

(Aus der Frauenklinik und dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Posen [Poznań] [Direktor: Prof. Dr. B. Kowalski und Prof. Dr. L. Skubiszewski].)

## Chorionepteliom während der Schwangerschaft mit Uteruszerreibung.

Von

Dr. E. Stöckl.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 24. Juni 1932.)

Das Chorionepteliom nimmt eine Sonderstellung unter allen anderen bösartigen Gewächsen ein. Die Erkenntnis des Wesens dieser bisher nur beim Menschen sicher festgestellten Geschwulst bereitete der wissenschaftlichen Forschung bedeutende Schwierigkeiten. Die geschichtliche Entwicklung der Lehre vom Chorionepteliom ist bereits in so vielen Arbeiten über dieses Problem berücksichtigt, daß ich, um überflüssige Wiederholungen zu vermeiden, nur ihre wichtigsten Abschnitte erwähne und im übrigen auf die diesbezügliche, reichhaltige Literatur verweise.

Das Chorionepteliom bedeutete für die medizinische Forschung deshalb ein so schwieriges Problem, weil sich das Wesen dieser Neubildung in die Regeln und Begriffe über maligne Geschwülste nicht einordnen läßt, und zwar weder in morphologischer noch in ätiologischer Hinsicht. Als erster beschrieb *Sänger* im Jahre 1888 das klinische Bild des Chorioneptelioms als einer besonderen Erkrankung, vor ihm zählte man diese Geschwülste zu Krebsen, Sarkomen oder malignen Uterusmolen; *Sänger* und andere Autoren bezeichneten sie als Deciduoma malignum oder Sarcoma deciduocellulare. Den Forschungen *Marchands* verdanken wir erst die Entdeckung der Morphologie des Chorioneptelioms, da er als erster die epithiale Genese dieses Tumors und den morphologischen Zusammenhang der Geschwulstzellen mit dem Zottenepithel feststellte. Seit dieser Zeit bürgerte sich auch die Bezeichnung Chorioneptelioma malignum fast allgemein in Europa ein.

Die Eigenart dieser Neubildung unter allen anderen bösartigen Geschwülsten als eines Abkömlings embryonaler Elemente war dadurch schon gekennzeichnet. *Marchand* schloß jedoch die Möglichkeit einer zweifachen Abstammung des Chorioneptelioms, nämlich mütterlicher- und embryonalerseits, nicht aus, war aber der Meinung, daß jede Erwägung darüber gegenstandslos wäre, solange die Genese der syncytialen

Zellen nicht klargestellt sei. Für die spätere Entwicklung der Lehre vom Chorionepitheliom war diese Ansicht *Marchands* von großer Bedeutung. Nur *Veit* und seine Anhänger bestritten am längsten die embryonale Herkunft des Chorionepithelioms, das sie als eine bösartige, von Vornherein bestehende, unter dem Einfluß der Schwangerschaft veränderte Geschwulst (Ca oder Sa) betrachteten. Fast alle anderen Forscher stellten sich auf den Grund der *Marchandschen* Lehren und bauten in diesem Sinne die Anschauungen über die Klinik, Histologie und Behandlung dieser Erkrankung weiter aus. Ich erwähne als die wichtigsten Vertreter *O. Frankl*, *R. Meyer*, *Neumann*, *Hitschmann*, *Schmorl*, *Solowij-Krzyszkowski*, *Zagorjanski-Kissel*, *Wiczynski* u. a., deren Arbeiten unsere heutigen Anschauungen über das Problem des Chorionepithelioms entscheidend beeinflußten.

Die Diagnose des Chorionepithelioms kann zu den größten Schwierigkeiten Anlaß bieten, weil hier die bloße histologische Untersuchung im Gegensatz zu anderen bösartigen Gewächsen keine entscheidende Beweiskraft besitzt. Die Feststellung der Malignität hängt in der Mehrzahl der Fälle zusammen vom klinischen Bild, der Vorgeschichte und dem histologischen Befund ab. Den gewöhnlichen Bösartigkeitszeichen: ungehemmtes, destruktives Zellwachstum, Metastasen, toxische Allgemeinerscheinungen, kommen beim Chorionepitheliom nicht die Bedeutung und Beweiskraft zu wie bei der histologischen Beurteilung anderer verdächtiger Neubildungen, weil Befunde destruktiven Zellwachstums (Wucherung und Zerstörung) geradezu ein biologisches Merkmal des jungen Trophoblasten und seiner Abkömmlinge sind. Das wachsende befruchtete Ei verhält sich dem mütterlichen Organismus gegenüber ganz ähnlich wie ein bösartiges Gewächs, erst gewisse Reaktionen im bedrohten Gewebe des Wirtes (Nekrose, Leukocytenwall, Antikörper im Blutserum: Syncitiolysine) hemmen unter normalen Bedingungen das übermäßige Wachstum des Trophoblasten. Daraus folgt, daß hier der Unterschied zwischen normalem und pathologischem Zellwachstum nur ein gradmäßiger ist, oder, anders ausgedrückt, handelt es sich um die Entscheidung: gutartige choriale Zellinvasion oder Chorionepitheliom? Die Richtlinien zur Erkenntnis des Chorionepithelioms verdanken wir vor allem den grundlegenden Arbeiten *Frankls* und *R. Meyers*. Die Differenzialdiagnose zwischen dem Bilde der chorialen Invasion und dem Chorionepitheliom baute vor allem *R. Meyer* aus, der in seinen umfassenden und ausführlichen Arbeiten das Vorkommen von chorialen Wanderzellen bei ganz normaler Schwangerschaft bewies und zugleich dieses Bild vom Chorionepitheliom scharf abgrenzte. Das Vorangehen einer Blasenmole in ungefähr der Hälfte aller Chorionepitheliome hat für lange Zeit die Meinung aufkommen lassen, daß die bösartige Entartung einer Blasenmole das ursächliche Ereignis für die Entstehung des Chorionepithelioms bilde. Neuere Beobachtungen haben jedoch die Hinfälligkeit

dieser Ansicht erwiesen, da einwandfreie Chorionepliomfälle ohne vorangehende Blasenmole, sekundäre Chorionepliomome ohne uterinen Primäraffekt und sogar Fälle von Chorionepliom bei normaler Schwangerschaft und unveränderter Placenta festgestellt wurden. Man hat versucht, diese Tatsache mit verschiedenen Theorien zu begründen (primäre Chorionepliomwucherung in der Placenta und vollständige Ausstoßung der Neubildung zugleich mit dem Mutterkuchen, sehr lange Latenzzeiten bei Chorionepliom usw.). Auf diesem Gebiete (Chorionepliomoma ectopicum und Chorionepliom während der Schwangerschaft) ist heute ohne Zweifel die auf *Marchands* Lehren gegründete Ansicht *Frankls* maßgebend, daß „alle chorialen Elemente in Zusammenhang mit Chorionzotten oder auch ohne diese, an der Nidationsstelle des Eies oder nach ihrer Verschleppung in andere Organe, Blutgefäße oder Lymphspalten (also auch Elemente der chorialen Invasion), wo auch immer im Organismus sie auftreten, die Entstehung von Chorionepliom in jedem Schwangerschaftsmonat verursachen können“.

Die Bedingungen, unter welchen jene chorialen Teile Eigenschaften jungen Trophoblastgewebes im Übermaße erwerben oder diese nach dem Verlust in späteren Schwangerschaftsmonaten bzw. nach der Entbindung zurückverlangen, kennen wir nicht. Wir müssen annehmen, daß die Abwehrkräfte des mütterlichen Organismus nicht ausreichen (*Frankl, Zagorjański, R. Meyer, Franqué, Nevinny u. a. m.*). Wenn nun auch die Entstehung des uterinen und ektopischen Chorioneplioms sowie dessen Vorkommen während der Schwangerschaft nach der *Marchandschen* Theorie vollständig zu erklären ist, so kann diese Theorie der fetalen Abstammung des Chorioneplioms, sofern das Leiden bei Kindern, Nulliparen, Greisinnen und Männern auftritt, nicht aufrechterhalten werden. Das Verständnis der Entstehung dieser Fälle wird uns ermöglicht durch die Untersuchungsergebnisse *Bostroems*, der auf Grund seiner Arbeiten über das Chorionepliom zu Schlußfolgerungen gelangte, die den bisher geltenden Ansichten einer fetalen Genese vollkommen widersprechen. Im Schrifttum finden diese Arbeiten nur spärliche Berücksichtigung (einzig *R. Meyer* nahm gegen *Bostroem* entschieden Stellung); in den Veröffentlichungen der jüngsten Zeit fand ich eine eingehende Würdigung der Ergebnisse dieses Verfassers, bei *Nevinny*, der in seiner ausführlichen Arbeit über das Chorionepliom die Bedeutung der *Bostroemschen* Ansicht für die Erkenntnis der Entstehung des Chorioneplioms gebührend berücksichtigt und Beobachtungen am eigenen Material mit der Theorie *Bostroems* in Einklang zu bringen sucht.

Da nun gewisse Einzelheiten im histologischen Bilde des vorliegenden Falles die Berechtigung der Schlußfolgerungen *Nevinnys* zu bestätigen scheinen, finde ich es für angezeigt, hier auf die Arbeiten *Bostroems*

kurz einzugehen und insbesonders die Untersuchungsergebnisse dieses Forschers anzuführen.

*Bostroem* faßt das Chorionepteliom als eine bösartige Neubildung rein mütterlichen Ursprungs auf, wobei er den spezifisch embryonalen Charakter der chorialen Zellen überhaupt, auch für die normale Schwangerschaft, ablehnt. Nach *Bostroem* stammen diese Zellen vom mesenchymalen Keimgewebe ab, sind folglich mütterlichen und nicht fetal Ursprungs. In seinen histologischen Untersuchungen stellte er fest, daß das (übrigens im ganzen Organismus vorhandene) embryonale Keimgewebe unter dem Einfluß eines nicht näher bekannten Hormons zu wuchern beginnt, wobei als erstes Stadium dieses Prozesses aus dem Mesenchymgewebe undifferenzierte Zellen, die sogenannten *primären Tumorzellen* hervorgehen, die *Bostroem* den Syncytialzellen (falls es sich um ein typisches Chorionepteliom handelt) gleichstellt. Diese undifferenzierten Zellen sind unscharf voneinander abgegrenzt, besitzen große, dunkelgefärbte, vielgestaltige Zellkerne, die keine Mitosen aufweisen. Aus diesen Zellen entstehen dann erst die endgültigen reifen Gewächszellen in Gestalt von hellen, scharf voneinander abgegrenzten Zellgebilden mit blasigem Zellkern; diese den *Langhansschen* Zellen gleichen Gebilde teilen sich ein einziges Mal mitotisch, um sodann ihre sogenannte Funktion zu übernehmen und sterben nach kurzer Zeit ab. Entsprechend zum Verhalten dieser neoplastischen Zellen nimmt *Bostroem* auch für die normale Schwangerschaft die Entstehung der *Langhansschen* Zellen aus den syncytialen Zellen an; Gewächszellen und Trophoblastzellen stammen nach Ansicht des Verfassers vom mütterlichen und nicht vom fetal Gewebe ab. Beim Chorionepteliom geht nun nach Ansicht *Bostroems* das weitere Wachstum eines so aus dem Mesenchymgewebe entstandenen primären Geschwulstherdes nicht durch Eindringen der Geschwulstzellen in das umgebende gesunde Gewebe vorstatten (Geschwulstwachstum im Sinne von *Ribbert* „aus sich heraus“), sondern durch Entstehung neuer Gewächsherde aus dem benachbarten Mesenchymgewebe der Capillargefäße und Anlagerung dieser Geschwulstmassen an den Ursprungsherd. Nach *Bostroem* findet also einerseits ein ständiges Absterben verbrauchter Gewächszellen statt und andererseits die Neubildung frischen Tumorgewebes aus dem Keimgewebe der Nachbarschaft (Geschwulstwachstum durch Apposition im Sinne von *Virchow*). Auch die Metastasenbildung beim Chorionepteliom ist nach *Bostroem* keineswegs als passiver Transport mit Wucherungskraft begabter Geschwulstzellen oder ganzer Geschwulstteilchen in entfernte Organe, in denen dann das weitere Tumorwachstum vor sich geht, zu verstehen, sondern er nimmt ebenso hier eine bloße Wucherung des örtlichen mesenchymalen Keimgewebes an, die genau so wie beim Ursprungsgewächs zur Entstehung der fertigen Neubildung führt.

Derartige Ansichten über das Wesen und die Entstehung des Chorioneptelioms mögen befremdend klingen für einen Gynäkologen, der von der Theorie des fortschreitenden und zerstörenden Trophoblastwachstums überzeugt ist; es darf aber einerseits daran erinnert werden, daß schon geraume Zeit vor *Bostroem* die Ansicht vom mütterlichen Ursprung des Trophoblasten ausgesprochen wurde, allerdings unter anderen anatomischen Voraussetzungen. So wurde z. B. von *Fellner* behauptet, daß sich die Deciduazellen in der peripheren Zone des Trophoblasten von den *Langhansschen* Zellen morphologisch nicht unterscheiden lassen, da er an Reihenschnitten den stufenweisen Übergang von Deciduazellen in *Langhanssche* Zellen beobachtete; aus diesem Verhalten schloß *Fellner* auf den mütterlichen Ursprung des Trophoblasten. Andererseits bietet

aber auch die anatomische Literatur der letzten Jahre, besonders auf dem Gebiete der Entstehung bösartiger Neubildungen (hauptsächlich gewisser Sarkome und Carcinome) Analogien zu den Befunden *Bostroems*. Man trifft hier Untersuchungsergebnisse an, die mit denen *Bostroems* eine so große Ähnlichkeit aufweisen, daß ich ein kurzes Eingehen auf die in Betracht kommenden Arbeiten für nötig erachte (*Skubiszewski, Grabowski, Fischer*, angef. n. *Grabowski, Sternberg*, angef. n. *Skubiszewski*).

*Skubiszewski* stellt in seinem Falle von Sarcoma angiomatodes testis fest, daß die „Neoplasmazellen die Tendenz aufweisen, sich an die Wände der Capillar-gefäße zu lagern . . . . in demselben Maße, in dem sich ein Herd vergrößert, vermehrt sich auch die Zahl der wuchernden Blutcapillaren . . . . das neoplastische Agens scheint ziemlich verschiedenartig auf die formative Tätigkeit des Capillarendothels zu wirken, das infolge irregulären Wucherens die Entstehung großer plasmatischer Körper herbeiführt“. Gewächszellen, die in Lebermetastasen (des selben Falles) aufgefunden wurden, bezeichnet *Skubiszewski* als *neugebildete und veränderte Endothelien aus den Capillargefäßen der Leber*<sup>1</sup>.

Ich erblicke in diesen anatomischen Befunden eine vollständige Analogie zu den Untersuchungsergebnissen *Bostroems*, der die aus dem wuchernden Mesenchymalgewebe zuerst entstehenden Geschwulstzellen Syncytialzellen gleichstellt; auch ferne Organmetastasen finden bei beiden Forschern dieselbe Erklärung, nämlich: selbständige Bildung von Neoplasmaherden aus dem mesenchymalen Keimgewebe der Capillaren am Ort der Metastasen.

Nicht weniger lehrreich und für die Entstehung bösartiger Neubildungen aufschlußgebend sind die Beobachtungen und Folgerungen *Grabowskis* in einem Fall von Angioma sarcomatodes systematisatum.

Es handelte sich um ein bösartiges Gewächs in Milz, Nieren, Knochenmark und Nebenniere, das aus einer atypischen Capillarendothelwucherung entstanden war; Verfasser konnte an zahlreichen Bildern die Umwandlung typischer Endothelzellen in atypische Zellgebilde feststellen und er betont, daß das Geschwulstwachstum nicht ausschließlich durch Vermehrung neoplastischer Zellen vor sich geht, sondern daß sich *in erster Linie eine fortschreitende Umwandlung angrenzenden normalen Gewebes in Tumorgewebe bemerkbar macht*<sup>2</sup>. *Grabowski* führt diese Veränderungen auf atypische Wucherungen des histiocytären Systems in den oben erwähnten Organen zurück, wobei er das Endothel dieser offenbar wenig oder gar nicht differenzierten Capillargefäße noch zu diesem System rechnet. Daher nimmt er auch als Ursache des Geschwulstwachstums gewisse embryonale Störungen während der Entwicklung und Differenzierung des Mesenchymalgewebes an. Der histologische Befund der Neubildung war in allen Organen fast gleich, ihr Ausgangsherd ließ sich gar nicht feststellen und deshalb nahm auch Verfasser für diesen Fall einen neuen Krankheitstyp vom Bilde der Endothelwucherung im histiocytären System an.

Auch hier finden wir also über die Entstehung und Entwicklung einer bösartigen Geschwulst Untersuchungsergebnisse vor, die vollkommen mit den Ansichten *Bostroems* übereinstimmen. Ich glaube,

<sup>1</sup> Im Original nicht kursiv.

<sup>2</sup> Im Original nicht kursiv.

daß die gynäkologische Forschung trotz ihrer vorwiegend anders gearteten Einstellung über das Wesen und den Einfluß des Trophoblasten auf seine Umgebung (ein Problem, das doch im engen Zusammenhang steht mit dem Wesen und der Entwicklung des Chorionepithelioms), die Ergebnisse der pathologischen Forschung nicht stillschweigend übergehen kann. In einer der letzten Arbeiten über das Chorionepitheliom stellte sich nun deren Verfasser, *Nevinny* tatsächlich auf einen vermittelnden Standpunkt zu den Anschauungen *Bostroems*. *Nevinny* gibt selbstverständlich die bedeutende histologische Ähnlichkeit der Gewächszellen beim Chorionepitheliom mit dem Zotteneipithel in frühen Entwicklungsstadien der Placenta zu, warnt jedoch vor einer Gleichstellung physiologischen und neoplastischen Gewebes. Gewisse Beobachtungen in den histologischen Bildern des eigenen Materials bestärken ihn in der Ansicht, daß man eine Mitbeteiligung mütterlichen Gewebes sowohl bei der Entwicklung des Trophoblasten in der normalen Schwangerschaft als auch bei der Entstehung bösartiger Geschwülste berücksichtigen müsse. Verfasser gibt der Überzeugung Ausdruck, daß sich die Mehrheit der Gewebsveränderungen, welche bisher als Wirkung des Trophoblasten angesprochen worden sind, künftig als Reaktionen mütterlichen Gewebes erweisen werden, wobei er auf *Marchand*, *Mertens*, *Pels-Leusden* und *Schmidt* verweist, die den Reaktionen des Uterus während der Schwangerschaft eine viel größere Bedeutung beimaßen. Ebenso unterstreicht Verfasser die diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse der oben erwähnten neueren pathologischen Arbeiten von *Skubiszewski* und *Grobowski*.

*Nevinny* ging in seinen Erwägungen über das Wesen und den Ursprung des Chorionepithelioms von Beobachtungen aus, die sich in erster Linie auf Wandveränderungen in den Blutcapillaren beziehen, in denen es zu mächtigen Neoplasma-wucherungen kommt, wie sie vorher beim Chorionepitheliom in diesem Ausmaße nicht beschrieben wurden. Verfasser beschreibt diese Wucherungen als „*Gefäßmäntel*“, die seiner Ansicht nach aus dem wuchernden mesenchymalen Keimgewebe der Gefäße entstanden sind. Die Möglichkeit von Wucherungen in perivaskulären Lymphspalten lehnt hier *Nevinny* deshalb ab, weil die Gefäßwände auf lange Strecken und gleichmäßig von dieser Wucherung umgeben sind, ohne jede Druckerscheinung in der Nachbarschaft, obwohl diese Wucherungen stellenweise unmittelbar unter der Endothelschicht ihren Ursprung haben. Ebenso spricht nach Ansicht des Verfassers der innige Zusammenhang von Neubildung, Endothel und Gefäßwand überhaupt gegen jede Einwanderung aus der Umgebung. Diese Gefäßmäntel aus wuchernden Zellen konnte *Nevinny* nur bei dem jüngsten seiner Fälle „mit dem jüngsten und Entwicklungsfähigsten Gefäßmesenchym“ feststellen. Andere Stellen mit ähnlichen Wucherungen fand Verfasser bei atypischen Formen des Gewächses. Mit Recht folgert *Nevinny* aus diesen seinen eigenen Beobachtungen sowie auf Grund der Ergebnisse anderer, daß das Wachstum des Chorionepithelioms auch auf dem Wege einer Umwandlung mütterlichen Gewebes in Gewächsgewebe stattfinden könne. Nach den Anschauungen *Bostroems* wäre nun dasselbe Ereignis im Frühstadium der normalen Schwangerschaft bezüglich der Entwicklung des Trophoblasten denkbar. Das Vorhandensein eben dieser Analogie in der Entwicklung des normalen Trophoblastengewebes und der Zellen

des Chorioneptelioms muß schließlich dazu führen, den Ursprung dieser Zellgebilde klarzustellen und damit die Entscheidung über ihre mütterliche oder embryonale Herkunft herbeiführen. Daß es keinen formalen Unterschied zwischen dem Chorionzotteneptihel einer normalen Placenta und den Zellen des Chorioneptelioms gibt, ist aus den Untersuchungsergebnissen *Iwanoffs* ersichtlich. Bezuglich der Metastasenbildung beim Chorionepteliom stimmt *Nevinny* der *Bostroemschen* Theorie selbständiger lokaler Wucherungen des mesenchymalen Keimgewebes außerhalb der Gebärmutter nicht bei, er lehnt auch die Annahme capillarer Mesenchymwucherungen als ausschließliche Entstehungsursache des Chorioneptelioms ab; die Möglichkeit dieser Entstehungsart käme nach Ansicht des Verfassers nur für einen Teil der Chorionepteliomfälle in Betracht. Das Vorangehen von Blasenmole in etwa 50% aller Erkrankungen spräche unbedingt für die fatale Abkunft dieser Wucherungen.

Jedenfalls verdienen die Ausführungen *Nevinnys* meines Erachtens insofern Beachtung, als sie für einen Teil der Erkrankungen den Anteil mütterlichen Gewebes bei der Entstehung der Neubildung gelten lassen. Seine histologische Befunde bestätigen jedenfalls insofern die Theorie *Bostroems* und der anderen obenerwähnten Pathologen, als sie Bezug nehmen auf die Rolle des embryonalen Mesenchymgewebes im Organismus bei der Entstehung von bösartigen Neubildungen. Diese von verschiedenen Autoren unabhängig voneinander festgestellten Forschungsergebnisse dürfen keineswegs übersehen werden, besonders in Hinsicht auf die bedeutungsvollen Schlußfolgerungen bezüglich der Genese dieser Neubildungen. Die in den letzten Jahren sich häufenden Feststellungen einer Mitbeteiligung mütterlichen Gewebes beim Zustandekommen des Chorioneptelioms erfordern dringend die weitere Untersuchung dieses Problems, sowie die Bekanntgabe aller diesbezüglichen einschlägigen Beobachtungen. In dieser Absicht erfolgt auch die Beschreibung eines Falles der hiesigen Klinik, der außerdem auch in anderer Beziehung eine Sonderstellung in der Kasuistik des Chorioneptelioms einnimmt. Der Verlauf des Falles war folgender:

34 Jahre alte Frau, seit 1923 verheiratet, am 10. 1. 32 in die hiesige Klinik aufgenommen. Vorgesichte: 1923 kurz nach der Verheiratung fieberrhafte Fehlgeburt. 1929 vom Arzt Lues II mit Eruptionen und Leistenlymphknotenschwellungen festgestellt. Wa. R. +++, Meinicke +. Nach 3 antiluischen Kuren beide Reaktionen negativ, letzte Kur Oktober 1931, bereits während der jetzigen Schwangerschaft. Letzte Regel 23.—28. 8. 31, bedeutend schwächer als gewöhnlich. Am 10. 1. 32 treten morgens starke Wehen auf, um 9 Uhr Abgang eines weiblichen Fetus von 28 cm Länge und 600 g Gewicht. Da die Ausstoßung der Nachgeburt bis Mittag nicht erfolgte, wurde eine Hebamme beigezogen, welche, da Patientin nicht blutete, die spontane Ausstoßung der Nachgeburt abwarten wollte. Um 16 Uhr plötzlicher Verfall. Der rasch herbeigeholte Arzt überwies die Kranke ohne innerlich zu untersuchen in die Klinik. Auch von der Hebamme war Patientin innerlich nicht untersucht worden.

Aufnahmefund: Bild einer schweren innerlichen Blutung. Radialispuls nicht fühlbar, Haut und Schleimhäute blaß, livid verfärbt (Hgl. 29° nach *Sahli*). Leib aufgetrieben, sehr durekempfindlich, aus der Vulva hängt die unterbundene Nabelschnur heraus. Keine äußere Blutung, starke Unruhe. Innere Untersuchung in Chloräthyrausch: Scheide eng, Muttermund für einen Finger durchgängig, Portio

unversehrt, im Muttermund die Nabelschnur, Uterus von der Größe eines Neugeborenenkopfes, gut zusammengezogen, Uterushöhle leer, Nabelschnur verliert sich in einer dreifingerbreiten Öffnung im Fundus, die in die freie Bauchhöhle führt. Befund bei der unmittelbar darauf ausgeführten Laparotomie (Operateur Dr. Stöckl) mächtiger Bluterguß in die Bauchhöhle, fast der ganze Leib mit flüssigem und geronnenem Blute erfüllt. Im Fundus eine querlaufende, dreifingerbreite Öffnung, Nachgeburts im Douglasraum, teilweise den Fundus bedeckend. Eierstöcke beiderseits etwas vergrößert, Oberfläche uneben, faltig; Eileiter normal, Parametrien ohne Befund. Vorderwand des Uterus mit der Harnblase und der vorderen Bauchwand verwachsen, auf der freien Hinterwand verlaufen drei dünne Blutgefäße in konvergierender Richtung zur Rißstelle. Typische supravaginale Amputation mit Hinterlassung beider Eierstöcke. Patientin während der ganzen Zeit pulslos, Herzmittel und Kochsalzinfusion unter die Haut wirkungslos. Tod einige Minuten nach Beendigung der Operation. Vornahme einer Sektion leider von seiten der Angehörigen verweigert.

Als ursächliches Moment der Zusammenhangstrennung des Uterus nahmen wir noch vor der Laparotomie eine Durchbrechung des schwangeren Uterus an, da sich uns in erster Linie der Verdacht einer verbrecherischen Schwangerschaftsunterbrechung aufdrängte. Vorgeschiedlich war jedoch in dieser Richtung das Gegenteil zu erheben, das kinderlose Ehepaar wünschte sich sogar Nachkommenschaft, Abtreibungsversuche wurden entschieden in Abrede gestellt. Die während der Operation festgestellten Verwachsungen sowie die auffällige Vascularisation der Hinterwand des Uterus ließen bei vollkommen freien Adnexen und Parametrien auf ältere (posttraumatische?) Veränderungen in der Uteruswand schließen.

Die histologische Untersuchung klärte nun in ganz unerwarteter Weise die Ursache der Zerreißung auf.

*Makroskopischer Befund des entfernten Organs.* Uterus von der Größe eines Neugeborenenkopfes, gut zusammengezogen, Wanddicke 4–6 cm, auf der Hinterwand 3 feine Venen, die unmittelbar unter dem Bauchfell zusammen zur Rißstelle verlaufen. Die Vorderwand nur zum geringen Teil mit Bauchfell bedeckt, nämlich auf einen ungefähr 2 Querfinger unterhalb des Fundus reichenden Abschnitt. Die Rißstelle eine fast quer durch den Fundus verlaufende 7 cm lange Öffnung mit zerfetzten Rändern, die sich nach der Uterushöhle zu etwas verjüngt; keine Neubildung, keine Placentarreste, weder an der Berstungsstelle noch auch in deren Umgebung. Auf dem Querschnitt durch den Uterusmuskel fallen zahlreiche, mit bloßem Auge sichtbare, erweiterte Blutgefäße auf, vom Aussehen punktförmiger Blutungen und erweiterte Gefäße bis zu Gänselfederdicke. Konsistenz des Uterusmuskels normal, Placenta klein, vollständig, sonst o. B.

Die mikroskopischen Präparate aus verschiedenen Abschnitten des Uterusmuskels (Paraffinschnitte mit Hämatoxylin-Eosinfärbung) weisen folgende charakteristische Veränderungen auf: In den unmittelbar aus der Rißstelle stammenden Schnitten fällt zunächst das Verhalten der Blutgefäße auf: die Gefäßlumina größerer und kleinerer Gefäße stark erweitert und zum Teil mit Blutgerinnseln verstopft, wobei aber weder die Gefäßwände noch das umgebende Gewebe irgendwie pathologisch verändert sind; weder Nekrosen noch Blutungen in der Nachbarschaft dieser Gefäße sichtbar. Auf den ersten Blick der Eindruck eines Angioms. Während die Wände dieser erweiterten Gefäße ganz normalen Bau aufweisen, sind in diesen Schnitten auch Blutgefäße mit maligner Entartung der Wände zu finden. Die

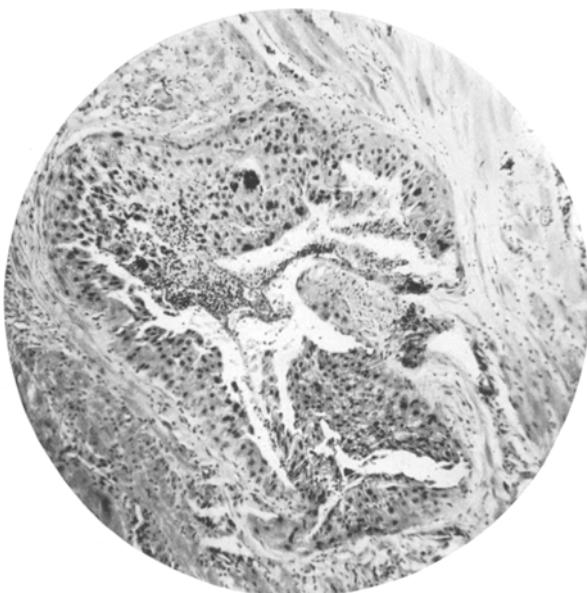


Abb. 1. Zeiß, Okul. 10 ×, Obj. A 8, O 2, Balglänge 30 cm.

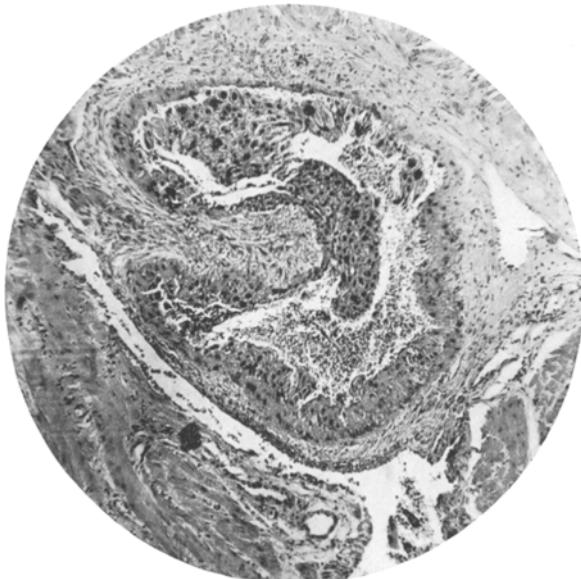


Abb. 2. Zeiß, Okul. 10 ×, Obj. A 8, O 2, Balglänge 30 cm.

Gefäßwand besteht aus einer mächtigen Schicht von Neoplasma zellen, welche zuweilen das ganze Gefäß wie mit einem „Mantel“ umgeben (Abb. 1 und 2)<sup>1</sup>, wobei die Intima in einigen Gefäßen schon vollständig zerstört, in einigen anderen noch einzelne Endothelreste erhalten sind. Die Tumorzellen sind vorwiegend groß, hell, scharf voneinander abgegrenzt, mit ungleichen, granulierten bläschenförmigen, fast stets einen Nucleolus enthaltenden Kernen. Die Zellkerne sind schwach färbbar und vom vorwiegend homogenen Protoplasma durch eine deutliche Membran



Abb. 3. Zeiß, Okul. 10 ×, Obj. D 40, Balglänge 30 cm.

geschieden. Im ganzen sind diese Zellen rund oder polyedrisch und bilden Epithelanhäufungen. Inmitten dieser Zellgebilde finden sich stellenweise in den Gefäßwänden vereinzelte Zellen mit großem, intensiv dunkelblau gefärbten Kernen ohne deutliche Zellwand, stellenweise machen zahlreiche, schollenförmig aneinandergehäufte Kerne den Eindruck von Riesenzellen (Abb. 1). Diese Kerne zeichnen sich durch eine ausgesprochene Polymorphie aus, man sieht runde, ovale und längliche Zellgebilde. Die in ihrer Wand solcher Art veränderten Blutgefäße liegen im unveränderten Muskelgewebe, 0,7 cm von der Schleimhautfläche des Uterus und 1,0 cm vom äußeren Rand der Rißstelle entfernt. In der Umgebung dieser

<sup>1</sup> Für die Anfertigung der mikrophotographischen Bilder erlaube ich mir an dieser Stelle Herrn cand. med. Jankowski aufs herzlichste zu danken.

so veränderten Gefäße keine Blutergüsse. Die eben beschriebenen Veränderungen betreffen sowohl Schlag- wie Blutadern, an einigen Stellen die Unterscheidung, ob Arterie oder Vene, wegen weit fortgeschrittener Veränderungen unmöglich, z. B. dort, wo die ganze Gefäßwand durch Geschwulstgewebe zerstört ist. Das Endothel in manchen Gefäßen noch gut erhalten, unmittelbar darunter aber wuchern schon Geschwulstzellen (Abb. 3). In demselben Gefäß Anhäufungen von nur auf bestimmte Abschnitte der Wand beschränkten Geschwulstzellen, während an anderen Stellen der Gefäßwandbau noch normal. In der Umgebung dieses Gefäßes (auf dem Bilde nur teilweise sichtbar) weisen noch zahlreiche andere größere und kleinere Gefäße dieselbe Infiltration der Wände auf. Das Muskelgewebe in der

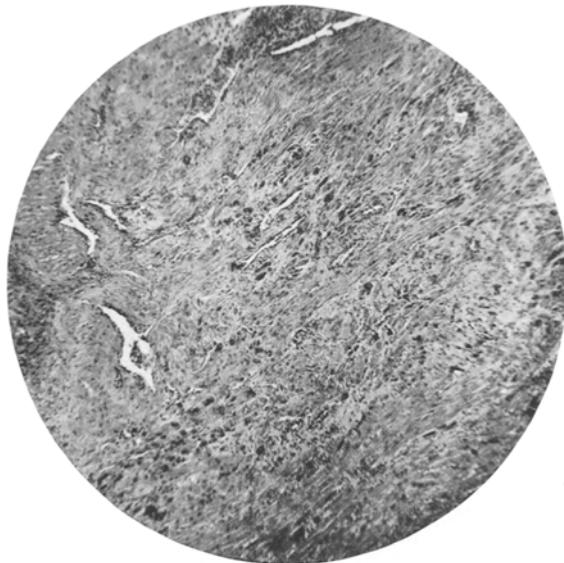


Abb. 4. Zeiß, Okul. 7 ×, Obj. D 40, Balglänge 30 cm.

Umgebung dieser Blutgefäße ist reichlich mit diesen beiden Zelltypen diffus infiltriert. Ähnliche Infiltrationen auch in anderen Schnitten aus den tieferen Schichten der Uterusmuskulatur, wobei Zellen vom syncytialen Typus vorwiegen. 1 cm von der Schleimhautoberfläche entfernt das Vordringen ungleich großer, polymorpher, tief dunkelblau gefärbter Zellen sichtbar, die einzeln oder in langen Zügen in die Muskulatur eindringen (Abb. 4). Die Vielgestaltigkeit dieser Zellen in diesem Bilde bei starker Vergrößerung ganz besonders deutlich. Das Muskelgewebe in der Umgebung dieser Zellen ohne besondere pathologische Veränderungen, stellenweise Ödem der einzelnen Fasern, hier und da kleine nekrotische Herde und unbedeutende Leukocyteninfiltrationen. Um die Capillaren herum mächtige Wucherungen, die sich aus großen, hellen, großkernigen Zellen mit bläschenförmigen schwachgefärbten Kernen und dunklen, chromatinreichen Zellen zusammensetzen, welche die Capillaren von allen Seiten zusammenpressen, während die Gefäßwand noch unverändert und das Endothel normal geblieben. Keine Blutungen im Muskelgewebe in der Umgebung dieser Gewächsmassen. Einen losen Geschwulstthrombus stellte ich in einem normalen Blutgefäß fest, tief in der Muskulatur, 2 cm vom Rißrande entfernt. Die Zellen dieses Thrombus deutlich

voneinander abgegrenzt, nirgends mit dem Gefäßendothel zusammenhängend, ihre Kerne schwach färbar (Abb. 5).

Vollständige Chorionzotten oder Teile von solchen weder in den Blutgefäßen noch in der Muskulatur feststellbar, nur an der Berstungsstelle des Uterus auf der Schleimhautfläche Placentargewebe in Gestalt von geringfügigen Zottenresten. Die Placenta von normalem Aufbau, die Chorionzotten von normaler Größe, bedeckt von normalem Syncytium, Zottenstroma sowie Gefäßlacunen ohne krankhafte Veränderungen, das Amnioneptihel einschichtig, aus regelmäßigen Zellen aufgebaut; im mütterlichen Anteil der Placenta kleine Blutergüsse und Nester von Deciduazellen.

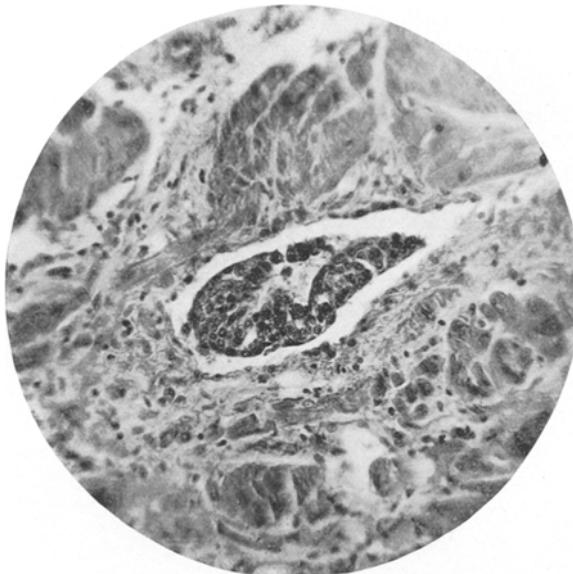


Abb. 5. Zeiß, Okul. 10 ×, Obj. D 40, Balglänge 30 cm.

Aus diesem histologischen Befund geht ohne weiteres die Diagnose dieses Falles hervor, die auf Chorioneptelioma malignum atypicum im Sinne von *Marchand* lautete.

Die undifferenzierten, gegenseitig nicht abgegrenzten Gewächszellen mit stark gefärbten Kernen vom Aussehen von Kern-Protoplasmamassen, sowie andererseits die wohl ausgebildeten hellen Zellen mit schwach färbbarem Kern und deutlichen Zellgrenzen sind unzweifelhaft den Zellen des Trophoblasten gleich, und zwar sind die ersten der obengenannten Zellen als Syncytialzellen anzusprechen, während die letzten zur Gruppe der *Langhansschen* Zellen gehören.

Aus dem bloßen Vorhandensein von Zellen des Trophoblasten in der Muskulatur des Uterus könnte natürlich keinesfalls auf das Bestehen eines Chorioneptelioms geschlossen werden. In den ersten drei Schwangerschaftsmonaten ist das Vorkommen dieser Trophoblastelemente in der Uterusmuskulatur als ein normaler Befund anzusehen, in späteren Schwangerschaftszeiten jedoch und nach der Entbindung

muß bei Feststellung von Trophoblastteilen im Muskelgewebe des Uterus zunächst die gutartige chorale Invasion ausgeschlossen werden. Die Richtlinien für das diagnostische Vorgehen in diesen Fällen verdanken wir, wie schon oben erwähnt, den Arbeiten *R. Meyers*. *R. Meyer* betont nun ausdrücklich, daß das Vorhandensein größerer Mengen chorialen Epithels nach dem dritten Schwangerschaftsmonat unter allen Umständen als ein Zeichen von Bösartigkeit zu deuten ist, unabhängig vom Aussehen und der Verteilungsart dieser Zellen im Gewebe, insoferne nur der Schwangerschaft keine Blasenmole voranging. In unseren Falle handelte es sich um eine Schwangerschaft im 6. Monat, also schon in der zweiten Hälfte ihrer Dauer, ohne Spur von Blasenmole. Die Diagnose Chorionepitheliom sichert vor allem die Ausdehnung und der Grad der Wucherung der Trophoblastteile in der Uteruswand (*Ulesko-Stroganova* unterstreicht in einer ihrer jüngsten Veröffentlichungen über das Chorionepitheliom die massenhafte Einwanderung besonders *Langhansscher* Zellverbände in die Muskulatur als spezifisch für das Chorionepitheliom).

Wenn es auch keinem Zweifel unterliegt, daß die Feststellung der wahren Natur dieser Zellen im *Schabsel* zu den größten diagnostischen Schwierigkeiten Anlaß gibt, ja manchmal geradezu unmöglich sein kann, in jedem Falle aber große Erfahrung erfordert, so ist die Beurteilung der Sachlage an der Hand von Schnitten durch die Uteruswand, besonders wenn man über Schnitte durch die ganze Dicke der Muskelschicht verfügt, fast immer leicht. Ein Eindringen der Zellen in den Muskel in eine Tiefe von 1—2 cm vom Endometrium aus überschreitet schon die Grenzen des gewöhnlichen chorialen Eindringens. Im vorliegenden Falle konnte ich das Vordringen des Chorionepithels in die Muskulatur in eine Tiefe von 0,7—2 cm von der Schleimhautschicht aus verfolgen, wobei es sich zum Teil um einzeln oder reihenweise in die Muskelfasern eindringende, hauptsächlich syncytiale Zellen handelt, die in keinem Zusammenhang mehr mit Zottengewebe stehen (cytotypes Wachstum nach *R. Meyer*). In den histologischen Präparaten unseres Falles machen sich jedoch an erster Stelle Blutgefäßveränderungen bemerkbar. Wir können hier ein vollständiges Übereinstimmen mit den Ergebnissen *Bostroems* und *Nevinneys* feststellen, und zwar:

*1. destruktive Infiltration der Venen und Arterienwände ohne nachfolgenden Bluterguß in die nächste Umgebung der Gefäße.* *Bostroem* betrachtet diese Erscheinung geradezu als ein Kennzeichen der atypischen Form des Chorionepithelioms, von der Annahme ausgehend, daß die Gefäßwände von knospenden *Vasa vasorum* durchsetzt werden, aus deren Mesenchymgewebe sich nachher undifferenzierte syncytiale Gewächszellen entwickeln, die sich schließlich in endgültige *Langhanssche* Zellen umwandeln.

Auf Abb. 1 ist am oberen Rand der Gefäßwand inmitten einer mächtigen Schicht von *Langhansschen* Zellen, die die ganze Dicke der Gefäß-

wand einnehmen, eine vielkernige große Zelle mit stark gefärbten Zellkernen sichtbar, die sich schon auf den ersten Blick deutlich von ihrer Umgebung abhebt. Auch in Abb. 2 fallen einige solcher Zellen auf. Dieses Wachstum von Ektoblastzellen in den Gefäßwänden, von *Nevinny* trefflich als „*Gefäßmantel*“ bezeichnet, ist in voller Deutlichkeit auf diesen Bildern sichtbar; es entsteht tatsächlich der Eindruck, als ob die Blutgefäße mit einem Mantel aus Gewächszellen umhüllt wären. Die Bedeutung dieser Gefäßmäntel für die Entstehung des Chorionepithelioms in unserem Falle werde ich noch unten besprechen. Aus den Abb. 1, 2 und 3 geht klar hervor, daß die Infiltration wirklich die Gefäßwand betrifft, sogenannte Geschwulstthromben konnte ich nur selten feststellen (Abb. 5, fast gleich der Abbildung *Frankls* in *Zweifel-Payrs* Handbuch, Taf. 37, Abb. 143).

2. Auf Grund unserer histologischen Untersuchungen können wir im vollen Umfang eine Tatsache bestätigen, auf die schon *Bostroem* und letztthin auch *Nevinny* aufmerksam gemacht haben: die Erscheinung einer reichlichen Gefäßbildung in der nächsten Umgebung des Gewächses; die starke Erweiterung und Füllung der Blutgefäße in der Uteruswand, besonders an der Rißstelle, ist in unserem Falle so ausgesprochen, daß man bei oberflächlicher Betrachtung des Muskels geradezu den Eindruck eines Angioms gewinnt.

Fassen wir die oben beschriebenen histologischen Veränderungen in unserem Falle kurz zusammen, so läßt sich folgender Tatbestand feststellen:

- a) Hochgradige Wucherung syncytialer und *Langhansscher* Zellen bis tief in die Muskulatur hinein;
- b) ausgesprochene Durchsetzung der Blutgefäßwände mit beiden Zellarten des Trophoblasten in Gestalt von Gefäßmänteln;
- c) überwiegend infiltratives Geschwulstwachstum im Gesamtbild der pathologisch veränderten Uteruswand ohne eigentliche Gewächsherde.

Das Auftreten von Chorionepitheliom während der Schwangerschaft ist ein seltenes Ereignis, die Beschreibung solcher Fälle finden wir erst im Schrifttum der letzten Jahre. *Bajonki*, *Hammerschlag*, *Huguenin* (zit. nach *Gygax*), *Jacob*, *Mikulicz-Radecki*, *Schmidt*, *Walthard* u. a. m. teilten Fälle von Chorionepitheliom während der Schwangerschaft oder kurz nach der Entbindung mit, darunter auch Fälle von gleichzeitiger Uteruszerreibung. Wenn die Trophoblastzellen imstande sind, schon während der Schwangerschaft eine so weitgehende zerstörende Tätigkeit zu entfalten, daß sie ganz ungehemmt in den mütterlichen Organismus eindringen, dann bleibt zur Erklärung dieser Fälle einerseits die Annahme einer besonderen Angriffskraft und Giftigkeit dieser Zellen gegenüber dem mütterlichen Organismus übrig, oder man müßte andererseits ein Versagen der natürlichen Abwehrkräfte des mütterlichen Gewebes vor den andringenden Gewächszellen in Betracht ziehen. *Bostroem* schreibt

den Chorionepitheliomzellen weder besondere Aktivität, noch auch Neigung zu ungehemmtem Wachstum zu, seiner Ansicht nach sind diese Zellen im Gegenteil sogar sehr kurzlebige Gebilde mit sehr geringer Vermehrungsfähigkeit. Nur ihre stetige Neubildung aus dem Mesenchymgewebe sichert ihnen auf die Dauer das Dasein im Wirtsorganismus. *Bostroem* kann freilich die Ursache für die bösartige Wucherung des Mesenchymgewebes nicht angeben, er spricht von hormonalen Einflüssen, die imstande seien, Mesenchymwucherung in allen Organen des Körpers anzuregen. Verschwindet dieser Reiz, so hört auch sofort das Geschwulstwachstum auf. Auf diese Weise wären nach *Bostroem* Fälle spontaner Heilung beim Chorionepitheliom zu erklären. Das Entstehen eines Chorionepithelioms einzig und allein infolge übermäßiger Zerstörungskraft und Giftigkeit der Trophoblastzellen scheint mir nicht wahrscheinlich zu sein; berücksichtigt man das häufige Vorkommen von Schwangerschaften beispielsweise im dichtbevölkerten Europa, dann müßte bei obenerwähnter Annahme diese Erkrankung viel häufiger auftreten als dies in Wirklichkeit der Fall ist. Wir wissen auch noch nichts über die Bedingungen, unter denen Trophoblastzellen bösartigen Charakter annehmen. Fälle von Chorionepitheliom schon während der Schwangerschaft könnten nun tatsächlich den Anschein erwecken, als ob die maligne Entartung normaler Trophoblastzellen den Grund ihrer katastrophalen Wucherung im mütterlichen Organismus bilde; eine derartige Annahme müßte jedoch dazu führen, einer jeden Schwangerschaft das Mal eines äußerst gefährlichen Ereignisses aufzudrücken; wir müßten dann von jeder Schwangeren annehmen, daß sie mit einer Neubildung behaftet sei, welche jeder Zeit und aus uns ganz unbekannten Ursachen die physiologische Schranke im Uterusgewebe durchbrechen und so den Ausbruch des Leidens herbeiführen könnte. Diese Auffassung des sich entwickelnden befruchteten Eis als eines Neoplasmas im Mutterleib würde auch der Zweckmäßigkeit der Schwangerschaft als eines physiologischen Vorganges widersprechen.

Wenn ich mich auf die histologischen Ergebnisse des vorliegenden Falles beschränke, so berechtigen sie mich meines Erachtens zur Annahme, daß hier die Entstehungsursache des Chorionepithelioms im Sinne der Anschauungen *Bostroems* und jüngst auch *Nevinnys* im mütterlichen Organismus selbst gelegen ist und dies offenbar infolge des Versagens der natürlichen Abwehrkräfte gegen die spezifischen Eigenschaften des normalen Trophoblastgewebes. Ich glaube mich bezüglich dieser Anschauung auf Veränderungen im histologischen Bilde des Uterusmuskels stützen zu können, aus denen die Rolle des mütterlichen Gewebes beim Trophoblastwachstum klar hervorgeht. Zu diesen Veränderungen zähle ich in erster Linie das infiltrative Tumorwachstum in den Gefäßwänden des Myometriums, das im mikroskopischen Bilde unseres Falles an erster Stelle steht.

*Das Wachstum der Gewächszellen in den Gefäßwänden unter einer teilweise guterhaltenen Endothelschicht, sogar in Gefäßen, deren Wand vollständig durch Geschwulstzellen ersetzt ist, das Fehlen jeglicher Druckscheinungen auf die Umgebung solcher Gefäße trotz mächtiger Ausbreitung der bösartigen Durchsetzung in den Wänden, und der einheitliche und gleichmäßige Aufbau der Neubildung, sprechen meines Erachtens für die Entstehung dieses Chorionepithelioms auch aus dem mütterlichen Gewebe, nämlich aus dem die Gefäße umgebenden Mesenchym.*

Ich schließe mich diesbezüglich der Ansicht *Bostroems* und *Nevinneys* an und dies auf Grund ganz entsprechender mikroskopischer Befunde. In den histologischen Bildern des vorliegenden Falls fällt außerdem der Mangel jeglicher Reaktion von seiten des die veränderten Blutgefäße umgebenden Muskelgewebes auf: Fehlen von Blutungen und nekrotischen Herden. Diese Erscheinung könnte auch als ein Beweis für ein außerordentlich schnelles Wachstum des Gewächses gelten, das eine Abwehr der Neubildung durch Reaktion der Umgebung gar nicht aufkommen ließ; die Mehrzahl der Forscher hebt gerade dieses hervorragend schnelle Wachstum des Chorionepithelioms und die daraus entspringende große Gefahr für den mütterlichen Organismus hervor (*Schmauch* u. a.).

Die pathologischen und klinischen Anzeichen des Chorionepithelioms treten gewöhnlich nach einer normalen Entbindung oder nach einer Fehlgeburt auf. Das Auftreten des Leidens schon während der Schwangerschaft muß unzweifelhaft als Ausdruck völliger Wehrlosigkeit des betreffenden mütterlichen Organismus der Neubildung gegenüber bewertet werden. Ähnliche Erscheinungen kennen wir auch bei anderen bösartigen Geschwülsten; u. a. fassen wir das jugendliche Alter bei Carcinom und Sarkom als Symptom mangelnder Abwehrkraft gegen diese Gewächse auf. Forscht man im vorliegenden Falle nach der Ursache der herabgeminderten Widerstandskraft des mütterlichen Gewebes gegen das bösartige Eindringen der Neubildung, so trifft man auf einen Umstand, der meines Erachtens von ausschlaggebender Bedeutung ist, nämlich die vom Arzte erkannte und noch während der letzten Schwangerschaft behandelte Lues. Der hinreichend bekannte Einfluß luetischer Infektionen gerade auf das Gefäßsystem könnte wohl zur Erklärung des Tumorwachstums in den geschädigten Gefäßwänden herangezogen werden, um so mehr als diese Gefäßveränderungen so ausgesprochen das mikroskopische Bild in unserem Falle beherrschen. Auf die Beziehungen zwischen Lues und Chorionepitheliom hat schon *Carloni* (angef. nach *Nevinny*) hingewiesen; *Nevinny* selbst bezweifelt aber diesbezügliche ursächliche Zusammenhänge. *Das Zusammentreffen dieser beiden im vorliegenden Falle einwandfrei festgestellten Erkrankungen nötigt mich jedoch, erneut auf die Möglichkeit einer ursächlichen Beziehung zwischen Chorionepitheliom und Lues hinzuweisen;* weitere diesbezügliche Untersuchungen mögen entscheiden, ob diese Vermutung berechtigt ist.

Im Zusammenhang mit dem vorliegenden Thema möchte ich noch kurz die Beziehungen zwischen Schwangerschaft und bösartigen Gewächsen überhaupt erörtern. Diesbezüglich muß nun festgestellt werden, daß ein sicheres Beweismaterial zu einer eindeutigen und umfassenden Beurteilung dieser Beziehungen fehlt; das Schrifttum weist über diese Frage die widersprechendsten Ergebnisse und Ansichten auf. Man muß auf diesem Gebiete vor allem den Einfluß der Schwangerschaft auf uterine und extrauterine Neubildungen auseinanderhalten; bezüglich der letzteren nimmt die Mehrheit der Forscher (*Wagner u. a.*) eine hervorragende Wachstumsbeschleunigung während der Schwangerschaft an, hinsichtlich der ersten sind die Meinungen geteilt. Die Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen über den Einfluß der Schwangerschaft auf das Portiocarcinom sprachen für einen hemmenden Einfluß der Schwangerschaft; in diesen Untersuchungen konnte ich die besondere Widerstandskraft der decidualen Zellen gegenüber den Krebszellen feststellen. Es dürfte von Interesse sein, auf diesbezügliche ähnliche Beobachtungen beim Chorioneipitheliom hinzuweisen. *H. O. Kleine*, der die Entstehung des Chorioneipithelioms auf Veränderungen der sog. Durchdringungszone zurückführt, d. h. jener Schicht, in der sich mütterliche und fetale Gewebe vermischen, verweist auch auf den *Antagonismus zwischen Decidua graviditatis und Chorioneipithel*, und erklärt das *Zustandekommen des Chorioneipithelioms als Folge mangelhafter Abwehrkräfte der Decidua gegenüber der fetalen Epithelinvasion*. Als mittelbaren Beweis dieses Antagonismus führt *Kleine* u. a. die Tatsache an, daß eine Decidualbildung nur bei den Säugetieren erfolgt, bei welchen das Chorioneipithel die Uterusschleimhaut unter Gefäßöffnung zerstört (Säuger mit hämochorialer Placenta: menschliches Weib und weiblicher anthropoider Affe). Tatsächlich sind Chorioneipitheliome bisher nur beim Menschen beobachtet worden. *Kleine* verweist auch auf den Umstand, daß sich das Chorioneipitheliom während der Schwangerschaft auf dem *Gefäßwege* (besonders Venen) unter Umgehung der vorhandenen Decidualschranke ausbreitet. Für den vorliegenden Fall trifft diese Feststellung jedenfalls zu. Die pathologischen Befunde und die klinischen Merkmale beim Chorioneipitheliom, die für die Mehrzahl der Fälle eine besondere Bösartigkeit dieses schnellwachsenden Gewächses beweisen, würden für eine Analogie des Chorioneipithelioms mit dem Wachstum extrauteriner bösartiger Gewächse während der Schwangerschaft sprechen.

Das Problem der Eierstocksveränderungen bei Chorioneipitheliom kann ich aus Mangel an eigenem Untersuchungsmaterial nur kurz streifen: Makroskopisch waren im vorliegenden Falle keine Besonderheiten festzustellen. Mitteilungen über den ursächlichen Zusammenhang ovarialer Luteincysten und Chorioneipitheliom werden in letzter Zeit immer seltener, besonders seitdem es gelungen war, den Einfluß der Hypophyse auf die Entstehung dieser Cysten nachzuweisen (*Aschheim, De Snoo*,

*Wagner u. a.).* Die langdauernde Ausscheidung von Schwangerschaftshormon noch nach einer Entbindung oder Fehlgeburt sehen wir heute geradezu als eines der Frühsymptome für Chorione epitheliom an. Hier sind wir aber bei einem für die Entstehung bösartiger Neubildungen ungemein lehrreichen und wichtigen Problem angelangt, das noch der endgültigen Lösung harrt: der Frage nach dem Einfluß von hypophysären Störungen auf die Entstehung bösartiger Gewächse. *Berblinger* beschrieb die morphologischen Veränderungen des Hypophysenvorderlappens bei Carcinom und Sarkom, *Aschheim* und *Zondek* deckten das Vorhandensein von Hypophysenvorderlappenhormon (A.) im Blute und Serum von Krebskranken auf, *De Snoo*, *Zondek*, *Aschheim*, *Fels*, *Ehrhardt* u. a. wiesen auf die langdauernde Ausscheidung von Schwangerschaftshormon bei Chorione epitheliom hin. Erwägt man nun, daß einerseits die Hypophyse die exquisite Wachstumsdrüse des menschlichen und tierischen Organismus darstellt (auch die Hypophysenveränderung während der Schwangerschaft muß als Ausdruck gesteigerter Wachstumsleistung aufgefaßt werden), andererseits aber alle bösartigen Neubildungen im Grunde genommen nur der Ausdruck pathologischer Wachstumsvorgänge im Organismus sind, so drängt sich meines Erachtens von selbst die Vorstellung eines hypophysär bedingten Geschwulstwachstums auf. Besonders beim Chorione epitheliom als dem Ausdruck eines rapid vorsch gehenden Wachstumsgeschehens fällt die gleichzeitig im Übermaß vorhandene Ausscheidung von Hypophysenvorderlappenhormon sehr zu gunsten einer solchen Anschauung ins Gewicht. Weitere theoretische Erwägungen auf diesem Gebiete erübrigen sich im Rahmen des vorliegenden Themas, Fragestellungen dieser Art müssen künftigen Beobachtungen zur Bearbeitung vorbehalten bleiben.

Zuletzt möchte ich noch auf die gerichtsärztliche Bedeutung dieses Falles hinweisen. Ohne die histologische Untersuchung wäre die Ursache der Uteruszerreibung unbekannt geblieben. Die Behandlung des Falles als unvollständige Fehlgeburt, eine Ausräumung der Gebärmutter mit dem Finger oder der Curette in der Wohnung der Kranken hätte den Arzt in schwere Ungelegenheiten bringen können, gleichgültig ob die Zerreibung schon vor dem Eingriff bestanden hatte oder während der Ausräumung in der veränderten Uteruswand aufgetreten wäre. Solche Fälle sollten eine Warnung sein, bei jeder Uteruszerreibung oder Durchbrechung das Organ einer genauen mikroskopischen Untersuchung zu unterwerfen.

#### Zusammenfassung.

1. Die Ursache einer Uteruszerreibung im 6. Schwangerschaftsmonat war ein uterines Chorione epithelioma malignum atypicum.
2. Die Veränderungen in den Blutgefäßen der Uterusmuskulatur (Gefäßmantel) weisen auf die Mitbeteiligung vom mütterlichen Gewebe bei der Gewächsbildung hin. Die Theorie einer rein fetalen Entstehung

des Chorioneipithelioms und damit auch des Trophoblastepithels scheinen den Tatsachen nicht zu entsprechen. Ich stelle eine vollkommene Analogie meiner eigenen mikroskopischen Bilder mit den Ergebnissen *Bostroems* und *Nevinnys* fest.

3. Die Ursache der Mesenchymwucherung in der Uterusmuskulatur, insbesondere in den Gefäßwänden wird im vorliegenden Falle auf eine schwere Allgemeinerkrankung des Organismus zurückgeführt (Lues); deshalb auch der *Vorschlag, künftig den ursächlichen Beziehungen von Lues und Chorioneipitheliom (insbesonders während der Schwangerschaft) Beachtung angedeihen zu lassen.*

4. Theoretische Erwägungen auf Grund anatomischer und biologischer Befunde bei bösartigen Neubildungen und insbesonders beim Chorioneipitheliom weisen auf eine hypophysäre Entstehungsmöglichkeit dieser Neubildungen hin.

### Schrifttum.

- Aschheim*: Aussprache zu den Vorträgen *Mikulicz-Radeckis* und *R. Meyers*. Ref. Z. Geburtsh. **92**, 231. — *Albert*: Zbl. Gynäk. **52**, 1430 (1901). — *Bajoniski*: Now. Lek. **1927**. — *Bostroem*: Beitr. path. Anat. **76**, 293 (1927). — *Buschfest*: Zbl. Gynäk. **52**, 1428 (1901). — *Chatunzew*: Mschr. Geburtsh. **86**, 63. — *Dunger*: Beitr. path. Anat. **37**, 271. — *Fellner*: Z. Geburtsh. **59**, 63; Arch. Gynäk. **74**, 481. — *Frankl*: In *Liepmanns Handbuch der Frauenheilkunde*; in *Zweifel-Payr*: Die Klinik der bösartigen Geschwülste, Bd. 3, S. 405. — *Franqué*: Z. Geburtsh. **49**, 63. — *Franz*: Zbl. Gynäk. **1902**, 1414. — *Grabowski*: Prace zakladów Anatomii Patologicznej Uniwersytetów Polskich. (*Travaux Inst. d'Anat. Pathol. Univ. de Pologne*) **2**, 62. — *Graefe*: Zbl. Gynäk. **20**, 521 (1902). — *Granzow*: Z. Geburtsh. **94**, 775. — *Gromadzki*: Z. Geburtsh. **91**, 133. — *Gygax*: Arch. Gynäk. **147**, 129. — *Hammerschlag*: Aussprache zu den Vorträgen *Mikulicz-Radecki* und *R. Meyers*. Ref. Z. Geburtsh. **92**, 234. — *Hitschmann*: Z. Geburtsh. **53**, 14; in *Halban-Seitz*' Handbuch der Frauenheilkunde. — *Iwanow, Iwan*: Z. Geburtsh. **90**, 631. — *Jacob*: Mschr. Geburtsh. **85**, 125. — *Joseph u. Rabau*: Arch. Gynäk. **134**, 461. — *Kleine, H. O.*: Arch. Gynäk. **145**, 459. — *Kratzeisen*: Arch. Gynäk. **116**, 210. — *Krukenberg*: Z. Geburtsh. **53**, 76. — *Liebe*: Z. Geburtsh. **90**, 294. — *Levit*: Arch. Gynäk. **145**, 738. — *Lindquist*: Acta tbc. scand. (København.) **7**, 96. — *Marchand*: Z. Geburtsh. **47**. — *Meyer, R.*: Z. Geburtsh. **58**, 98; **59**, 72; **92**, 259; Arch. Geburtsh. u. Gynäk. **122**, 795. — *Mikulicz-Radecki*: Verh. dtsch. Ges. Gynäk. zu Berlin. Ref. Z. Geburtsh. **92**, 215 u. 236. — *Nevinny*: Arch. Gynäk. **136**, 229. — *Peters*: Zbl. Gynäk. **29**, 769. — *Rossier*: Arch. Gynäk. **97**, 367. — *Scheyer*: Zbl. Gynäk. **51**, 284 (1927). — *Schickele*: Arch. Gynäk. **78**, 213. — *Schmauch*: Z. Geburtsh. **49**, 387. — *Schmidt*: Zbl. Gynäk. **42**, 1100. — *de Snoo*: Zbl. Gynäk. **52**, 2703 (1928). — *Skubiszewski*: Prace zakladów Anatomii Patologicznej Uniwersytetów Polskich. (*Travaux Inst. d'Anat. Pathol. Univ. de Pologne*) **2**, 1. — *Solovij-Krzyszkowski*: Mschr. Geburtsh. **12** (1900). — *Stöckl*: Z. Geburtsh. **101**, 437. — *Tschamer*: Mschr. Geburtsh. **63**, 331. — *Ulesko-Stroganova*: Arch. Gynäk. **146**, 413. — *Weit*: Zbl. Gynäk. **1902**, 169. — *Vogt*: Zbl. Gynäk. **52**, 2791 (1928). — *Wagner*: Mschr. Geburtsh. **85**, 85. — *Waltherd*: Z. Geburtsh. **69**, 443. — *Wehle*: Zbl. Gynäk. **52**, 1429. — *Wiczyński*: Zbl. Gynäk. **48**, 2463 (1924). — *Zagorjański-Kissel*: Arch. Geburtsh. u. Gynäk. **67**, 326.