follikuloiden Gebilden beschrieben (*Robert Meyer, Aschner*). Wir selbst haben derartige Gebilde nur an einer einzigen Stelle erkennen können und sind hierbei nicht einmal sicher, ob es sich nicht um einen quergetroffenen hyalinen Gewebsstrang handelt, welcher ein solches follikuloides Gebilde vortäuscht, denn in der nächsten Umgebung ist das Bindegewebe in der Tat ausgesprochen hyalin entartet und gleicht dort, wo es längs getroffen ist, hyalinen zylindrischen Massen. Hin und wieder haben sich kleine Geschwulstnester von ihrer Unterlage infolge der Fixierung zurückgezogen, so daß sie bei schwacher Vergrößerung auch hier ziemliche Ähnlichkeit mit Hodencarcinomen aufweisen — den Seminomen *Chenotis* —, worauf auch *Krompecher* hinweist.

Gemeinsam haben alle die verschiedenen, bisher beschriebenen Bilder zweifelsohne, daß bei den Geschwulstzellen als solchen — mögen sie nun alveolär angeordnet sein oder in Streifenform oder in einzelnen kleinen gewundenen Strängen oder sogar rein cellular — die Zellform stets die gleiche ist. Ferner, daß nie zwischen den einzelnen Zellen Bindegewebsfasern festgestellt werden können, sondern im Gegenteil fast sämtliche Zellbezirke werden durch palisadenförmig angeordnete Zellreihen scharf gegen das Stroma abgesetzt. Weiterhin muß betont werden, daß die Geschwulstmasse destruierend wachsend nach allen Richtungen hin zu verfolgen ist, wenn auch Mitosen im Vergleich mit den übrigen bösartigen Neubildungen nicht besonders reichlich vorhanden sind. Zudem kommt hinzu, daß wir eine ausgesprochene, weitverzweigte hyaline Degeneration des Bindegewebes feststellen konnten; ferner, daß gerade dieses Bindegewebe scheinbar ständig im Wachstum begriffen ist, indem es allenthalben größere Geschwulstmassen in kleinere zerlegt, teilweise auch Geschwulstzellen und Geschwulstabschnitte zerdrückt und vernichtet; daß trotzdem aber seine Wachstumsenergie nicht ausreicht, der gesteigerten Energie der Neubildung Herr zu werden, sondern daß es selbst bei seinem stetigen Kampfe Schaden leidet, hyalin entartet und zugrunde geht, und daß solcherart schließlich die Parenchymmassen den Sieg davontragen.

Aus all dem ergibt sich denn eine vorläufige Diagnosenstellung, welche dahingehend zu formulieren ist, daß es sich in dem vorliegenden markigen Teil des Ovarialgewächses um eine epitheliale bösartige Geschwulst des Eierstockes handelt, welche als Carcinom angesprochen werden muß, während der cystische Anteil lediglich ein Ovarialcystom darstellt, welches mit dem Carcinom morphologisch wie auch histogenetisch in keinerlei Beziehung steht.

Würden wir die beiden vorhergehenden Gewächse in ihrer morphologischen Verschiedenheit nicht gesehen haben, so wäre es äußerst schwierig, diesen Tumor eindeutig zu bestimmen. Sind doch hier kennzeichnende Gebilde überhaupt nicht vorhanden. Die morphologischen Bilder sind so mannigfaltig, daß man an einzelnen Stellen berechtigt ist, diese Neubildung als Carcinoma solidum simplex anzusprechen.

Andere Teile dagegen sprechen mehr für einen Medullärkrebs. Wiederum andere Teile sind in ihrem ganzen Aufbau so verändert, daß sie als Sarkom imponieren, da das rein alveoläre Wachstum der Neubildung durch allseitig vordringendes Bindegewebe zerstört ist und ein typisches celluläres Wachstum zu erkennen ist. Wiederum andere Teile bieten solche merkwürdigen Besonderheiten in der Struktur, daß sie überhaupt nicht unter die uns sonst bekannten morphologischen Bilder der bösartigen Neubildungen eingereiht werden können. Dann sieht man Abschnitte, denen man die Bezeichnung Cylindrom geben möchte.

Fall 5. Fräul. A. B., 16 Jahre alt, 0-Para.

Familienanamnese: Eltern und Geschwister gesund.

Eigene Anamnese: Als Kind nie ernstlich krank. 1. Menstruation mit 13 Jahren, regelmäßig, gewöhnlich alle 4 Wochen, selten einmal 14 Tage später, Dauer 3 Tage, Blutverlust gering, starke Leibschmerzen und Erbrechen. Letzte Menses etwa am 8.—11. XII. 1924, dauerte 3 Tage, aber stärkerer Blutverlust.

Krankheitsverlauf: Die Patientin hatte eigentlich überhaupt keine Beschwerden gehabt und der gynäkologische Befund ist nur einem Zufall zu verdanken. Am Tage nach Neujahr (2. I. 1925) veranlaßte eine starke Blässe des Gesichts die Mutter mit der Tochter zum Arzt zu gehen, der den Tumor entdeckte. Am 8. I. 1925 wurde Patientin in der hiesigen Frauenklinik aufgenommen.

Allgemeinstatus: Patientin im guten Ernährungszustand. Frischer fröhlicher Gesichtsausdruck, rote Wangen, gut durchblutete Schleimhäute. Brustorgane o. B. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Gynäkologischer Befund: Durch die Bauchdecken hindurch fühlt man in der linken Seite eine sehr harte grobknotige Geschwulst, die bis tief in das kleine Becken hineinreicht. Der Uterus wird hierdurch nach vorne und oben gedrängt und ist völlig unverschieblich. Die linken Adnexe sind daneben nicht abzutasten. Auch von den rechten Adnexen ist daneben nichts zu fühlen, sie scheinen aber nicht verdickt zu sein.

Klinische Diagnose: Sarkom oder Carcinom des Ovariums.

Differentialdiagnose: Fibrom des linken Ovariums?

Operation: Laparotomie. Exstirpation der ganzen Neubildung, die vom linken Ovarium ausgeht. Operation wegen Verwachsungen mit dem Netz und Lig. lat. sehr schwer.

Am 26. I. konnte Patientin entlassen werden, nachdem sie am 23. und 24. I. bestrahlt worden war. Eine einige Wochen später erfolgte Nachuntersuchung ergibt bisher keinen Rückfall.

Makroskopischer Befund: Der Tumor ist im ganzen kindskopfgroß, von grau-weißlicher Farbe. Oberfläche ziemlich höckerig. Er fühlt sich derb an, Größe 15 : 12,5 : 11 cm, Gewicht 950 g. Auf der Schnittfläche ist er gelblichweiß markig, große Teile weich, nekrotisch, enthalten aber keine makroskopisch sichtbaren Cysten.

Mikroskopischer Befund: Histologisch sieht man nur am Rande ab und zu spärliches Ovarialgewebe; ab und zu noch einen Graafschen Follikel, sonst besteht er aus Nestern und Strängen, die aus Epithelzellen bestehen, in denen reichlich Mitosen nachweisbar sind. Follikuloide Gebilde fehlen in diesem Gewächs ganz, auch Cystenbildungen können in ihm nicht entdeckt werden. Das Bindegewebe, welches die einzelnen Nester und Stränge umgibt, ist teilweise ödematös gequollen, teilweise auch hyalin entartet. Die an der Basis stehenden Zellen der einzelnen Nester grenzen palisadenförmig diese Nester vom umgebenden

Bindegewebe ab. In einzelnen Teilen sieht man auf weite Strecken nur derartige Zellbezirke, ohne daß hier Bindegewebe dazwischen gelagert ist, so daß das Bild des Medullärcarcinoms verwischt und sehr sarkomähnlich wird. Es zeigt sich also außer den Besonderheiten der Struktur des vorhergehenden Falles, daß hier zum größten Teil ein Carcinom vorliegt, welches mit Recht als solides gewöhnliches Medullärcarcinom bezeichnet werden kann. Eine Diagnose, die auch vom pathologischen Anatom gestellt worden ist.

Daß aber auch diese Geschwulst in die Gruppe der Granulosazellcarcinome fällt, dürfte unbedingt sicher stehen, zumal auch außer *Robert Meyer* speziell *Krompecher* auf diese Form der Granulosazelltumoren hinweist.

Außer diesen beiden Fällen, in denen cylindromatöse Abschnitte vorherrschen bzw. lediglich und allein vorhanden sind, verfüge ich noch über einen 6. Fall, der ebenfalls zu dieser Untergruppe gehört und neben anderen Besonderheiten im histologischen Bilde den gleichen morphologischen Aufbau zeigt.

Fall 6. Frau F. V., 61 Jahre alt.

Familienanamnese: bietet nichts Besonderes.

Sie selbst war immer gesund. 1. Menses mit 18 Jahren, regelmäßig alle 4 Wochen, Dauer 4 Tage, mäßige Blutung und mäßige Schmerzen. 7 spontane Entbindungen, keine Fehlgeburt. Menopause seit 11 Jahren.

Allgemeinstatus: Es handelt sich um eine kräftig gebaute Frau, im mäßigen Ernährungszustand ohne nachweisbare Erkrankungen der Brustorgane. Der Leib ist aufgetrieben. In den oberen Abschnitten des Bauches tympanitischer Klopfeschall, über den abhängigen Abschnitten Dämpfung.

Krankheitsanamnese: Anfang März 1924 traten nach körperlichen Anstrengungen ziehende Schmerzen im Unterleib auf, diese wurden allmählich stärker. Gleichzeitig bemerkte auch Patientin, daß ihr Leib anschwellt. Nach und nach strahlten die Schmerzen in die Beine aus, weswegen sie einen Arzt aufsuchte, der sie einem Krankenhaus überwies. In der vergangenen Woche wurde in der Medizinischen Klinik der Bauch punktiert und 9 Liter Flüssigkeit abgelassen.

Gynäkologischer Befund: Vagina kurz, glatt. Portio atrophisch. Der Uterus ist gegen einen, das ganze kleine Becken ausfüllenden sich weich anfühlenden Tumor nicht sicher abzugrenzen. Er reicht weit in den Douglasschen Raum hinein und wölbt das hintere Scheidengewölbe stark vor. Die Adnexe sind nicht abzutasten.

Diagnose: Carcinometastasen des Peritoneums. Carcinoma ovarii (?).

Operation: Laparotomie. Nach Eröffnung der Bauchhöhle reichlich blutiger Ascites. Mit dem Ascites werden grauweißliche Massen ausgeschwemmt, die aussehen wie nekrotisches Gewebe und von einem matschigen Gewächs herrühren, das hinter dem elevierten, anteponierten, morschen vergrößerten Uterus zwischen Tube und Därmen gelegen ist. Daneben fühlt man jederseits einen isolierten gestielten Tumor, der mit dem Uterus in Verbindung steht. Das linksseitige, ebenfalls sehr weiche Gewächs macht den Eindruck einer Metastase und kann nicht ohne weiteres als Ovarium angesprochen werden. Das rechtsseitige Gewächs besteht aus einem weißen taubeneigroßen Knoten, der wie derbes Bindegewebe aussieht und sich auch derb anfühlt. Auf der Oberfläche dieses Knotens liegen die gleichen matschigen Massen. Das Ganze kann als matschiges Oberflächencarcinom der Ovarien gedeutet werden. Das Peritoneum, parietale und viscerales, ist bedeckt mit hirsekorn- bis bohnen großen und an einzelnen Stellen auch größeren Knoten. Zwischen den Därmen sitzen die gleichen matschigen Massen. Die beiden Gewächse werden entfernt und die Bauchhöhle geschlossen.

Patientin ist am 6. Tage nach der Operation gestorben. Die Sektion wurde leider verweigert, so daß nur das bei der Operation gewonnene Material untersucht und verwertet werden konnte.

Makroskopischer Befund: Die exstirpierten Gewebsmassen lassen sich schon makroskopisch in 3 verschiedenartige Gewebe einteilen. Ein taubeneigroßes, mit dem Ovarium in Verbindung stehendes Gewächs ist auf dem Durchschnitt weiß, derb und läßt sich unschwer als Fibrom diagnostizieren. An einem Pol sitzt das Ovarialgewebe auf und auf der ganzen Oberfläche dieser Geschwulst und des Ovariums weiche zottenartige Massen, die abstreifbar sind und leicht abbröckeln. Eine etwa hühnereigroße derbe Gewebsmasse steht in unmittelbarer Verbindung mit dem Ovarium. Auch sieht man an der Oberfläche dieses weiche matschige Gewebe. Diese Massen selbst sind aber weiß, markig und sehen makroskopisch wie eine Krebsmasse aus.

Mikroskopischer Befund: Auch histologisch lassen sich 3 vollständig voneinander unabhängige Neubildungen in ein und demselben Ovarium nachweisen:

1. muß auch histologisch der derbe taubeneigroße Knoten als Fibrom des Ovariums angesprochen werden;
2. stellt die weiche aufgelagerte Masse nichts anderes dar, als ein typisches bösartiges sogenanntes Oberflächenpapillom;
3. erweist sich die hühnereigroße Tumormasse in der Tat als Medullärcarcinom, dessen bindegewebiges Stroma zum größten Teil hyalin entartet ist.

Das ganze histologische Bild dieses Gewächses gleicht vollkommen in seinem morphologischen Aufbau den Tumoren, die man als Carcinoma cylindromatosum beschrieben hat. Und da nirgendwo histologisch ein Zusammenhang mit den beiden übrigen Neubildungen nachgewiesen werden kann, müssen wir auch hier die histologische Diagnose Granulosazellcarcinom stellen.

Ganz abgesehen von der Multiplizität der Neubildungen in diesem Ovarium interessiert uns im Rahmen dieser Arbeit speziell nur dieses Medullärcarcinom. Und hier gilt genau dasselbe, was ich von den übrigen atypischen Granulosazellcarcinomen gesagt habe, daß die wahre Natur dieses Carcinoms nur durch die eingehende Untersuchung der Übergangsbilder erkannt werden kann. Auch bei diesem Gewächs konnte, wie in allen übrigen Fällen, *Robert Meyer* meine Diagnose bestätigen.

Es liegen also — zusammenfassend — hier derartige vielgestaltige und merkwürdige morphologische Bilder vor, die unbedingt, wenn man solche atypischen Gewächse zum erstenmal sieht, den Beurteiler in die größte Verlegenheit bringen. Aber vergleichen wir die Übergangsbilder der beiden ersten Gruppen, so sehen wir speziell im zweiten Tumor, daß dieser im großen und ganzen aus drei ineinander übergehende verschieden gebaute Abschnitte besteht; sahen wir doch

1. große Abschnitte, die nur aus Geschwulstnestern mit eiaähnlichen — follikuloiden Gebilden bestehen;
2. Abschnitte, in denen diese kennzeichnende Gebilde in den Hintergrund treten und nun Gewebsmassen zu sehen sind mit ihren kennzeichnenden hyalinen Bindegewebsbalken, die man als Cylindrom bezeichnet hat und die auch als Medullärcarcinome angesprochen werden können; und
3. kleinere Geschwulstbezirke, die völlig atypisch gebaut sind, die die größte Ähnlichkeit mit Sarkomen haben,

In der dritten Gruppe treten die follikuloiden Gebilde von vornherein nicht in solchen Massen auf, sondern sie werden nur an den Randteilen des zumeist cylindromatösen Gewächsteiles gesehen, und inmitten des Tumors selbst haben wir ganz das Bild des Medullärkrebses und des Sarkoms.

Demgegenüber sahen wir in der vierten Gruppe nie ausgesprochene follikuloide Gebilde, sondern von vornherein war die Geschwulst vollkommen atypisch gebaut und mit Ausnahme der Besonderheiten in der Struktur handelte es sich um solide Carcinomnester und Haufen, die zumeist von einem hyalinen Bindegewebsmantel umgeben sind, so daß das Bild des Cylindroms bzw. Medullärcarcinoms unverkennbar zutage tritt.

Was von vornherein auffallen mußte, waren in den kleineren Gewächsnestern die palisadenförmig angeordneten Randepithelien, eine Epithelauskleidung, wie sie bisher nur für die Granulosazelltumoren beschrieben worden ist. Fernerhin gleichen die hauptsächlich sarkomähnlichen Anteile der Neubildung vollkommen den sarkomähnlichen Partien der anderen Tumoren, so daß sie mit ihnen verwechselt werden können.

Aus einer derartigen Gegenüberstellung der einzelnen morphologischen Bilder müssen wir allein schon bei der Beurteilung des eigenen Materials zu dem zwingenden Schluß kommen, daß alle 6 Gewächse nicht nur verwandt sind, sondern auch vom gleichen Anlagematerial herstammen.

Diese Auffassung wird aber noch unterstützt, wenn wir unsere Befunde den Untersuchungsergebnissen anderer Untersucher gegenüberstellen. Es hat vor allen Dingen *Robert Meyer* in seiner grundlegenden Arbeit: „Drei Beiträge zur Kenntnis seltener Ovarialtumoren“, *Tumoren* mit überwiegend cylindromatösem Bau, die zur Gruppe der Granulosazelltumoren gehören, beschrieben, die nicht nur in ihrem atypischen cylindromatösen und sarkomähnlichen Aufbau unseren zuletzt beschriebenen Geschwülsten gleichen, sondern auch genau dieselben Besonderheiten in der Struktur aufweisen. Ähnliches konnten auch *v. Werdt*, *Aschner* und neuerdings *Seifried* und *Krompecher* zeigen.

So kommen wir denn zu dem endgültigen Schluß, daß alle sechs beschriebenen Gewächse zu der Gruppe der Granulosazellcarcinome bzw. der follikuloiden und cylindromatösen Carcinome gehören.

Robert Meyer, *Aschner*, *v. Werdt* und *Krompecher* haben bereits in ihren Arbeiten betont, daß derartige Geschwülste sicherlich nicht zu den Seltenheiten gehören, sondern daß sie zumeist wegen ihres verwickelten und vieldeutigen morphologischen Aufbaues nicht erkannt worden sind. Ich selbst habe in den letzten 3 Jahren Gelegenheit gehabt, unter 18 von mir untersuchten Ovarialcarcinomen 6 mal = $33\frac{1}{3}\%$ derartige zur Gruppe der Follikulome gehörende Gewächse festzustellen. Von diesen 18 Ovarialcarcinomen waren 8 autochthon ent-

standene Eierstockskrebse, von denen also die größte Mehrzahl der primären Eierstockskrebse 6 = 75% Carcinome darstellen, die der Gruppe der Granulosazellcarcinome zuzurechnen sind.

Habe ich mich oben dahingehend eindeutig ausgedrückt, daß diese Gewächse als Carcinome anzusehen sind, so entspricht das sowohl dem histologischen Befunde als auch dem klinischen Bilde. *Robert Meyer* selbst hat bei einzelnen Frauen langjährige rezidivfreie Heilungen gesehen; Heilungen, wovon eine sogar über 12 Jahren andauerte. Was unsere Patientinnen anbetrifft, so leben bis zur Zeit noch vier, bei denen allerdings die Operation nicht länger als $2\frac{1}{2}$ Jahre zurückliegt. Eine ist ein halbes Jahr später an Rezidiven gestorben. Hier mußten aber auch schon bei der Operation Lymphknotenmetastasen mit entfernt werden. Histologisch entspricht dieser Tumor zumeist dem Typus *v. Kahlden*.

Was die Histogenese dieser Gewächse anbetrifft, so haben bereits *Robert Meyer, Aschner, v. Werdt, Seifried, Krompecher* sowie *Verfasser* darauf hingewiesen, daß das reife Follikelepithel selbst kaum als Geschwulstkeim in Betracht kommt, da weder am gesunden noch am kranken Graafschen Follikel jemals Wucherungen beobachtet worden sind; daß wir vielmehr annehmen müssen, daß wir das Anlagematerial dieser Tumoren in unverbraucht liegengebliebenen Granulosazellballen oder Resten derselben zu suchen haben. Derartige liegengebliebene Granulosazellballen und -stränge können öfters in Ovarien von Neugeborenen festgestellt werden (z. B. *Robert Meyer, v. Werdt, Walthard, Verf. u. a.*). Zumeist aber gehen sie im ersten Lebensjahr zugrunde. Es müssen also noch besondere Umstände hinzutreten, damit derartige Granulosazellballen wuchern, damit sie als Geschwulstbildner in Betracht kommen.

Robert Meyer beobachtete derartige abnorme Bildungen des Granulosaepithels in Eierstöcken Neugeborener. Hier handelt es sich regelmäßig um gut ausdifferenzierte Organe, bei denen die Peripherie den normalen Aufbau schon erreicht hat, während in einzelnen mehr zentralen Teilen der Rindenschicht (seltener in der Marksicht) einzelne eigenartige Haufen und Figuren von Granulosaepithel gebildet werden, welche entweder als einfache Überschußbildungen der Granulosa oder als abnorme Zusammensetzung des Gewebes erscheinen. Im ersteren Falle ist eine Eizelle von Granulosaepithelien in überreichlicher Menge umgeben, und zwar meist nicht ringsum in gleichmäßiger Weise, sondern das Granulosaepithel setzt sich nach einer oder mehreren Seiten als unregelmäßige Verdickung oder in Bandform fort. Dieser Überschuß von Granulosaepithel ist jedoch nicht indifferent, sondern epithelartig ausdifferenziert. Weiterhin aber beschreibt derselbe Forscher auch unregelmäßige Haufen von Granulosaepithelien bis zu 1 mm Durchmesser, welche durch Stränge unter- und miteinander in Verbindung stehen können. Auch das

Bindegewebe beteiligt sich an dieser abnormen Gewebсмischung durch Bildung eines breiten, unregelmäßigen Außenhofes. Bei Erwachsenen fand *Robert Meyer* zudem Zellhaufen abnormer Art, welche aus Granulosaepithelzellen bestehen, und welche in ihrem ganzen morphologischen Aufbau samt ihren follikuloiden Gebilden die weitgehendste Ähnlichkeit mit den Follikulomen aufweisen. Zweifelsohne handelt es sich hierbei um eine Gewebsanomalie im Sinne der Hamartome (*Albrecht*), welche wohl angeboren ist und mutmaßlich auch als Grundlage für die Follikulome in Betracht kommt. Gelingt es, einwandfrei diese mutmaßliche Histogenese zu beweisen, dann finden auch die verschiedenen morphologischen Bilder ihre sinngemäße Erklärung in den jeweils verschiedenen Differenzierungsstufen des Anlagematerials, aus dem die betreffende Neubildung hervorgegangen ist.

In der Tat weisen die Gewächse zumeist eine weitgehende organoide Struktur auf, die in dem typischen follikuloiden Tumor so auffallend ist, daß selbst Bildungen zustande kommen, die man als eiähnliche bezeichnen muß. Aber auch in dem ganz atypisch aufgebauten vierten Gewächs fanden wir typische Hohlräume, die die weitgehendste Ähnlichkeit mit Follikelcysten haben, ja sogar konnte an einer Stelle eine Theca interna, wie sie auch *Robert Meyer* nachwies, gefunden werden, so daß also auch diese sicherlich weniger ausdifferenzierten Geschwulstzellen immerhin noch einen Teil der Funktion des Mutterbodens beibehalten haben.

So gewinnt denn die Annahme, daß das unreife Anlagematerial des Ovarialparenchyms als Mutterboden für derartige Tumoren angesehen werden muß, immer mehr Wahrscheinlichkeit für sich.

Zum Schluß möchte ich noch kurz auf einige klinische Merkmale aufmerksam machen, da sie an anderer Stelle erörtert werden sollen (s. Zentralblatt f. Gynäkol. 1925, 2), die in einer großen Anzahl der in der Literatur bekanntgewordenen Granulosazelltumoren beobachtet worden sind. Und zwar handelt es sich hier speziell um die eigenartigen Menstruationsstörungen, die in dem Falle von *Aschner* und in meinen beiden zuerst beschriebenen Fällen einen so auffallenden Wechsel zeigen zwischen monatelanger Amenorrhöe und wochen- und monatelangen Blutungen, wie sie bisher nicht beschrieben worden sind. Vor allen Dingen mußte es auffallen, daß bei der *Aschnerschen* Kranken und in meinem *dritten Falle* nach der Operation die Unregelmäßigkeiten im Menstruationsablauf ausblieben, so daß wir berechtigt zu sein glauben, annehmen zu können, daß derartige Menstruationsstörungen unbedingt mit der Eierstocksneubildung zusammenhängen. Da wir nun auch pathologisch-anatomisch (*Robert Schröder* und *Verf.*) eine ausgedehnte Hypertrophie und Hyperplasie des Endometriums feststellen konnten, so glauben wir, daß man nicht fehlgeht, daß diese ganze klinisch-funktionelle und pathologisch-anatomische

Veränderung auf eine Funktionsanomalie des Ovariums zurückzuführen ist, die offenbar entstanden ist durch innersekretorische Wirkung der Granulosazellwucherung vergleichbar der Wirkung persistierender Follikel auf das Endometrium. Dies ist jedoch nur eine vorläufige Annahme, denn eine Unregelmäßigkeit im Menstruationsablauf wird auch bei anderen Ovarialcarcinomen beobachtet, so daß diese klinischen Symptome diagnostisch noch keineswegs verwertet werden können. Erst nach einer größeren Anzahl eingehender Untersuchungen dürfen wir hoffen, in diesen Dingen etwas mehr Klarheit zu bekommen.

Nachtrag bei der I. Korrektur: Inzwischen ist von *Robert Meyer* (Zentrbl. f. Gynäkol. 1925, No. 30, S. 1662), „Pathologische Hypertrophie der Uterusschleimhaut im Gefolge von Ovarialtumoren, insbesondere in der Menopause“, auf diese klinischen Merkmale besonders hingewiesen worden. Er sagt: „Wenn die echten Granulosazelltumoren tatsächlich einen hypertrophierenden Einfluß auf den Uterus ausüben, so kann man daran denken, ihn zum unterscheidenden Maßstabe der Herkunft dieser und anderer Tumoren zu machen. Vielleicht ist das nicht allzuferne Zukunftsmusik.“

Literaturverzeichnis.

- Aschner*, Arch. f. Gynäkol. 1920. — *Blau*, Arch. f. Gynäkol. 1907. — *Brenner*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1907. — *Carl, W.*, zit. bei *Robert Meyer*, Arch. f. Gynäkol. 109. — *Chenoti*, Contr. a l'étude des épithéliomes primitifs de l'ovaire. Thèse de Paris 1911. — *Frankl, O.*, Liepmanns Handbuch der Frauenheilkunde. — *Gebhard*, Pathol. Anatomie der weiblichen Sexualorgane 1899. — *Glockner*, Arch. f. Gynäkol. 75. — *Gottschalk*, Arch. f. Gynäkol. 59; Berlin. klin. Wochenschr. 1902. — *Ingier*, Arch. f. Gynäkol. 83. — *v. Kahlden*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1895. — *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen Anatomie. — *Kretschmar*, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 19. — *Krompecher*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 88. — *de Lemos*, Inaug.-Diss. Heidelberg 1919. — *Lönnberg*, Nordisk med. Arch. 1901. — *Mengershausen*, Inaug.-Diss. Freiburg 1894. — *Meyer, Robert*, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Nr. 44; Arch. f. Gynäkol. 109; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 173; Zentralbl. f. Gynäkol. 1903; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 71 u. 77. — *Müller, Hermann*, Inaug.-Diss. Köln 1925. — *Neumann, H. O.*, Arch. f. Gynäkol. 120, 121 u. 122. — *Robinson*, Americ. journ. of obstetr. a. gynecol. 5, Nr. 6. — *Schröder, Robert*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1922, S. 195. — *Schröder, Hans*, Arch. f. Gynäkol. 1901. — *Seifried*, Zeitschr. f. Krebsforsch. 20, H. 3. — *Ulesco Stroganow*, Arch. f. Gynäkol. 121. — *Voigt*, Arch. f. Gynäkol. 70. — *Vignard*, zit. bei *Robert Meyer*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 77.