

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Am Urban zu Berlin. — Direktor: Dr. Edmund Mayer.)

Die Riesenzellen der Elephantiasis vulvae chronica ulcerosa (Esthiomène).

Von

Dr. Wolfgang Casper,
ehem. Volontärassistent der Abteilung.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Mai 1928.)

Eine besondere Form der Elephantiasis vulvae wird seit *Huguier* (1849) als Esthiomène bezeichnet. Es handelt sich hierbei um eine Geschwürsbildung der Vulva oder Vagina, die mit elephantiastischen Verdickungen einhergeht. Ob die Schwellung oder die Geschwürsbildung den Anfang macht, ist unentschieden. Diese Vorgänge können auf den After und die Harnröhre übergreifen („Ulcus elephanthasticum vulvo-anale“, *Björling*), während der übrige Körper von ähnlichen Veränderungen frei ist. Der Verlauf ist sehr langwierig und durch keinerlei Heilmittel beeinflußbar.

In den bisher genannten Punkten stimmen die meisten Untersucher überein (*F. Koch, R. Freund, Szaß, Heller, Linnert, Beckmann, Fabry, Alberca, A. A. Babès u. a.*). Dagegen bestehen verschiedene Meinungen über die Ursache und verschiedene Darstellungen mancher histologischer Einzelheiten.

In einigen Fällen sind Beziehungen zu echter Gewächsbildung, also Carcinom, erörtert worden, in anderen Fällen ist von „Ulcus rodens“ die Rede, ohne daß immer ersichtlich ist, ob damit ein krebsiges oder ein andersartiges Geschwür gemeint ist.

Einige Untersucher ziehen Syphilis oder Tuberkulose in Betracht (*Daniel*, angeführt nach *A. A. Babès*), während andere unspezifische Vorgänge annehmen oder zugeben, daß man über die Ursache nichts weiß (*Jeß u. a.*).

Histologisch wird im Bereich der Epidermis die Art der Geschwürsbildung geschildert, Verlängerung der Epithelzapfen erwähnt (*Freund*) und in den entsprechenden Fällen auf die krebsartigen Veränderungen (*Gräwitz; Vigne, Artaud und Gannet; Schönholz*) hingewiesen. Was das Corium und die Subkutis betrifft, so schildern die meisten Untersucher,

daß sich hier chronisch entzündliche, granulierende Vorgänge finden mit Plasmazellanhäufungen um die Gefäße herum, starker Entwicklung von kollagenem Bindegewebe, Lymphstauung und Ödem. Außerdem werden von einer Anzahl von Forschern *Riesenzellen* beschrieben.

F. Koch (1896) erwähnt eine diesbezügliche ältere Angabe von *Unna* und berichtet selbst über Riesenzellen, die von denen des Langhansschen Typus in keiner Weise zu trennen seien. Irgendwelche Schlüsse in ursächlicher Hinsicht zieht *Koch* aus den Riesenzellen nicht, da solche in zu vielen chronischen Entzündungen vorkämen. Der Befund von Riesenzellen ohne genauere Angabe von Merkmalen wird auch von späteren Untersuchern wie *Vonwyl*, *Bortkiewicz*, *Linnert* mitgeteilt. In dem Falle *Vonwyls* starb die Patientin zwar an Lungen- und Darmtuberkulose, jedoch fehlten tuberkulöse Veränderungen im Bereich des Mastdarms und der Geschlechtsorgane, und bei dem chronisch entzündlichen riesenzellhaltigen Gewebe der Vulva fiel Tuberkelbacillenfärbung und Meerschweinchenimpfung negativ aus.

Heller beschreibt in seinem Fall Riesenzellen, die nicht dem Langhansschen Typus gleichen, da die Kerne nicht randständig, sondern diffus in den Gebilden angeordnet seien. Er betont, daß auch Epitheloidzellen in typischer Anordnung nicht vorhanden waren, erklärt das pathologisch-anatomische Bild für uncharakteristisch und enthält sich aller Vermutungen über die Ursache.

Labhardt erwähnt (im Handbuch von *Halban-Seitz*) die Riesenzellbefunde und gibt an, daß in einigen Fällen Tuberkulose als Ursache nachgewiesen sei. Es ist jedoch nicht ersichtlich, welche Fälle des Schrifttums er meint; ob *Vigne*, *Artaud* und *Gannet* mit ihren „hyperplastischen Bindegewebsszellen“ mehrkernige Zellen meinen, ist unsicher.

Während die bisher genannten Forscher in ein und demselben Fall entweder nur Riesenzellen vom unbestimmten Typ oder nur solche vom Langhansschen Typ gesehen zu haben scheinen, berichtet *R. Freund* bereits 1901 über das gleichzeitige Vorkommen von verschiedenen Riesenzellformen in einem seiner Fälle. Die eine Form ist nach seiner Angabe die charakteristische Langhanssche, die andere Form bezeichnet er als „Granulationsgewebsriesenzelle“, ohne aber eine nähere Beschreibung von ihr zu geben. Er nimmt an, daß diese beiden Riesenzellarten entstehungsgeschichtlich zusammenhängen. In einem zweiten Fall wurden von *Freund* nur Langhanssche Riesenzellen gesehen. Er betont mit Recht, daß auch Riesenzellen vom Langhans-Typus keine Folgerungen über die Krankheitsursache zulassen, wenn Epitheloidzellen und Tuberkelbau fehlen.

Auf gewisse Besonderheiten der bei Elephantiasis vulvae auftretenden Riesenzellen wurde von *Alberca* hingewiesen. Er beschreibt Übergänge von gewöhnlichen Fibroblasten zu „Riesenfibroblasten“, d. h. vielkernige Riesenzellen mit langen Ausläufern, welche zwischen die Bindegewebsbündel eindringen. In einem Falle fand er „Degeneration“ der Riesenzellen in Gestalt von Pyknose und Zerfall der Kerne mit gleichzeitigem Auftreten von Vakuolen und Granulationen im Protoplasma. „Die Körnelungen im Protoplasma geben weder die Reaktion von Fett, von Hyalin, von Kolloid noch von Schleim.“ Doch gibt *Alberca* die angewandten Untersuchungsmethoden nicht an. Schließlich erwähnt er noch Krystalle als Einschlüsse der Riesenzellen.

Über die Natur der Einschlüsse äußert sich dagegen *Jäger* genauer. Er beschreibt in den haufenförmig angeordneten „kolossalen Riesenzellen“ Fettsäurenadeln und Cholesterintafeln, ferner „Vakuolen“ und „Fettdepots“ und bezeichnet wegen dieser Einschlüsse die Gebilde als Fremdkörperriesenzellen. Auch das überaus reichliche Auftreten der Riesenzellen führt er für die Diagnose „Fremdkörperriesenzellen“ ins Feld. Die fetthaltigen Einschlüsse sollen nach *Jäger* von benachbarten Talgdrüsen herstammen.

Auch *Hanus* meint, daß die in seinem Falle entlang den Gefäßen angeordneten Riesenzellen „dem ganzen histologischen Bilde nach den Eindruck von Fremdkörperriesenzellen“ machten. Irgendwelche Fremdkörper hat *Hanus* allerdings nicht gesehen. Doch hält er es für möglich, daß fettlösliche Körper, etwa von Arzneimitteln herstammend, vorhanden, aber durch Alkoholbehandlung der Schnitte beseitigt sein könnten.

Die bisher genannten Untersucher haben die Riesenzellen bei Elephantiasis vulvae nur neben anderen Eigentümlichkeiten mehr oder weniger eingehend besprochen, aber erst *A. A. Babès* hat ihnen eine besondere Arbeit gewidmet. Während die anderen Forscher die Riesenzellen bald an den Langhansschen Typus und bald an die Fremdkörperriesenzellen anzureihen versuchten, oder aber auf eine Abgrenzung gegenüber anderen Riesenzellenformen verzichteten, betont *Babès*, daß es sich hier um eine ganz besondere Riesenzellenart handele. Die in seinem Esthiomènfall gefundenen sehr zahlreichen Riesenzellen zeigten eine Anzahl von Kernen, die in der Mitte des Zelleibes liegend eine Rosette, einen Haufen oder einen Ring bildeten. Die Kerne sind untereinander etwa gleich groß, kreisrund oder eiförmig, und von mittlerem Chromatingehalt. Das sehr reichliche Zellplasma enthält Vakuolen, die oft den ganzen Zelleib durchsetzen. Der Zelleib zeigt längere oder kürzere Ausläufer.

Die Natur des Vakuoleninhaltes hat *Babès* nicht feststellen können. Er nimmt aber an, daß keine Fettstoffe, keine Lipoide in weiterem Sinne und auch kein Glykogen darin enthalten sind.

Außer diesen sehr großen vielkernigen Riesenzellen fand *Babès* auch kleinere dreieckige Zellen mit 1—3 ovalen Kernen und verästeltem Zelleib. Er meint, daß der gleiche Befund *Alberca* vorgelegen habe und schließt sich diesem darin an, daß die kleinen und die großen Riesenzellen einheitlicher Herkunft seien, nämlich von Fibroblasten stammten. Alle sonst bekannten Riesenzellformen unterscheiden sich nach *A. A. Babès*, der offenbar der Riesenzellenmonographie von *Viktor Babès* folgt, durch mehrere Kennzeichen von den eben geschilderten Riesenzellen der Esthiomène:

1. Die Riesenzellen der Tuberkulose oder Syphilis sind in der Form weniger gesetzmäßig, die Kerne liegen randständig, das Cytoplasma ist gleichförmig, die Zellen liegen in Tuberkeln oder Gummen.
2. Die Fremdkörperriesenzellen haben ebenfalls keine so gesetzmäßige Form und enthalten Fremdkörper, was bei den Esthiomèneriesenzellen nicht der Fall sei.

3. Die Blastomriesenzellen sind erst recht in der Form sehr wechselnd, ihre Kerne liegen wahllos im Zelleib verstreut. Außerdem treten die Gewächsriesenzellen nicht für sich allein inmitten von reifem Bindegewebe auf, sondern in innigem Gemisch mit anderen Gewächszellen.

In ursächlicher Hinsicht lehnt Babès folgerichtig ab, die gefundenen Riesenzenellen als Stütze für Tuberkulose oder Syphilis anzuerkennen. Aber obgleich er die Esthiomèneriesenzellen als nicht blastomatöse gekennzeichnet hat, spricht er doch schließlich von „einem Fibrom, welches die Elephantiasis begleitet“, weil Bindegewebsbündel mit sternförmigen oder spindelförmigen Zellen vorlagen, „wie man sie besonders in weichen Fibromen findet“.

Da aber in anderen „Fibromen“ derartige Riesenzenellen nicht vorkommen, so gibt Babès ihnen die besondere Bezeichnung „Elephantiasisriesenzellen“ (Cellules géantes éléphantasiques).

Unsere eigenen Beobachtungen erstrecken sich auf 3 Fälle von Esthiomène. Das Material unserer Fälle wurde durch Operationen gewonnen.

Wir lassen nun die Befunde folgen und werden dabei den Schwerpunkt auf die Riesenzenellen im Corium und in der Subcutis legen¹.

Fall 1 (Urban-Krkhs. E 329/27). 33jährige Frau Berta L. Eine Geburt, keine Fehlgeburt, 1919 an Hämorrhoiden operiert. Dann Schwellungen in der Vulvo-Analgegend. 1921—1924 mehrfach operiert, 1923 künstlicher After angelegt, 1925 Bestrahlung, seitdem stets bettlägerig. Zunehmende Schwellung der großen Labien. Massenhafte Eiterentleerung. Behandlung mit weißer Quecksilbersalbe. Exstirpation von Stücken der Labien im September 1927. Bisherige Krankheitsdauer also etwa 6 Jahre.

Histologischer Befund (Formolfixation, Gefrierschnitte, soweit nichts anderes bemerkt):

Im Bereich der Epidermis uncharakteristische Geschwürsbildung.

Corium und Subcutis zeigen 1. zellarme, 2. zellreiche Gebiete.

1. *Die zellarmen Gebiete* enthalten Fasern und homogene Massen. Die Fasern färben sich nach van Gieson teils rot, teils gelb. Die homogenen, zum Teil schollenförmigen Massen nehmen dabei gelbe bis rotgelbe Färbung an (ödematoses Bindegewebe). Mit Pikrinsäure-Indigocarmine sowie nach Mallory färben sich blau alle nach van Gieson roten Fasern, außerdem aber viele der nach van Gieson gelben Fasern. Besonders um diese homogenen Schollen herum, aber auch an anderen Stellen, liegen nun ziemlich zahlreiche, mehrkernige, auffallend große Gebilde mit mehr oder weniger scharf umschriebenem Zelleib. Diese Riesenzenellen haben bei Einschluß in Canadabalsam einen Durchmesser von etwa 60—80 μ ; bei Einschluß in Glycerin, also bei geringerer Schrumpfung, werden Durchmesser von 150 μ erreicht. Die Riesenzenellen zeigen mit großer Regelmäßigkeit ein zentral gelegenes, gleichförmiges, von Vakuolen, Tropfen und Einschlüssen freies Cytoplasma, um dieses herum eine Zone, welches die Kerne enthält, und schließlich als äußerste Zone ein stets mit Tropfen bzw. Vakuolen dicht durchsetztes Cytoplasma. Wenn manche Riesenzenellen nicht diese drei Zonen zeigen, so läßt sich dies meist durch ungünstigere Schnittebenen erklären. Bei günstiger Schnittrichtung erscheinen die Kerne kranzförmig um das homogene Innenplasma angeordnet. Bei Einstellen

¹ Die mikroskopischen Präparate wurden von Herrn Dr. Edmund Mayer in der Sitzung der Berliner pathologischen Gesellschaft am 26. I. 1928 gezeigt.

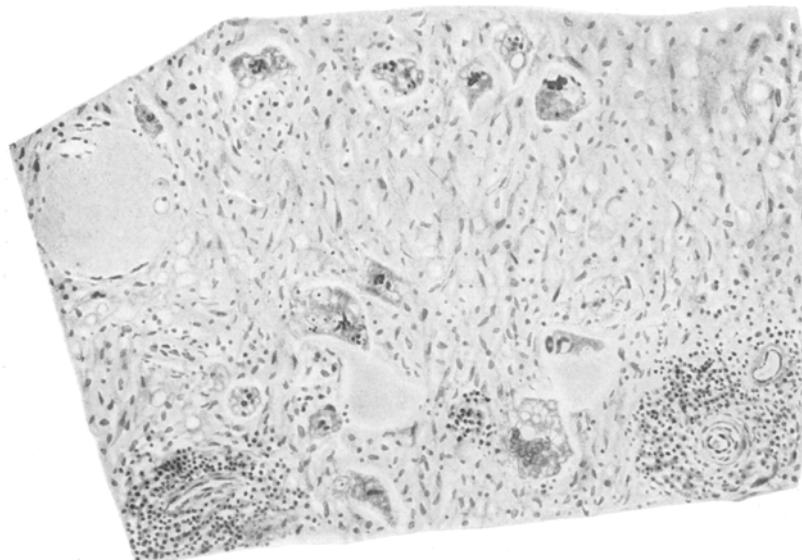


Abb. 1. Übersichtsbild von Fall 1, Hämalaun-Eosin, Vergrößerung etwa 100fach. (Sämtliche Zeichnungen wurden durch Fräulein Ottavia Boari ausgeführt.) Grenze von zellreichem und zellarmem Gebiet. Rechts und links unten perivaskuläre Plasmazellhaufen. Links oben eine „Lymphlache“. Außerhalb der Plasmazellhaufen zahlreiche Riesenzellen, deren Dreizonigkeit bei der schwachen Vergrößerung nicht sichtbar ist; die Tropfen, in diesem Falle mit Eosin ungefärbt, als Vakuolen erscheinend.

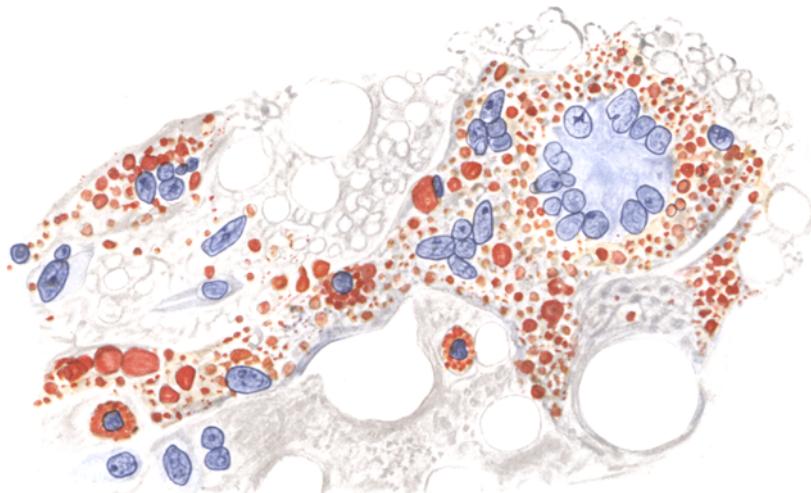


Abb. 2. Aus Fall 1. Sudan-Hämalaun. Vergrößerung etwa 320fach. — Dreizonige Riesenzelle mit mehreren kurzen und einem sehr langen Ausläufer. Kernrosette in der Riesenzelle, 2 kleinere Kernhaufen in den Ausläufern (syncytiale Verbindung von 3 Riesenzellen?). Sudanpositive Tropfen in der Außenzone. Links oben eine 3- oder 4kernige Zelle mit Fetttropfen. Die grauen Massen sind Ödemflüssigkeit, die bei der Fixation unter Bildung von Hohlräumen geronnen ist.

einer anderen Ebene erscheinen auch in diesem Innenraum manchmal Kerne, was räumlich auf eine unregelmäßig kugelschalenförmige Anordnung hinweist.

Die Zahl der in einer Ebene angetroffenen Einzelkerne bewegt sich um 10 herum. Die einzelnen unregelmäßig eiförmigen, manchmal etwas buchtigen Kerne haben einen Längsdurchmesser von etwa $10-15 \mu$, sind also doppelt so groß wie Lymphocytenkerne. Die Kernmembran ist deutlich, da der Chromatingehalt gering ist. Es ist ein zartes, aber deutliches Kengerüst vorhanden und meist ein etwas eckiger Nucleolus. Die Kerne liegen trotz ihrer ringförmigen Anordnung im allgemeinen nicht randständig, sondern sie sind von einer etwa 20μ breiten Cytoplasmazone umgeben. Diese Randzone zeigt vielfach Zipfel und Ausläufer, die den Zellen eine Art Sternform verleihen und mit dem umgebenden Gewebe in Verbindung treten. Die „Zellgrenze“ wird man dort annehmen, wo die zugleich zu bessprechenden tropfigen Einschlüsse der Außenzone aufhören.

Die in der Außenzone liegenden Tropfen und Kugeln halten sich im allgemeinen etwas unter der Größe eines Lymphocytenkernes, doch kommen in fast jeder Zelle einzelne Riesentropfen vor. Die Tropfen erfüllen den Zelleib meist bis zum Rande und liegen so dicht gedrängt, daß sicher tropfenfreies Cytoplasma zwischen ihnen nicht nachgewiesen werden kann.

Gegenüber den histologischen Verfahren verhalten sich die Tropfen folgendermaßen:

1. Hämalaun	ungefärbt
2. Eisenhämatoxylin	ungefärbt
3. Lithioncarmin	ungefärbt
4. Eosin	ungefärbt
5. Pikrinsäure	gelb
6. Säurefuchsin	rot
7. Karbolfuchsin	rot
8. Pikrinsäure + Säurefuchsin (<i>van Gieson</i>)	gelbbraun
9. Pikrinsäure + Indigocarmine (<i>Caleja</i>)	smaragdgrün
10. Methylenblau (<i>Löffler</i>)	zum Teil blau
11. Polychromes Methylenblau, Alkoholdifferenzierung	blau
12. Polychromes Methylenblau, Tannin-Säurefuchsin nach <i>E. J. Kraus</i>	karmoisinrot
13. Anilinblau-Goldorange-Säurefuchsin nach <i>Mallory</i> (Vorfärbung mit Lithioncarmin)	die meisten Tropfen leuchtend rot, einige, besonders die großen, blau, manche mit blauer Randzone und hellrosa Innenteil
14. Methylviolett	ungefärbt
15. Methylgrün-Pyronin	ungefärbt
16. Anilinwassergentianaviolett (Fibrinfärbung nach <i>Weigert</i>)	dunkelviolett, zum Teil schwarz-violett, manchmal mit bläulicher Randzone
17. Fuchsin-Resorcin (Elastica nach <i>Weigert</i>)	ungefärbt
18. Sudan III	teils rot, teils ungefärbt
19. Nilblausulfat	zum Teil schwach rosa
20. Sudan am Paraffinschnitt nach Chromierung (<i>Ciacio</i>)	ungefärbt

21. Pikrinsäure-Indigocarmine vorgefärbt, m. Sudan III nachgefärbt (in Wasser untersucht)	einige Tropfen leuchtend rot, einige smaragdgrün, die Mehrzahl graugrünlich
22. Doppelbrechung	negativ
23. Markscheidenfärbung (Olivecrona)	ungefärbt
24. Indophenolblausynthese (Oxydase-Reaktion)	negativ
25. Peroxydase-Reaktion	negativ
26. Silberimprägnation nach <i>Bielschowsky</i>	feinkörnige Niederschläge an den Rändern der Tropfen
27. Eisenreaktion	negativ

Bei allen Reaktionen wie Ciaccio, Indophenolblausynthese, Eisenreaktion usw. wurde gleichzeitig sicher positives Material zum Vergleich mitgefärbt.

Außer diesen Riesenzellen mit den etwa 10 rosettenförmig angeordneten Kernen sind zahlreiche, bedeutend kleinere 2- oder 3kernige Zellen vorhanden, die im Kerntypus mit den großen Riesenzellen übereinstimmen und oft einzelne Tropfen enthalten; die Tropfen sind sudanpositiv, färben sich aber nicht mit Pikrinsäure-Indigocarmin, Pikrinsäure-Säurefuchsin und Weigerts Fibrinfärbung usw.

2. Die zellreichen Gebiete zeigen teils Plasmazellenhaufen, die um kleine Blutgefäße angeordnet sind, teils Lymphocytenhaufen, die von breiten kollagenen Bindegewebszügen eingerahmt sind. Inmitten dieser Lymphocytenhaufen finden sich einzelne Riesenzellen, die nicht ganz die Größe der oben ausführlich beschriebenen Riesenzellen erreichen. Die Zahl der Kerne beträgt zwar auch etwa 10 und der Bau der Einzelkerne gleicht dem der oben geschilderten. Doch fehlt die Gliederung der Riesenzellen in 3 Zonen, da die Kerne nicht rosettenförmig angeordnet sind, sondern regellos im Zelleib liegen, bald zentral angehäuft, bald am Rande des Zelleibes. Die Längsachsen der eiförmigen Einzelkerne sind in diesem Falle seltener radiär, häufiger tangential gestellt. Vor allem aber fehlen diesen Riesenzellen jegliche Vakuolen oder tropfige Einschlüsse.

Die als zellarme und zellreiche Gebiete gegenübergestellten Bezirke sind nicht scharf gegeneinander abgesetzt, vielmehr gehen die Randgebiete ineinander über und es finden sich vor allem perivasculäre Plasmazellenanhäufungen auch manchmal inselhaft inmitten der zellarmen Gebiete. Auch wechseln in den zellarmen Gebieten solche Stellen, wo fast nur Fasern oder homogene Schollen liegen, mit solchen, die in mäßigen Abständen gelagerte Bindegewebsszellen aufweisen, miteinander ab. Diese fibroblastenreichen Stellen gleichen einem ödematösen Granulationsgewebe, doch sind sie sehr arm an Capillaren und Wanderzellen. In diesem Zusammenhang sind noch homogene Massen zu erwähnen, die von einem Endothelring umschlossen sind und als gestaute Lymphgefäß ("Lymphlachen") aufgefaßt werden können.

Unser Übersichtsbild (Abb. 1) zeigt ein ziemlich kernarmes, fibroblastenhaltiges Gebiet, das viele Riesenzellen mit Vakuolen und einige „Lymphlachen“ enthält. An seinem unteren Rande sieht man perivasculäre Plasmazellenhaufen.

Fall 2 (Rudolf-Virchow-Krkhs. E 623/1925 und E 660/1925). 47jährige Emma H. Weder Geburt, noch Fehlgeburt. Niemals ernstlich krank gewesen. Seit 3 Jahren allmählich zunehmende Geschwulst an den Schamlippen und viel Ausfluß. Wa.R. negativ. Seit 2 Jahren wegen Schizophrenie in der Irrenanstalt.

Auf der gynäkologischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses wurde eine Tuboovarialcyste entfernt, außerdem wurden folgende Gebiete der Vulva durch Operation gewonnen.

Histologischer Befund: Übersandt wurde zunächst ein Probeausschnitt aus dem Labium minus. Die Epidermis zeigte lange, atypische, basalzellenkrebsartige Fortsätze. Doch war infiltrierendes Wachstum oder Heterotopie hier nicht nachweisbar. Sodann wurde die ausgeschälte Vulva übersandt. Dies Präparat zeigt im Bereich der linken Bartholomischen Drüse einen walnußgroßen Knoten, histologisch aus Basalzellencarcinom bestehend.

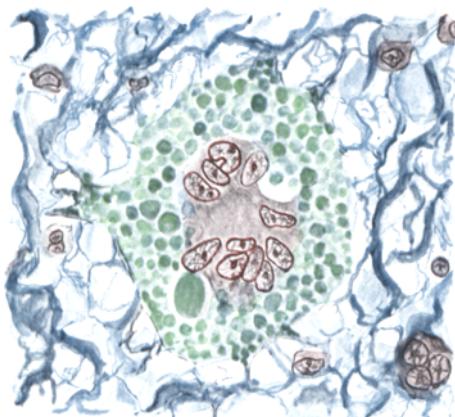


Abb. 3. Aus Fall 2. Lithioncarmin, Pikrinsäure-Indigocarmin. Vergrößerung etwa 550fach. — Dreizonige Riesenzelle mit Rosettenkern. Die hyalinen Tropfen der Außenzone grün, die kollagenen Fasern blau. Rechts unten eine kleine 3 kernige Zelle.

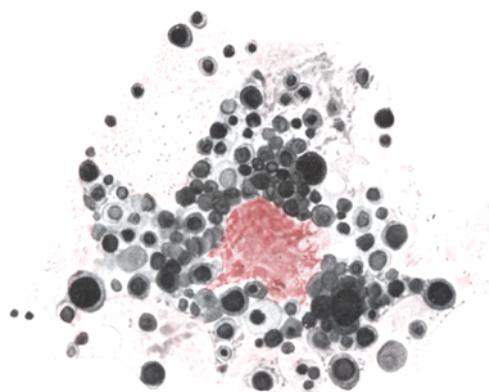


Abb. 4. Aus Fall 1. Lithioncarmin, Weigerts Fibrinfärbung. Vergrößerung etwa 660fach. Dunkelviolettfärbung der Tropfen, auf dem Bilde schwarz dargestellt.

Corium und Subcutis lassen auch in diesem Fall zellarme und zellreiche Gebiete unterscheiden. Die zellarmen Gebiete zeigen auch hier bei der van Gieson-Färbung teils rote, teils gelbe Fasern, mit Pikrinsäure-Indigocarmin fast nur blaue. Homogene Schollen sind nirgends abgelagert. Im ganzen ist das Gewebe bedeutend kernärmer als im Fall I. Inmitten der Fasern liegen zahlreiche Riesenzenllen mit den geschilderten 3 Zonen (tropfenfreier Innenraum, Kernrosette, tropfenreiche Außenzone) und sternförmigen Ausläufern.

Die Untersuchung der Tropfen ergab folgendes:

1. Hämatoxylin	ungefärbt
2. Eisenhämatoxylin	ungefärbt
3. Lithioncarmin	ungefärbt
4. Eosin	rot
5. Pikrinsäure-Säurefuchsins	gelbbraun
6. Pikrinsäure-Indigo-Carmin	smaragdgrün
7. Methylviolett	ungefärbt
8. Sudan III	rot
9. Peroxydase	negativ
10. Eisenreaktion	negativ

Außer diesen großen Riesenzellen sind kleine 2—3kernige „Riesenzellen“ vorhanden, die vielfach sudanpositive, aber van Gieson-negative Tropfen enthalten.

Fall 3 (Rudolf-Virchow-Krkhs. E 1040/1923¹). 56jährige Frau Josepha B. Eine Geburt. Seit 12 Jahren allmählich wachsende Wucherungen an der Scheide. Mehrfache Probeausschnitte. Schwund der Klitoris, elephantastische Verdickung der Vulva, Umgebung vorgewölbt, um den After herum bis zur Steißbeinspitze zerklüftete, knollige, nicht sehr harte Wucherungen.

Spirochäten: negativ.

Wa.R. +++.

Behandlung: Jodkali.

Histologischer Befund: Epidermis ohne gröbere Veränderungen. Corium und Subcutis zeigen

1. *zellarme Gebiete*. Diese enthalten nach *van Gieson* rot gefärbte Fasern und gelb gefärbte homogene Massen. Ferner Riesenzellen mit den Kernrosetten und den 3 Zonen. Die Tropfen der Außenzone färben sich nach *van Gieson* gelbbraun, nehmen aber keine Sudanfärbung an.

2. *Die kernreichen Gebiete* bestehen teils aus perivasculären Plasmazellhaufen, teils aus großen, vorwiegend lymphocytären Haufen ohne erkennbare Beziehung zu den Gefäßen. Kleine perivasculäre Plasmazellhaufen schieben sich auch in das kernarme Gebiet. Am Rande eines Plasmazellhaufens, sowie in einem Lymphocytenhaufen an einem Talgdrüsenausführungsgang wurde je eine Riesenzelle mit randständigen Kernen, also ohne Zonenbildung gefunden; die eine mit, die andere ohne Vakuolen im Zelleib. In einem großen Lymphocytenhaufen, der auch chromatinarme, unregelmäßige Fibroblastenkerne („Epitheloidzellen“) enthält, aber weder radiären Bau noch Nekrosen zeigt, finden sich etwa 12 Riesenzellen mit größtenteils randständigen Kernen oder Vakuolen oder Tropfen im Plasma. Die Längsachsen der dichtgedrängten, oft sehr zahlreichen (bis zu 60) Riesenzellkerne stehen häufig radiär.

In jedem unserer 3 Fälle von chronisch ulceröser Elephantiasis vulvae sind also eigenartige Riesenzellen in großer Zahl nachweisbar, die durch Rosettenstellung der Kerne, Bildung von 3 Zonen und Tropfeneinschlüssen in der Außenzone gekennzeichnet sind.

Diese Riesenzellen stimmen mit den von *A. A. Babès* geschilderten und abgebildeten überein bezüglich der Lage im zellarmen, faser-

¹ Dieser Fall wurde in der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft von *Heim* vorgestellt (Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **88**, 1924). Herr Dr. *Christeller*, der damals die mikroskopische Untersuchung vorgenommen hatte, überließ uns freundlicherweise gefärbte Schnitte und das noch vorhandene Formalinmaterial für unsere Riesenzellenstudien.

reichen Gebiet, der Größe, den Ausläufern, der Kernrosette und dem Vorhandensein von Einschlüssen.

Daß die von der Kernrosette eingeschlossene Innenzone des Cytoplasmas regelmäßig von Tropfen und Einschlüssen frei bleibt, findet sich bei *Babès* nicht besonders bemerkt, geht aber aus seiner Abb. 2 hervor. Die Natur der Tropfen hat *Babès* nicht selbst untersucht; er nimmt aber, wie bereits erwähnt an, daß sie keine Fettstoffe und keine Lipoide im weiteren Sinne enthalten.

Die Schilderung von *Alberca* ist bezüglich der Riesenzenellenform nicht eindeutig, doch beschreibt er das Auftreten von Vakuolen und Granulationen im Protoplasma und sagt von diesen, daß sie weder „die Reaktionen von Fett, von Hyalin, noch von Kolloid“ gegeben hätten.

Bezüglich der histochemischen Eigenschaften der Tropfen kommen wir nun zu anderen Ergebnissen.

Die Anwendung zahlreicher histochemischer Verfahren war besonders im Fall 1 möglich. Was läßt sich aus den auf Seite 711 und 712 zusammengestellten Ergebnissen der Tropfenuntersuchung schließen?

Die positive Sudanfärbung beweist die Anwesenheit von Fettstoffen. Das Fehlen der Doppelbrechung spricht gegen die Anwesenheit von Cholesterinestern in größerer Menge. Von einer chemischen Bewertung der übrigen „Lipoidreaktionen“, wie Nilblausulfat, das nur schwach rosa färbte, und Ciacco, Olivecrona, Indophenolblausynthese, die negativ ausfielen, möchten wir bei der großen Unsicherheit auf diesem Gebiete absehen.

Da die Tropfen auch nach Behandlung der Schnitte mit Alkohol und Xylol erhalten bleiben und sich färben lassen, so kann es sich nicht um Fettstoffe allein handeln. Für eine Beteiligung von Eiweißstoffen spricht nun auch die starke Färbbarkeit durch Pikrinsäure-Indigocarmine, van Giesons Gemisch, polychromes Methylenblau usw. Da die Amyloidfärbung negativ ausfiel, so kann man, dem Sprachgebrauch folgend, die Tropfen als „hyaline Tropfen“ bezeichnen. Doch enthält diese Bezeichnung bekanntermaßen keine chemische Kennzeichnung. Zu bemerken ist die starke Färbbarkeit der Tropfen einerseits mit Fuchsin, andererseits mit der Weigertschen Fibrinmethode, zwei Eigenschaften, die sie mit den sog. fuchsinophilen Russelschen Körperchen gemeinsam haben. Auch die Rotfärbung bei dem Krausschen Verfahren und nach *Mallory* ist zum Teil wohl der Ausdruck der „Fuchsinophilie“. Die Blaufärbung einiger Tropfen im Mallorypräparat deutet eine Basophilie dieser Tropfen an.

Histochemisch läßt sich also sagen, daß Fettstoffe und Eiweißstoffe in den Tropfen vorhanden sind.

Es erhebt sich die Frage, ob manche Tropfen nur aus Fettstoffen, andere nur aus Eiweißstoffen bestehen, oder ob einzelne Tropfen aus

beiden bestehen. Nun zeigen die Sudanpräparate eine so dichte Lagerung der sudanpositiven Tropfen, daß zwischen ihnen kaum all die Tropfen Platz finden könnten, die sich bei der Eiweißfärbung darstellen lassen. Und umgekehrt liegen die mit Pikrinsäure-Indigocarmin oder Weigerts Fibrinfärbung dargestellten Tropfen so eng zusammen, daß kein Raum für eine größere Zahl von reinen Fetttropfen übrig bleibt. Vor allem aber sind in diesen mit Alkohol und Xylol behandelten Präparaten zwischen den gefärbten Tropfen keine ungefärbten Vakuolen sichtbar, die auf ausgezogene Fettstoffe hinweisen könnten. Bei Vorfärbung mit Sudan, Nachfärbung mit Pikrinsäure-Indigocarmin und Betrachtung in Wasser ergab sich nun, daß einige am äußersten Rand der Riesenzellen gelegene Tropfen sich leuchtend rot, andere leuchtend grün färbten, die Mehrzahl aber eine schmutzig graugrünlche Färbung annahmen.

Hält man diese Ergebnisse mit den Erwägungen über die Tropfenzahlen zusammen, so ist es wahrscheinlich, daß die meisten Einzel-tropfen aus Fetteiweißgemischen bzw. Fetteiweißverbindungen bestehen.

Vergleicht man den Ausfall der hauptsächlichsten Tropfenfärbungen in unseren 3 Fällen von Esthiomène, so ergibt sich folgende Tabelle:

Färbungen	Fallnummer: I	II	III
Van Gieson (gelbbraun)	+	+	+
Pikrinsäure-Indigocarmin (grün)	+	+	+
Eosin	—	+	+
Methylviolett	—	—	—
Sudan	+	+	—

In allen 3 Fällen übereinstimmend fiel die Färbung der Tropfen nach van Gieson und mit Pikrinsäure-Indigocarmin positiv und mit Methyl-violett negativ aus. Auffallend ist, daß die Tropfen in Fall 2 und 3 Eosinfärbung annahmen, in Fall 1 aber nicht. Daß die in Fall 1 und 2 positive Sudanfärbung im Fall 3 negativ ausfiel, erklärt sich vielleicht durch die 4jährige Aufbewahrung des Materials in Formalin.

Wieso *Alberca* sowohl die Färbung auf Fett wie auf Hyalin negativ fand, entzieht sich der Erörterung, da er die angewandten Verfahren nicht angibt.

In unseren histologischen Aufzeichnungen wurden ferner kleine zwei- oder dreikernige Zellen beschrieben, die manchmal dreieckige Form hatten. Sie stimmen offenbar mit den von *Babès* und *Alberca* erwähnten überein. Wir fanden in ihnen sudanpositive, aber keine „hyalinen“ Tropfen. Solche Zellen mit 2 oder 3 Kernen aus der „Fibroblastengruppe“ und sudanpositiven Tropfen werden bekanntlich in den verschiedensten Granulationsgeweben angetroffen.

Wichtiger sind die in Fall 1 und 3 beobachteten großen Riesenzellen ohne rosettenförmige Anordnung der Kerne und ohne sudanpositive

oder hyaline Tropfen, also ohne die 3 Zonen, welche für die erst besprochenen Riesenzellformen so bezeichnend sind. Es wurde erwähnt, daß die Kerne dieser Zellen teils regellos, teils aber ausgesprochen randständig liegen. Die besonders in Fall 3 auftretenden Formen mit sehr zahlreichen randständigen und dabei radiär gestellten Kernen gleichen vollkommen den als *Langhansscher Typus* bekannten Riesenzellen. Auch eine gewisse Ähnlichkeit mit der *Lage* der Langhansschen Riesenzellen in Tuberkeln und Gummen entsteht dadurch, daß sie sich im Bereich von zellreichem Granulationsgewebe oder von perivaskulären Plasmazellhaufen finden; im Fall 3 wurde sogar eine knötchenförmige Bildung aus Lymphocyten erwähnt, die einige atypische Fibroblastenkerne („*Epitheloidzellen*“) und eine größere Zahl solcher Riesenzellen enthielt. Im Gegensatz dazu war bei den dreizonigen Riesenzellen betont worden — in Übereinstimmung mit *A. A. Babès* —, daß sie in sehr zellarmen Gebieten liegen und oft unmittelbar von Fasern (zum Teil kollagenen) umschlossen werden.

Die Bedeutung der verschiedenen bei der Esthiomène gefundenen Riesenzellen kann von verschiedenen Gesichtspunkten erörtert werden, nämlich von der histogenetischen, von der funktionellen und von der ätiologischen Seite her. Schließlich wäre die Frage der Spezifität zu untersuchen.

1. *Histogenese.*

R. Freund hatte, wie bereits erwähnt, erstens Riesenzellen vom Langhansschen Typus gefunden und zweitens solche, die er als „Granulationsgewebsriesenzellen“ bezeichnet. Ob letztere dem großen dreizonigen Typus oder den kleinen zwei- bis dreikernigen Zellen entsprachen, ist nicht ersichtlich. Der entstehungsgeschichtliche Zusammenhang, den *Freund* zwischen seinen beiden Riesenzellformen vermutet, wird nicht weiter begründet.

A. A. Babès hatte keine Langhansschen Formen gesehen, sondern nur dreizonige Riesenzellen und kleine zwei- bis dreikernige Zellen. Er nahm an, daß diese beiden Formen einheitlich von Fibroblasten stammten, ohne Gründe dafür beizubringen.

In unseren Präparaten wäre es nun ein leichtes, die einkernigen Fibroblasten, die zwei- bis dreikernigen „kleinen Riesenzellen“, die mehrkernigen Riesenzellen mit regelloser Kernverteilung und schließlich die großen dreizonigen Riesenzellen sowie die Langshansformen durch „Übergangsbilder“ in Reihen zu bringen. Da aber Übergangsbilder bekanntlich keinen Beweis für die Art einer Verwandtschaft darstellen, verzichten wir auf Erörterungen in dieser Richtung. Nur so viel ist festzustellen, daß alle hier beschriebenen Riesenzellen *mesenchymaler* Herkunft sein dürften, da sie vielfach durch zipfelförmige Ausläufer mit den

umgebenden Fibroblasten oder Fasern in Verbindung stehen, nirgends aber Zusammenhänge mit der Epidermis gefunden wurden.

Übrigens ist es bei der Übereinstimmung der Einzelkernstruktur recht gut möglich, daß die Langhansschen und die dreizonigen Formen nicht entstehungsgeschichtlich, sondern funktionell verschieden sind.

2. Funktion.

Als Einschlüsse in den Riesenzellen hatte *Jäger* Fettsäurenadeln und Cholesterintafeln gefunden und bezeichnet sie deswegen als Fremdkörperriesenzellen. *Hanus* hatte sich dieser Deutung angeschlossen, obgleich er keine Fremdkörper in seinen Riesenzellen fand. *Alberca* beschrieb außer Körnelungen und Vakuolen im Zellplasma auch Krystalle. *A. A. Babès* wendet sich gegen die Deutung der Esthiomèneriesenzellen als Fremdkörperriesenzellen, weil sie ja keine Fremdkörper enthielten und in der Form viel regelmäßiger seien als Fremdkörperriesenzellen.

Wir möchten die Bezeichnung „Fremdkörperriesenzellen“ auf solche mehrkernigen Zellen beschränken, die Einschlüsse von *festem Aggregatzustand* zeigen. Dehnt man nämlich diese Bezeichnung auf Zellen mit *tropfigen* Einschlüssen aus, so muß man schließlich auch z. B. mehrkernige, fetttropfenhaltige Leberzellen als „Fremdkörperriesenzellen“ bezeichnen. In der Annahme, daß die in unsrern dreizonigen Riesenzellen gefundenen sudanpositiven und „hyalinen“ Gebilde flüssige Tropfen sind, lehnen wir also für unsere Riesenzellen die Bezeichnung Fremdkörperriesenzellen ab, erkennen sie jedoch für die kristallhaltigen Zellen von *Alberca* und *Jäger* an.

Ob die Einschlüsse *im Zelleib* oder durch Aufsaugung entstanden sind, ist nicht zu entscheiden. Bei Krystallen würde man eher mit Aufsaugung rechnen. Sudanpositive Tropfen können ebensowohl im Zelleib wie durch Resorption entstanden sein. Allerdings haben wir niemals frei in der Umgebung liegende aufsaugbare Fettmassen beobachtet. Was die hyalinen Tropfen betrifft, so käme neben der Entstehungsmöglichkeit *in* den Zellen auch eine Resorption jener glasigen amorphen Schollen der Nachbarschaft in Betracht, die sich nach *van Gieson* gelb färben. Die oben als wahrscheinlich dargelegte Fetteiweißnatur der Tropfen läßt naturgemäß jede Herkunft offen. So könnte man eine Beziehung zu dem chronischen Ödem suchen; doch sind bisher in langdauernden Ödemen anderer Hautgebiete derartige Befunde anscheinend nicht erhoben worden.

3. Ätiologische Bedeutung.

In ursächlicher Hinsicht legen zunächst die Riesenzellen, die dem Langhansschen Typ entsprechen, die Frage einer etwaigen Syphilis oder Tuberkulose nahe. Daß die geschilderten Formen mit den zahlreichen

dicht gedrängten, radiär gestellten Kernen völlig mit denen übereinstimmen, die man bei Tuberkulose und Syphilis findet, bedarf nach der ausführlichen Beschreibung keiner weiteren Erörterung. Aber auch die Formen, welche nicht dem durchschnittlichen Typus der Langhansschen Riesenzellen entsprechen, sondern eine geringere Kernzahl und eine tangentiale Lage der Kerne aufweisen, entsprechen durchaus den Riesenzellvariationen, die man in Gummen oder Tuberkeln findet. Doch wie schon *R. Freund* in diesem Zusammenhang betont hatte, gestatten Langhanssche Riesenzellen *allein* keinen Schluß auf Tuberkulose oder Syphilis. Nun lagen im Fall 1 diese Riesenzellen in zellreichen Granulationsgewebe oder in perivaskulären Plasmazellhaufen, die beide keines der sonstigen Tuberkel- oder Gummenmerkmale aufwiesen. In Fall 3 jedoch lag an einer Stelle der Präparate eine größere Anzahl unserer „Langhansschen Riesenzellen“ in einem Lymphocytenknötchen mit einigen „Epitheloidzellkernen“. Wegen des Mangels von Nekrosen, der sehr geringen Zahl und der nirgends palisadenförmigen Anordnung der Epitheloidzellkerne möchten wir aber auch hier ein Gumma oder Tuberkel ablehnen — unbeschadet dessen, daß die Patientin auf Grund der stark positiven Wa.R. als syphilitisch anzusehen ist.

Die in 2 von unseren 3 Fällen gefundenen Riesenzellen vom Langhansschen Typus konnten also zur Aufklärung der Krankheitsursache nicht beitragen.

Für die dreizonigen Riesenzellen käme eine ursächliche Bedeutung in Betracht, falls sie, wie man bei dem ersten Eindruck denken könnte, Protozoen sein sollten (Entoplasma, Ektoplasma, Vakuolen!).

Die Frage des Vorkommens von Protozoen¹ in weiblichen Geschlechtsorganen ist gelegentlich erörtert worden. So beschrieb *T. Rossi-Doria* (1894) im Endometrium große Gebilde mit einem äußeren gleichförmigen und einem inneren gekörnten oder vakuolisierten Teil als Protozoen. *Ludwig Pick* jedoch erklärte diese Gebilde als „hydro-pische Degenerationsprodukte abgestoßener, epithelialer Elemente“. Ferner hat *Lauche* Riesenzellen im Schleim cystisch erweiterter Cervixdrüsen beschrieben, bei denen er eine gelegentliche Verwechslung mit Protozoen recht gut für möglich hält. Er bildet u. a. eine an verzweigten Pseudopodien reiche Riesenzelle ab, die durch ihre Kernrosette eine gewisse Ähnlichkeit mit unserem dreizonigen Typus besitzt. Doch zeigte sich in den uns von Herrn Professor *Lauche* gütigerweise übersandten Originalpräparaten, daß Formen mit Kernrosette sehr selten vorkamen, 3 Zonen oder hyaline Tropfenbildungen aber niemals zu finden waren.

4. Spezifität.

Bezüglich der dreizonigen Riesenzellen ist schließlich die Frage zu erörtern, ob sie für die Elephantiasis vulvae chronica ulcerosa „spezifisch“

¹ Von Trichomonas vaginalis ist hier nicht die Rede.

sind. Ist doch dieser Riesenzelltypus in der Riesenzellmonographie von *V. Babès* und in den Hand- und Lehrbüchern nirgends erwähnt, dagegen von *A. A. Babès* in einem Fall und von uns in 3 Fällen von Esthiomène gefunden worden. Ferner ist es bei verschiedenen Angaben über Riesenzellen in Esthiomène-Fällen (z. B. *Alberca*) immerhin wahrscheinlich, daß dieser Typus von Riesenzellen vorgelegen hat.

Als „spezifisch“ wären die dreizonigen Riesenzellen dann anzusehen, wenn sie ausschließlich bei der Elephantiasis vulvae chronica ulcerosa vorkämen. Nun sind aber dreizonige Riesenzellen mit Rosettenkern und tropfigen Einschlüssen in der Außenzone bereits von *Touton* (1885) als eine besondere Form von Xanthomzellen beschrieben worden; *Touton* berichtete schon, daß die Innenzone stark färbar, aber nicht gekörnt war, daß die ovalen Kerne radiär standen, und daß Zwischenformen von gewöhnlichen Fibroblasten über zwei- und dreikernige Zellen bis zu den dreizonigen Formen mit 14—30 Kernen zu finden waren. Die Tropfen der Außenzone erwiesen sich als osmierbar und verschwanden durch Fettlösungsmittel. An den entfetteten Schnitten waren mit Pikrinsäure — im Gegensatz zu unseren Riesenzellen — keine Tropfen darstellbar, vielmehr waren nur noch Vakuolen und deren ganz feines fädig-körniges Gerüst sichtbar, wie auch aus *Toutons* Abb. 4 b hervorgeht. *E. Pinkus* und *Ludwig Pick* erkannten später aus der Sudanfärbbarkeit und der Doppelbrechung den Cholesteringehalt der Tropfen in den Xanthomzellen.

Ferner konnte Herr Dr. *Edmund Mayer* feststellen, daß die in Granulationsgewebsherdern einer Leber gefundenen zahlreichen Riesenzellen den dreizonigen Riesenzellen der Esthiomène sehr ähnlich waren. Sie zeigten nämlich ebenfalls die rosettenförmige Kernanordnung und sudanpositive Tropfen in der Außenschicht. Die Kerne sind aber zahlreicher und dichter gelagert als bei unseren Esthiomène-Riesenzellen, so daß die innere Cytoplasmazone bedeutend kleiner ist. Bei van Gieson-Färbung blieben alle Tropfen ungefärbt und stellten sich als Vakuolen dar.

Von dieser Leber, die einem jungen Mädchen mit der klinischen Diagnose Lungentuberkulose entstammte, hatte Prof. *S. Mazza* aus Buenos Aires einige gefärbte Schnitte im Jahre 1925 zur Begutachtung an Herrn Dr. *Christeller* nach Berlin gesandt, da es sich um einen unbekannten Sektionsbefund handelte (in der Leber große Knoten mit zentraler Erweichung). Eine Aufklärung des Falles an Hand der Schnitte war nicht möglich.

Auch das Auftreten *hyaliner Tropfen* in Riesenzellen ist gelegentlich außerhalb der Elephantiasis vulvae gefunden worden. *Viktor Babès* bildet in seiner Riesenzellmonographie (Tafel V, Abb. 27 und 30) Sarkomriesenzellen ab, die hyaline Kugeln enthalten. Er nimmt an, daß es sich wahrscheinlich um Produkte der Zelltätigkeit handelt.

Wir selbst fanden in den Riesenzellen eines Uterussarkoms (PE Nr. 25/1927) zahlreiche Tropfen, die sich mit Pikrinsäure Indigocarmine smaragdgrün, nicht aber mit Sudan färbten.

Man sieht also, daß weder die rosettenförmige Kernanordnung, noch die Dreizonigkeit, noch die tropfigen Einschlüsse auf die Riesenzellen der Elephantiasis vulvae beschränkt sind. *Allerdings kommen all diese Merkmale bei der großen Schar von Riesenzellen verschiedenster Art anscheinend nur äußerst selten vor, bei der Elephantiasis vulvae dagegen — soweit die wenigen sorgfältigen Untersuchungen ein Urteil gestatten — regelmäßig.*

Bezüglich der Merkmalskonstellation ist zu beachten, daß das gleichzeitige Auftreten von sudanpositiven und hyalinen Tropfen in dreizonigen Riesenzellen bisher nur bei Esthiomène-Fällen gefunden wurden, nämlich bei unseren Fällen 1 und 2.

Doch möchten wir trotz dieser Eigentümlichkeit in den dreizonigen Riesenzellen nichts für die Elephantiasis vulvae chronica ulcerosa Spezifisches erblicken. Wir werden in dieser Zurückhaltung bestärkt durch die grundsätzlichen Bedenken, die Rudolf Virchow bereits 1854 gegen „spezifische“ Merkmale geäußert hat.

Zusammenfassung.

1. In 3 Fällen von Elephantiasis vulvae chronica ulcerosa (davon 1 Fall mit gleichzeitigem Basalzellenkrebs, 1 Fall mit positiver Wa.R.) wurden eigenartige dreizonige Riesenzellen gefunden. 2 der Fälle zeigten außerdem noch Riesenzellen vom Langhansschen Typus.

2. Die gefundenen Riesenzellen vom Langhansschen Typus werden nicht als Beweis für Tuberkulose oder Syphilis angesehen.

3. Die dreizonigen Riesenzellen stellen durch ihren Rosettenkern und die sowohl „hyalinen“ (eiweißhaltigen) als sudanpositiven (fett-haltigen) Tropfen in der Außenzone eine Besonderheit der Elephantiasis vulvae chronica ulcerosa dar, ohne aber als streng „spezifisch“ gelten zu können.

4. Wegen der Übereinstimmung der Einzelkerne bei den Langhansschen und den dreizonigen Formen und wegen ihrer gemeinsamen mesenchymalen Herkunft ist es möglich, daß beide Riesenzellformen lediglich verschiedene Funktionszustände darstellen.

Literaturverzeichnis.

- Alberca, R., Contribution à la connaissance histopathologique de l'éléphantiasis nostras. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **91**, 28. 1924. — Babès, A. A., Étude sur la cellule géante de l'éléphantiasis vulvaire. Rev. franc. de gynécol. et d'obstétr. **22**, 649. 1925. — Babès, V., Beobachtungen über Riesenzellen. Bibliotheca medica Abt. C. Pathol. u. pathol. Anat. H. 20, Stuttgart 1905. — Beckmann, Geburt bei Ulcus vulvae chronicum elephantasticum. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **63**. 1923. — Björking, E., Zur Frage der Esthiomène. Arch. f. Dermatol.*

u. Syphilis **124**. 1916. — *Bortjewicz, A. M.*, Elephantiasis vulvae. Prakticzesky Wratsch 1910, Nr. 38. — *Fabry, J.*, Esthiomène. Im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausg. von Jadassohn. **21**. 1926. — *Freund, R.*, Beiträge zum Ulcus rodens vulvae. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **5**. 1901. — *Grawitz*, Physiologie der Carcinome. Dtsch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 31. — *Hanus, J.*, Über Elephantiasis vulvae. Inaug.-Diss. Breslau 1920. — *Heim, K.*, Esthiomène der Vulva. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **88**. 1924. — *Heller, J.*, Über Esthiomène. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **113**. 1912. — *Huguier*, zit. nach *Linnert*. — *Jäger*, Elephantiasis vulvae. Inaug.-Diss. München 1909. — *Jess*, Über Ulcus rodens vulvae. Zentralbl. f. Gynäkol. **47**. 1923. — *Koch, F.*, Über das Ulcus vulvae chron. elephant. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **34**. 1896. — *Labhard, A.*, Die Erkrankungen der äußeren Genitalien und der Vagina, in: Halban und Seitz, „Biologie und Pathologie des Weibes“, Bd. III. 1924. — *Lauche, A.*, Wander- und Fremdkörperriesenzellen in dem Schleim cystisch erweiterter Cervixdrüsen. Zentralbl. f. Pathol. **33**. 1923. — *Linnert, G.*, Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen über einige seltene Formen von chronischer Ulceration der Vulva und ihre Heilungsprozesse. Arch. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **111**. 1919. — *Mayer, Edmund*, Über die Riesenzellen der sog. Esthiomène. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 14. — *Pick, Ludwig*, Zur Protozoenfrage in der Gynäkologie. Berlin. klin. Wochenschr. 1895, Nr. 22 u. 46. — *Pinkus, F.*, und *L. Pick*, Zur Struktur und Genese der symptomatischen Xanthome. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 33. — *Rossi-Doria, T.*, zit. nach *L. Pick*. — *Schönholz, L.*, Ulcus rodens der Portio (Esthiomène). Zentralbl. f. Gynäkol. **50**. 1926. — *Szass, H.*, Über Esthiomène. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **17**. 1903. — *Touton, Karl*, Über das Xanthom, insbesondere dessen Histologie und Histogenese. Vjschr. f. Dermatol. u. Syphilis **12**. Jg. 3, 1885. — *Vigne, P.*, *A. Artaud* und *Gannet*, Ulcus rodens de la vulve. Marseille méd. **60**, 986. 1923. — *Vonwyl, A.*, Über einen Fall von Elephantiasis vulvae. Gynaecologica Helvetica **9**, 367, 1908. — *Virchow, Rudolf*, Spezifiker und Spezifisches. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **6**. 1854.