

(Aus dem Pathologischen Institut der Universitäts-Frauenklinik Berlin.)
[Vorstand: Prof. Dr. Robert Meyer].)

Zur Frage der Vermännlichungsgeschwülste des Eierstockes (Arrhenoblastoma ovarii R. Meyer) nebst Mitteilung von zwei neuen Fällen.

Von

Dr. med. **Erich Benecke.**

Mit 10 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. August 1934.)

Wohl kaum ein zweites Organ im menschlichen Körper weist eine größere Anzahl verschiedenartiger Geschwulstformen auf als das Ovarium. Denn wie groß die Vielgestaltigkeit im histologischen Aufbau der Eierstockstumoren ist, erhellt leicht aus der Tatsache, daß es jahrelanger Arbeit namhafter Untersucher bedurfte, um bestimmte, an sich recht charakteristische Geschwulsttypen aufzustellen, die bis vor garnicht langer Zeit unter der Bezeichnung Endotheliome, Sarkome oder Kystome gelaufen waren. Aber nicht nur in morphologischer Hinsicht interessieren die Ovarialtumoren, sondern auch in biologischer, da einige unter ihnen durch Produktion von Hormonen funktionell wirksam sein können, eine Eigenschaft, die sie mit Geschwülsten anderer inkretorischer Organe wie der Nebenniere, der Hypo- und Epiphyse teilen. Es kommt hier vor allem *R. Meyer* das Verdienst zu, drei von ihm auch formalgenetisch geklärte Geschwulstarten auf die Befähigung zur Hormonbildung hin untersucht zu haben, nämlich die Disgerminome, die Granulosazell-tumoren und die Arrhenoblastome. Wenn auch vorwiegend von der letzten Gruppe die Rede sein soll, muß hinsichtlich später sich ergebender Fragestellungen kurz auch auf die beiden ersten Geschwulstformen eingegangen werden.

Das *Disgerminom*, ein großzelliges Ovarialcarcinom des jugendlichen und mittleren Alters entwickelt sich mit Vorliebe bei Personen mit Genitalhypoplasie und Pseudohermaphroditismus oder auch in echten Ovariotestes. Histologisch entsprechend gebaut sind die beim Mann im Hoden, und zwar nicht selten im kryptorchischen Testikel vorkommenden Geschwülste, die von französischen Autoren (*Chevassu* u. a.) als „Seminome“ bezeichnet worden sind, in der heute allerdings überholten Vorstellung, daß diese Tumoren vom Epithel fertig ausdifferenzierter Samenkanälchen abzuleiten seien. Sämtliche bisher beobachteten Disgerminome erwiesen sich als hormonal unwirksam. Da sie nun gleichartig in den Geschlechtsdrüsen des Mannes und der Frau und gerne bei sexuell unterwertigen Individuen getroffen werden, sieht *R. Meyer* ihren Ursprung in fetalen Keimzellen, die bereits vor der Differenzierung zur männlichen oder weiblichen Seite hin aus der Art schlügen und dabei ihren Charakter als Geschlechtszellen einbüßten. Gerade deswegen wählte er die Bezeichnung „Disgerminom“, die zweifellos zutreffender

ist als der Name „Seminom“. Es wird auch daran festgehalten werden müssen, daß die Disgerminome bei ihren Trägerinnen, vorausgesetzt, daß bei ihnen ein Ovarium vorhanden ist, keineswegs den Prozeß der normalen Feminisierung zu hemmen vermögen, daß sie sozusagen also auch keine „negative hormonale Wirkung“ ausüben. Denn es sind die begleitenden Erscheinungen der sexuellen Unterwertigkeit nicht durch den Tumor bedingt, sondern zusammen mit der Entartung eines Teiles des Keimepithels auf eine gemeinsame entwicklungs-geschichtlich bedingte Fehlanlage zurückzuführen.

Zu den hormonal funktionierenden Geschwülsten gehören an erster Stelle die *Granulosazelltumoren* (v. Werdt, R. Meyer, Habbe, Aschner, Klasten, Tietze, Pahl, v. Szathmary, Schiller u. a.). Sie werden etwa gleich häufig jenseits der Menopause wie bei geschlechtsreifen Frauen, nur selten im Kindesalter getroffen. Auf den Vorschlag R. Meyers hin leitet man sie heute ziemlich allgemein von überschüssigen, embryonal liegengebliebenen Granulosakeimen, den sog. Granulosaballen, ab. Diese Vorstellung fußt einerseits auf dem Nachweis von Granulosazellnestern, die R. Meyer nicht nur bei Neugeborenen, sondern auch bei erwachsenen Frauen im Ovarialmark fand, in einem Falle sogar in beginnender geschwulstiger Umwandlung, andererseits auf der Erkenntnis, daß diese Geschwülste, ähnlich wie die normalen Granulosazellen selbst Follikulin zu produzieren vermögen. Der Follikulinnachweis gelingt leicht durch quantitative Hormonbestimmung im Serum und den Exkreten, andererseits im Tierversuch, da zunächst R. Meyer und nach ihm Schauschamia und Klasten durch Injektion von Tumorextrakt bei kastrierten weißen Mäusen ein typisches Schollenstadium in der Vagina erzielen konnten. Einen weiteren Beweis liefert der anatomische Befund am Uterus, da sich im Verlauf und als Folge der Granulosazellgeschwülste nahezu regelmäßig — ähnlich wie beim Follikulinüberangebot durch persistierende Follikel — eine glanduläre Hyperplasie des Endometriums, oft auch eine Hypertrophie des Myometriums einzustellen pflegt, Erscheinungen, die beide nach der Geschwulstentfernung wieder schwinden, wenn noch hinreichend normales Ovarialgewebe erhalten geblieben war. Über analoge Veränderungen an den Tuben berichtete kürzlich H. O. Kleine.

Man war früher geneigt, die Blutungen aus dem Uterus echten Menses gleichzusetzen, und zwar deswegen, weil bei Granulosazelltumoren im Kindesalter nicht selten eine isosexuelle Frühreife (Hypertrophie der Brüste, Galaktorrhöe usw.), bei Greisinnen eine Verjüngung auftreten kann. Selbstverständlich aber ist eine solche Gleichsetzung nicht angebracht. Denn unter dem Einfluß des Geschwulsthormons kommt es ja nur zu einem übermäßigen Aufbau, nicht aber zur Funktion und zum menstruellen Zerfall der Schleimhaut, da die hierzu erforderliche Luteohormonkomponente fehlt. Eine vorerst nicht erklärbare Ausnahme macht in dieser Beziehung nur der Fall von Arnold, Mathias und Koerner, die bei einer 63jährigen Frau mit tödlichem Rezidiv eines 20 Jahre vorher entfernten Granulosazelltumors eine echte Dezidua fanden. Wenn im übrigen Klasten durch den Nachweis von Fettablagerung im Tumor die Möglichkeit einer Weiterentwicklung der Geschwulstzellen von der Stufe der granulosa- zu luteinartigen Zellen gegeben sieht, ein Befund, mit dem er auch eine größere Anzahl funktionierender Drüenschläuche im an sich hyperplastischen Endometrium erklären möchte, so ist hier vor zu weitgehenden Schlußfolgerungen zu warnen. Denn die Verfettung der Zellen braucht keineswegs der Ausdruck von Hormonbildung zu sein, sondern kann mit mindestens ebenso viel Berechtigung als ein Zeichen der Rückbildung angesehen werden.

Erwähnt sei noch die Tatsache, daß im Schrifttum 5 Fälle echter Granulosazelltumoren vorliegen, die mit Hirnsutismus einhergingen (Klasten, Schiller). Man wird hier Klasten beipflichten müssen, wenn er die abnorme Behaarung nicht mit den Geschwülsten in Zusammenhang bringt, sondern sie als unabhängiges Symptom auffaßt, das an sich unter den verschiedensten Umständen bei endokrinen Störungen

auftreten kann. Wenn *Schiller* bei seinen drei Patientinnen gleichzeitig eine Amenorrhöe fand, so ist dieses auch nicht unbedingt als ein Zeichen der „Entweiblichung“ aufzufassen, da zahlreiche Beobachtungen darüber vorliegen, daß sich die unregelmäßigen Blutungen erst nach einer mehr oder minder lang andauernden Amenorrhöe eingestellt haben (*Habbe, Klasten, Tietze, v. Szathmary*). Theoretisch ist dieses durchaus verständlich. Denn das Tumorgewebe wird zunächst wohl nur die Tätigkeit auch des anderen Ovariums hemmen und erst nach einer gewissen Zeit durch Hormonausschüttung zur glandulären Hyperplasie und damit zu Blutungen führen. Bevor man ein abschließendes Urteil über einen etwaigen Zusammenhang zwischen Granulosazelltumoren und abnormer Behaarung abgeben kann, wird man erst eine größere Anzahl von Mitteilungen abwarten müssen. Aber das eine ist sicher, daß man abnorme Behaarung und Vermännlichung nicht identifizieren darf, wie dieses von *Schiller* und auch von *Bergstrand*, auf dessen Arbeiten aus neuester Zeit weiter unten einzugehen sein wird, getan haben.

Prinzipiell wird man daran festhalten können, daß die Granulosazelltumoren hormonal wirksam sind und dabei ein weibliches Hormon produzieren. Das ausschließliche Vorkommen bei Frauen und die durch den Tumor bedingte Steigerung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale erklärt sich zwanglos aus dem bereits ziemlich weit vorgeschrittenen Differenzierungsgrad des Geschwulstkeimes zur weiblichen Seite hin.

Ausführlicher soll im folgenden von den sehr interessanten Ovarialtumoren die Rede sein, die *R. Meyer* unter der Bezeichnung *Arrhenoblastome* zusammengefaßt hat.

Betreffs des klinischen Bildes, das eingehend von *Wagner*, später auch von *Büttner, Sedlacek* u. a. behandelt worden ist, sei daran erinnert, daß diese Geschwülste bisher immer nur einseitig und fast ausschließlich im geschlechtsreifen Alter beobachtet wurden und als unmittelbare Ursache zweier nebeneinanderher laufender Symptomenkomplexe aufzufassen sind, nämlich von Zeichen der „Entweiblichung“ auf der einen und solchen der „Vermännlichung“ auf der anderen Seite. Zu den ersten gehört die regelmäßig anzutreffende Amenorrhöe, der anatomisch eine Atrophie des Uterus und des anderseitigen Ovars entsprechen kann, weiterhin ein Schwund der Brüste, eine Abnahme des Fettpolsters sowie ein Schütterwerden und Ausfallen der Kopfhaare, eventuell mit Ausbildung einer richtigen Stirnglatze. Als Vermännlichungszeichen zu werten sind das Auftreten einer abnormen Behaarung männlichen Charakters, eine penisartige Umwandlung der Clitoris, ebenso die Ausbildung einer zunächst rauhen, dann tiefen Stimme, oft vom Charakter des Baritons oder Basses. Gelegentlich ist die Stimmveränderung dabei mit einer Hypertrophie des Kehlkopfes vergesellschaftet. Weiterhin nimmt das Gesicht scharfe virile Züge an, die Muskulatur wird kräftiger und die Haltung männlich. Bezüglich des Geschlechtslebens der Geschwulsträgerinnen ist in vielen Veröffentlichungen nichts erwähnt. Überwiegend scheint das normale weibliche Empfinden erhalten geblieben oder gar etwas gesteigert zu sein. Als Ausnahme sah nur *Neumann* bei seiner Kranken eine Abneigung gegen den Ehemann und *Cosasesco* während des Bestehens der Geschwulst eine perverse Geschlechtsneigung mit sodomitischer Betätigung.

Daß die beiden geschilderten Symptomenkomplexe wirklich ursächlich mit den Ovarialtumoren zusammenhängen, geht eindeutig daraus hervor, daß nach der Operation die Frauen refinisiert werden und auch Schwangerschaften sich wieder einstellen können, wie etwa die Beobachtungen von *Straßmann, Orrù, H. O. Neumann* und *Sedlacek* zeigen, während es bei Rezidiven erneut zur Vermännlichung kommt (Fälle *Kleinhaus* und *Taylor-Krock-Wolferman*).

Vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus kennt man heute mindestens schon zwei Arten virilisierender Ovarialtumoren, die im mikroskopischen Bild wohl zu trennen sind und wahrscheinlich auch genetisch nichts miteinander zu tun haben. Die erste Form kann man kurz als den *großzelligen*, die zweite als den *tubulären Typus* bezeichnen. Eine scharfe Trennung dieser beiden Geschwulstarten wird unter allen Umständen durchgeführt werden müssen, da trotz vielfacher Bemühungen bisher keine verbindenden Übergänge zwischen ihnen aufgefunden werden konnten.

I. Vermännlichungstumoren vom großzelligen Typus.

Unter diese Rubrik fallen die Mitteilungen von *Tuffier*, *Bovin*, *Schultze-Bingel*, *Sellheim*, *Cosasesco* und *Esau-Büttner*.

Klinisch führten diese Geschwülste regelmäßig zu einer sehr ausgeprägten Beeinflussung der sekundären Geschlechtsmerkmale, während *Bingel* bei seiner Patientin gleichzeitig eine Polycythämie und Schilddrüenschwellung fand. Aus der dreimal angetroffenen Vergesellschaftung mit Uterusmyomen (*Bingel*, *Sellheim*, *Büttner*) wird man wohl keine allgemeinen Schlüsse ziehen können. Formalgenetisch sind die Vermännlichungstumoren vom großzelligen Typus noch keineswegs geklärt. Teils wurden sie als „Luteome“, teils als Hypernephrome gedeutet, ohne daß für die eine oder andere Annahme sichere Beweise erbracht werden konnten. Die endgültige Entscheidung wird auch hier wiederum von dem Bekanntwerden einer größeren Anzahl klinisch und anatomisch genauestens untersuchter Fälle abhängen. Daß an sich Geschwülste der Nebennierenrinde nicht nur bei Knaben eine isosexuelle Frühreife, sondern auch bei Frauen eine Geschlechtsumwandlung (Interrenalismus, s. *Mathias* u. a.) hervorrufen können, darf in diesem Zusammenhang als bekannt vorausgesetzt werden. Gleichfalls nur kurz gestreift werden soll die Tatsache, daß Hypernephrome im Eierstock nicht ausschließlich als metastatische, sondern auch als primäre Gewächse vorkommen können und sich im letzten Fall dann von versprengten Nebennierenkeimen ableiten würden, die *R. Meyer* im Ovarium nachweisen konnte.

II. Vermännlichungstumoren vom tubulären Typus und seine Abarten.

Wesentlich häufiger und darum praktisch wichtiger ist die tubuläre Form der virilisierenden Ovarialtumoren, das eigentliche Arrhenoblastom im Sinne *R. Meyers*. Auf ausführliche Literaturangaben sei hier verzichtet und diesbezüglich auf *Büttner* und *Sedlaczek* verwiesen.

Der Grundtypus des tubulären Arrhenoblastoms stellt das *Adenoma testiculare ovarii* dar, eine sehr seltene, von *Pick* entdeckte Geschwulst, die dem tubulären Adenom des Hodens täuschend gleicht. Noch erhöht werden kann die Ähnlichkeit mit Hodengewebe durch den Befund fett-

gespeicherter Zwischenzellen, die in großer Menge von *Blair-Bell*, *Pick*, *H. O. Neumann* und *Berner* im Tumorgewebe aufgefunden worden sind. Neben diesen durchaus gutartigen Formen kennt *R. Meyer* vier Fälle carcinomatös umgewandelter (neben zwei oder drei eigenen die Beobachtung von *H. O. Neumann*). Er stellt sie den tubulären Adenomen des Eierstockes deswegen zur Seite, weil sie einerseits in ihrer Zusammensetzung vom Bilde der gewöhnlichen Ovarialkrebse abweichen, andererseits aber gemeinsame Züge mit den *Pickschen* Tumoren aufweisen.

Auf der anderen Seite steht die *atypisch-solide Form* des Arrhenoblastoms, die in histologischer Hinsicht nichts mit dem testikulären Adenom gemein zu haben scheint. Vielmehr liegt ihr ein indifferentes Blastem von oft sarkomartigem Aussehen zugrunde, das sich in mehr oder minder weitgehendem Maßstabe zur epithelialen Seite hin ausdifferenzieren vermag. Drüsenschläuche selbst treten quantitativ stark zurück. In der Regel sind die atypischen Arrhenoblastome stark rückschrittlich verändert, von Nekrosen, Blutungen und Cysten durchsetzt, so daß ihre Erkennung auf Schwierigkeiten stoßen kann. Andererseits ist es aber charakteristisch, daß gerade durch diese regressiven Prozesse so eigenartige Bilder entstehen, daß dieselben unterstützend zur Diagnose herangezogen werden können. Die Frage danach, ob das indifferente „sarkomatöse“ Blastem mesodermaler oder epithelialer Natur ist, erscheint müßig. Man kann sich eben auf Grund des histologischen Bildes mit Sicherheit weder für das eine noch für das andere entscheiden und fährt wohl am besten, wenn man vorerst nur von einem indifferenten Blastom spricht. Diese Frage kommt außerdem auch deswegen nicht maßgeblich in Betracht, weil nach *Fischel* das gesamte Ovarialgewebe aus einem gemeinsamen indifferenten Blastom entsteht (*Schiller*). Zusammengeführt werden diese beiden einander zunächst völlig fremden Geschwulstarten durch die Fälle der sog. *Mittelklasse R. Meyers*, in denen man — im gegenseitigen Mengenverhältnis bei den einzelnen Fällen wechselnd —, sowohl indifferente solide als auch drüsige Partien trifft. In ihrem Gesamtaufbau sind auch diese Tumoren derart kennzeichnend, daß *R. Meyer* bei vier von ihnen ohne Kenntnis der Krankheitssymptome, rein auf Grund der histologischen Struktur, eine Beeinflussung des Geschlechtscharakters vorauszusagen vermochte.

Vom klinischen Standpunkt aus ist es eine gegebene Tatsache, daß die tubulären Arrhenoblastome um so geringer und seltener virilisierend wirken, je ausgereifter und hodenähnlicher sie werden, um so regelmäßiger und intensiver aber, je indifferenter und wilder sie gebaut sind. Unter den 10 bisher bekannt gewordenen testikulären Adenomen veranlaßten nur 4 eine deutliche Vermännlichung (*Blair-Bell*, *H. O. Neumann*, *Berner*, *Phelan*). Eine Sonderstellung nehmen die Vertreter der Mittelklasse ein. Sie führen zwar ziemlich regelmäßig zur Entweiblichung, insbesondere zur Amenorrhöe, gleichzeitig aber nur zur Ausbildung des

einen oder anderen Vermännlichungssymptoms, am häufigsten zur Entstehung einer tiefen Stimme, seltener zur Virilisierung der Gesichtszüge oder zur abnormen Behaarung. Zwar sind diese Symptome geringfügig und man wird auch nicht vergessen dürfen, daß die Zeichen der Entweiblichung in der gleichen Weise bei allen möglichen zur Kachexie führenden Prozessen oder bei ovarieller Disfunktion auftreten können. Aber gerade wegen ihrer Geringfügigkeit wird man sie — im Gegensatz zu *Mestiz* — für bedeutungsvoll halten müssen. Denn einerseits darf man sie nicht übersehen, andererseits sollte man durch die Geringfügigkeit veranlaßt werden, weitere, eventuell nur schwach ausgeprägte und bei den früheren Fällen der Mittelklasse übersehene Vermännlichungssymptome aufzufinden.

Über die formale Genese konnte bisher noch keine völlige Einigung erzielt werden.

Pick setzt das Adenoma testiculare ovarii in Parallele zu den im Hoden männlicher Scheinzwitter vorkommenden Adenomen. Da für ihn die Entstehung dieser Adenome aus Samenkanälchen feststeht, so schließt er, daß auch die tubulären Adenome des Eierstockes immer aus einem echten Ovariotestis hervorgingen. In etwas zurückhaltender Weise folgt ihm *H. O. Neumann* und glaubt sich hierzu durch den Nachweis der *Leydigschen* Zellen in den Geschwülsten berechtigt. *R. Meyer* bezweifelt an sich nicht die theoretische Möglichkeit dieser Entstehungsart, macht aber darauf aufmerksam, daß man bei Ovariotestis bisher stets die Zeichen der angeborenen Intersexualität fände, die bei Arrhenoblastomträgerinnen bisher vermißt werden. Die Ableitung der tubulären Adenome aus einem Ovariotestis kann er erst dann für einigermaßen gesichert ansehen, wenn man in den Geschwülsten neben adenomatösen Bestandteilen noch unveränderte Hodenkanälchen trafe, hält aber selbst auch dann — unabhängig von der Frage der Vermännlichung — die Kombination eines Eierstockhodens mit einem tubulären Adenom für möglich. Ebenso vermag er *Neumann* nicht völlig beizupflichten und erinnert daran, daß von *Berger* und *Kohn* im Hilus ovarii große Zellen nachgewiesen seien, die diese Autoren von morphologischen Gesichtspunkten aus den *Leydigschen* Zwischenzellen gleichsetzten, Elemente, die *Neumann* allerdings eher für Paraganglien halten möchte.

Betreffs der formalen Genese erscheint *R. Meyer* die Tatsache wichtig, daß verschiedene der bisher beobachteten tubulären Adenome im Rete ovarii gelegen haben (*Blair-Bell*, *Popoff*, *H. O. Neumann* u. a.). Er glaubt, daß alle tubulären Arrhenoblastome, deren drei Erscheinungsformen er ja nur für verschiedene Reifegrade ein und derselben Geschwulstart mit Übergängen hält, aus undifferenzierten Keimzellen hervorgehen, die während der Entwicklungsperiode unter Beibehaltung ihrer germinalen Potenzen nicht aufgebraucht worden seien. Er weist darauf hin, daß in jeder embryonalen Geschlechtsdrüse, die sich eierstockwärts entwickelt, für gewisse Zeit ein indifferentes Blastem liegen bleibt, das unter normalen Umständen später das Rete bilden soll. Im Rete ovarii mit den Markschläuchen sieht er ein Homologes zum Rete testis mit den tubuli efferentes, nur mit dem Unterschiede, daß die Epithelstränge des Rete testis aufgebraucht würden, im Ovarium aber als überflüssig liegen blieben. Er sieht es weiterhin als gesichert an, daß der zukünftige Geschlechtscharakter des Embryos nicht von Anfang an bestimmt ist, sondern von determinierenden Faktoren in den Genen abhängt. Ursprünglich sei jede fetale Geschlechtsdrüse in der Lage, sich sowohl nach der männlichen wie weiblichen Seite hin zu entwickeln. Gerade das Rete ovarii mit seinen Markschläuchen, die

keinen funktionellen Einfluß auf die weibliche Keimdrüse ausüben, ist ihm ein Beweis für die bisexuelle Anlage. Er schließt weiterhin, daß, wenn ein Teil des erwähnten Blastoms in indifferentem Zustande liegen bliebe und später aus unbekannten Gründen anfangs zu wuchern, sich im Rete ovarii eine Geschwulst aus *männlich gerichtetem* Keimepithel entwickeln könne. Gerade die letzte Überlegung war für ihn auch maßgebend bei der Wahl des Namens Arrhenoblastom. Denn diese Bezeichnung soll zum Ausdruck bringen, daß den Tumoren, einerlei ob sie im klinischen Sinne zur Vermännlichung führen oder nicht, immer ein männlich gerichtetes Gewebe zugrunde läge. Einen anatomischen Beweis für die Richtigkeit seiner Vorstellung sieht er in dem Nachweis von kleinen tubulären Geschwülstchen im Rete und der Auffindung von samenkanälchenartigen Epithelschläuchen im Hilus ovarii mancher Tiere, vor allem der Kühe, die von dort aus bis in die Rinde einwuchern können. Im Zusammenhang mit dieser seiner Vorstellung überlegt *R. Meyer* weiterhin, ob nicht auch die Adenome des Hodens (Fälle *Gerbis* und *Unger*) aus dem Rete testis hervorgehen könnten, zumal auch dieses über Zwischenzellen verfüge. Man würde dann den Ursprung der tubulären Adenome sowohl des Hodens wie des Ovariums in indifferenten Zellen sehen können, die unaufgebraucht liegen geblieben und im späteren Leben in Wucherung geraten seien.

Das Zustandekommen der rudimentären Geschlechtsumkehr erklärt *R. Meyer* durch Produktion von männlichem Geschlechtshormon seitens der Geschwulstzellen und zwar glaubt er, daß die Stärke der Hormonausschüttung in umgekehrt proportionalem Verhältnis zum Reifegrade der Geschwulstelemente, stehe. Einwände derart, daß erfahrungsgemäß nur ausdifferenzierte Gewebe zur stärkeren Inkretion fähig seien (*Rössle*), widerlegt er mit der Angabe, daß ausgesprochene Hoden bei weiblichen Zwittern keine Virilisierung hervorzubringen brauchten, auch dann nicht, wenn sie in Wucherung übergegangen seien. Das kann seiner Meinung nach nur bedeuten, daß die drüsigen Bestandteile funktionell unterwertig sind und somit weder die Samenkanälchen noch die Zwischenzellen vermännlichend wirkten.

Eine andere Anschauung vertritt *Halban*. Er kam 1925 auf Grund einer Literaturzusammenstellung von 11 Vermännlichungstumoren des Eierstockes, deren mannigfache histologische Bilder er damals noch nicht unter einen Hut zu bringen vermochte, zur Überzeugung, daß prinzipiell jeder Ovarialtumor, gleich welcher Art, durch quantitativen Einfluß auf hermaphroditisch veranlagte Frauen vermännlichend wirken könne. Er glaubt, daß im Augenblick der Befruchtung sowohl die primären wie die sekundären Geschlechtsmerkmale endgültig fixiert seien und daß sich im Laufe der weiteren Entwicklung nur das ausbilde, was bereits in der Anlage vorhanden gewesen sei, und zwar unabhängig von der Art der Keimdrüsen. Den Geschlechtsdrüsen selbst billigt *Halban* nur eine „protektive“ Wirkung auf die volle Entwicklung der Geschlechtsmerkmale zu, wobei er die Inkrete des Hodens und des Ovars in dieser Richtung für gleichwertig, zum mindesten aber für einander sehr nahestehend hält. Ähnlich wie die Keimdrüsen unter normalen Umständen einen protektiven Einfluß ausübten, so solle den Eierstocksgeschwülsten ein „hyperprotektiver“ Einfluß auf latent herm-

aphroditisch veranlagte Frauen zukommen und damit eine bis dahin verborgen gebliebene Intersexualität manifest werden. *Halban* glaubt also, daß die vermännlichende Funktion der Tumoren keine wirkliche aktive, sondern nur eine auslösende ist. — So bestechend seine Hypothese auf den ersten Blick sein mag, so wird sie heute doch als überwunden gelten müssen. Denn einerseits haben die Untersuchungen der letzten Jahre doch einwandfrei ergeben, daß nicht jede beliebige Ovarialgeschwulst virilisieren kann, sondern nur die heute bereits recht scharf umrissene Klasse der Arrhenoblastome. Andererseits würde man, wenn *Halbans* Vorstellung richtig wäre, mit *R. Meyer* und *Büttner* folgerichtig verlangen müssen, daß man einmal ein histologisch einwandfreies Arrhenoblastom fände, das nicht zur Vermännlichung, sondern im Gegenteil zur Steigerung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale geführt hätte. Ein solches ist aber bisher noch niemals beobachtet worden. Vor allem kann die *Meyersche* Anschauung aber das Plus für sich in Anspruch nehmen, daß sie nicht mit der These der doppelgeschlechtlichen Potenz aller Individuen in Konflikt gerät, die nach dem heutigen Stande der Biologie als gesichert angesehen werden muß. —

Eine ausdrückliche Gegenüberstellung der beiden Hauptarten virilisierender Eierstocksgeschwülste erschien vor allem deswegen noch einmal wichtig, weil in letzter Zeit von *Bergstrand* ein allerdings nicht überzeugender Angriff auf den Arrhenoblastombegriff *R. Meyers* unternommen worden ist.

In einer theoretischen Betrachtung der Vermännlichungstumoren vom großzelligen Typus und unter Anführung von 6 als „Granulosazelltumoren mit Hirsutismus“ gedeuteten Fällen kommt er zur Ansicht, daß die Vermännlichungsgeschwülste des Eierstocks aus weiblichem, Sexualhormon produzierendem Zellmaterial, nämlich aus „Ovarialgewebe verschiedenen Entwicklungsstadiums“, aufgebaut seien. Merkwürdigerweise berücksichtigt *Bergstrand* aber keineswegs die tubuläre Form des Arrhenoblastoms und ihre Abarten. Vielmehr versucht er seine Anschauung nur durch Nebeneinanderstellung von Abbildungen aus *Cosasescos* Fall und blühenden Corpora lutea zu erhärten, was ihm freilich nach *R. Meyer*, der selbst 4 Fälle vom großzelligen Typus, darunter auch den *Cosasescos*, zu sehen Gelegenheit hatte, keineswegs gelungen ist. Andererseits erblickt er eine Stütze für seine Vorstellung in den Untersuchungen von *Steinach* und *Kuhn*, die im Corpus luteum männliches Geschlechtshormon nachweisen konnten und in den Befunden von *Lipschütz*, der bei kastrierten Meerschweinchen durch Gelbkörpereinpflanzung ein Wiederauftreten der männlichen Geschlechtsmerkmale beobachtete. Aber hier könnte man *Bergstrand* entgegen, daß Luteohormongaben bei kastrierten Frauen selbst in hohen Dosen niemals eine Vermännlichung bewirkt haben, sondern immer nur eine Wiederverweiblichung durch Rückkehr der echten Menstruation.

Was nun die 6 Fälle von Granulosazelltumoren mit Hirsutismus betrifft, so wäre hier zunächst einmal festzustellen, daß das klinische Bild, das bei der Beschreibung hormonal wirksamer Eierstocksgeschwülste weitestgehend angegeben werden sollte, nur in der ersten der 4 eigenen Beobachtungen hinreichend mitgeteilt worden ist. Leider ist auch die von *Bergstrand* angekündigte Veröffentlichung der klinischen Vorgänge durch *Rydberg* nicht erfolgt. Zum anderen ist es nicht angängig, daß *Bergstrand* den Ausdruck Hirsutismus stellenweise gleichbedeutend mit Vermännlichung gebraucht, da man unter Hirsutismus nur ein Symptom, unter Vermännlichung aber ein Syndrom zu verstehen hat.

Bei seinem ersten Fall, dem eine eigene Arbeit in Gemeinschaft mit *Josefsson* und *Fagerström* gewidmet wurde, liegt zweifellos eine weitgehende Virilisierung vor. Dem mikroskopischen Aufbau nach wurde die Geschwulst als Granulosazelltumor angesprochen, eine Deutung, die nach einigen Abbildungen *Bergstrands* keineswegs unmöglich ist. Nicht aber kann ihm beigestimmt werden, wenn er als Hauptbeweispunkt angibt, daß sich die Geschwulstkomplexe an verschiedenen Stellen in Corpora atretica umwandelten. Denn die abgebildeten atresierenden Follikel scheinen nicht mit dem Tumor zusammenzuhängen, sondern dem erhalten gebliebenen Ovarialgewebe anzugehören. Der zweite Fall betrifft keine eigene Beobachtung, sondern die von *Berner* 1930 auf den Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft als Adenoma tubulare testiculare ovarii vorgezeigte Geschwulst, die auch von *Pick* als solche anerkannt worden ist. Überraschenderweise kommt *Bergstrand* bei einer Durchsicht der *Bernerschen* Präparate zum Ergebnis, daß auch hier ein Granulosazelltumor vorläge und begründet seine Ansicht mit einer Abbildung aus *Berners* Geschwulst, die weitgehend an Stellen aus seinem ersten Falle erinnern solle. Wenn auch eine solche Ähnlichkeit vorhanden ist, so kann man sich doch des Eindrucks nicht erwehren, daß aus *Berners* Tumor nur ein mikroskopisch kleiner Bezirk ausgewählt wurde und der Gesamtaufbau, der ohne jeden Zweifel für ein testiculäres Adenom spricht, außer Acht gelassen worden ist. Zu einem gleichen Ergebnis kommt er weiterhin bei einer Nachuntersuchung des *Strassmannschen* Falles (*R. Meyer*, Mittelklasse V) und deutet in Anlehnung an diesen seine zweite eigene Beobachtung gleichfalls als Granulosazellgeschwulst. Aber auch hier konnte gleichfalls ein überzeugender Beweis nicht erbracht werden. Der *Strassmannsche* Tumor wurde von *R. Meyer* ohne Vorwissen der klinischen Daten rein auf Grund des histologischen Baues als Arrhenoblastom erkannt und als ein solches auch von späteren Bearbeitern der Vermännlichungsgeschwülste gewürdigt, so daß, wenn eine Ähnlichkeit mit dem Fall von *Strassmann* vorhanden ist, eher *Bergstrands* Tumor als Arrhenoblastom angesehen werden müßte. Bei den beiden letzten „Granulosazellgeschwülsten mit Hirsutismus“ handelt es sich zweifellos um Disgerminome. Hierfür spricht in gewissem Sinne

schon die Tatsache, daß die jugendlichen Patientinnen mit 17 und 22 Jahren bisher nie menstruiert gewesen sind (Genitalhypoplasie?), zum anderen aber die gebrachten Mikrophotogramme, die vornehmlich im Fall 6 ein ungewöhnlich charakteristisches Disgerminom erkennen lassen. Als Stütze, daß es sich bei der Geschwulst des 17jährigen Mädchens wirklich um einen Granulosazelltumor handle, führt *Bergstrand* den Nachweis einer Eizelle an, die sich aus dem Geschwulstgewebe herausdifferenziert haben sollte. Daß das als Ei angesprochene Gebilde wirklich ein solches darstellt, ist schon deswegen unwahrscheinlich, weil ihm ein Kern fehlt; auch sonst ist die Ähnlichkeit recht äußerlich. Die Neubildung von Eizellen beim Menschen wird im übrigen allgemein geleugnet, die Eizellbildung aus krankhaftem Gewebe erscheint ohnehin unmöglich.

Somit können wir *Bergstrand* in seiner Ansicht, die in wesentlich vorsichtigerer Form kürzlich auch von *Schüller* geäußert wurde, nicht folgen, daß die virilisierenden Ovarialgeschwülste in der Mehrzahl aus weiblichem Zellmaterial aufgebaut seien. Es muß allerdings zugegeben werden, daß *Bergstrands* Hypothese der *Halbanschen* gegenüber insofern schon einen Fortschritt bedeutet, als auch sie von der Annahme ausgeht, daß die Vermännlichungsgeschwülste durch Erzeugung von spezifischen männlich gerichteten Hormonen eine Umkehr der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale erzeugen, womit der wesentliche Punkt in *R. Meyers* Deutung der Arrhenoblastome gekennzeichnet ist.

Im Laufe der letzten Jahre sind in der ausländischen Literatur 6 weitere Fälle von Vermännlichungstumoren des Eierstocks beschrieben worden. Da dieselben im deutschen Schrifttum bisher noch nicht sonderlich berücksichtigt worden sind, mögen sie hier kurz angeführt werden.

1. *Orrù* (1931). 40jährige Frau. Früher normal menstruiert gewesen; keine Geburten oder Aborte. Seit 16 Monaten Zunahme des Leibesumfanges und seit 8 Monaten Amenorrhöe, nachdem die Menses schon vorher spärlicher geworden waren. Unter fortschreitender Abmagerung und Kachexie kam es weiterhin zur abnormen Behaarung männlichen Charakters am Stamm, im Gesicht und an den Extremitäten sowie zur Ausbildung einer Baritonstimme mit Vorspringen des Kehlkopfes nach Art eines Adamsapfels. Die Haut bekam eine diffuse Braunfärbung, während sich im Gesicht eine Komedonenacne einstellte. Depressive Stimmung. Bei der Krankenhausaufnahme Punktion von 2 Liter Ascites; 8 Tage später Exitus an Pneumonie und Herzschwäche. Bei der Obduktion fand sich ein 7500 g schwerer, teils solider, teils cystischer linksseitiger Ovarialtumor mit ausgedehnten Adhäsionen an den Baueingeweiden. Uterus annähernd normal groß und derb, das rechte Ovarium klein und von fibröser Beschaffenheit. Histologisch zeigten die cystischen Abschnitte der Geschwulst Pseudomucincystomstruktur, die soliden das Bild des Arrhenoblastoms der Mittelklasse. Die übrigen inkretorischen Organe waren unverändert. Die Braunfärbung der Haut wird mit einer gleichzeitig bestehenden funktionellen Störung der Nebennierenrinde erklärt.

2. *Eerland* (1933). 35jährige Javanerin, Mutter zweier Kinder; im letzten Jahre bei Zunahme des Leibesumfanges nicht mehr menstruiert gewesen. — Große kräftig gebaute Frau mit leichter sekundärer Anämie. Bartbildung. Männliche Scham-

behaarung bis zum Nabel. Tiefe männliche Stimme, virile Gesichtszüge. Forsche männliche Haltung. Deutliche Vergrößerung der Klitoris. Brüste schlaff, gerunzelt. Bei der Operation fand sich ein kindskopfgroßer vorwiegend cystischer Tumor des rechten Ovariums mit geringem Ascites. Linker Eierstock und Gebärmutter o. B. keine Metastasen. Histologisch erwies sich der Tumor als Arrhenoblastom der atypischen Klasse. 5 Wochen post operatum traten die Menses wieder auf. Nach 1 Jahr noch immer regelmäßige Monatsblutungen; der Hirsutismus war verschwunden, die Stimme hoch und klar geworden, die Brüste straff und voll.

3. *Spielmann* (1933). 26jährige verheiratete Frau, die bis zum 21. Lebensjahr regelmäßig menstruiert gewesen war. Seitdem Amenorrhöe. Ausgedehnter Haarwuchs im Gesicht und am Körper. Kleine schlaffe Brüste. Stimme tief. Klitoris 4 cm lang. Zunächst fand sich keine Ovarialgeschwulst. Wiedereinlieferung 3 Jahre

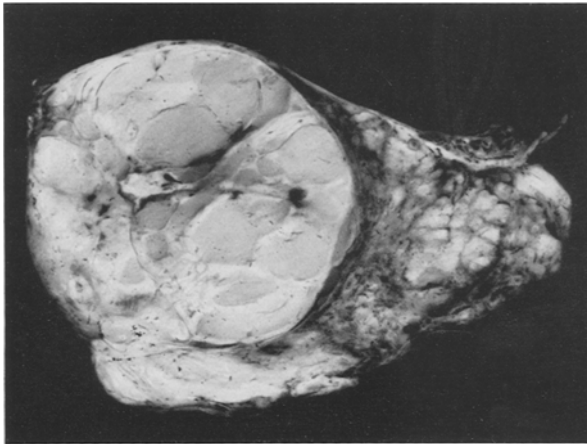


Abb. 1. Makroskopisches Bild der Geschwulst vom Fall 1.

später unter den Anzeichen einer Apoplexie, baldiger Exitus. Bei der Leichenöffnung fand sich eine Nephrocirrhose mit Herzhypertrophie und eine Blutung an der Basis cerebri, außerdem eine rechtsseitige Eierstocksgeschwulst, die histologisch als Arrhenoblastom der Mittelklasse angesprochen werden muß.

4. *Novak und Long* (1933). Diese Mitteilung ist nicht ganz sicher zu werten, da sie nur an Hand eines kurzen Krankenblattes aus dem Jahr 1898 erfolgt ist. Der Vollständigkeit halber soll aber auch sie erwähnt werden.

20jährige Frau, seit 2 Jahren Amenorrhoe, die einmal von einer spärlichen Blutung unterbrochen gewesen ist. Stimme sehr rau und tief. Klitoris vergrößert. Exstirpation einer Eierstocksgeschwulst, die zunächst als Adenocarcinom, bei einer Nachuntersuchung aber als Arrhenoblastom mit sarcomatösen Partien und schlauchförmiger Anordnung der Epithelzellen gedeutet wurde.

5. *Taylor-Krock-Wolferman* (1933). 17jähriges Mädchen. Mit 13 Jahren erste Menses. Seit dem 14. Lebensjahr plötzlich Amenorrhöe. Mit 16 Jahren starker Haarwuchs im Gesicht und am Körper. Gleichzeitig wurde die Stimme rau und tief. Bei der Krankenhausaufnahme fand sich neben einer linksseitigen exsudativen Pleuritis eine allgemeine Abmagerung, dünnes Kopfhaar und flache atrophische Brüste; weiterhin ausgedehnter Hirsutismus am Rumpf, im Gesicht und an den Extremitäten, eine Baritonstimme und eine auf das Dreifache vergrößerte Klitoris. Becken- und Schultergürtel zeigten männliche Gestaltung. Die Operation ergab

einen bis zum Schwertfortsatz reichenden cystischen intraligamentären Ovarialtumor mit 3000 cem Ascites. Wegen ausgedehnter Adhäsionen war eine völlige Geschwulstentfernung nicht möglich. Histologisch handelt es sich bei dem Tumor um die solide Form des Arrhenoblastoms mit sarkomatöser Wucherung des Stromas und Einlagerung *Leydig*scher Zellen. 5½ Wochen nach dem Eingriff traten die Menses wieder auf, ½ Jahr darauf war die Wiederverweiblichung vollkommen. 15 Monate später deckte eine erneute Operation zwei Geschwulstknoten im Netz auf, von denen der eine in eine größere Vene eingebrochen war und zu einer abundanten Blutung Veranlassung gegeben hatte. Dem mikroskopischen Bild nach entsprach der eine Knoten einem Spindelzellsarkom, der andere einem Teratoblastom. Da es außerdem wieder zur Vermännlichung gekommen war, wurden die Netztumoren für Rezidive gehalten. ½ Jahr danach entwickelte sich erneut ein großer Tumor, der wegen profuser Blutung nicht angegangen werden konnte und den baldigen Tod zur Folge hatte. Keine Sektion.

Sehr bemerkenswert erscheint uns vor allem der letzte Fall. Die bei der ersten Krankenhausaufnahme gefundenen Vermännlichungssymptome konnten mit Sicherheit auf ein Arrhenoblastom zurückgeführt werden. Dank dem Entgegenkommen von Herrn Dr. *Krock* hatten wir Gelegenheit sowohl den Primärtumor als auch die Netzknoten mikroskopisch zu untersuchen. Wenn die Geschwülste im Omentum als Rezidive angesprochen worden sind, so ist dieses vom klinischen Standpunkt aus verständlich, da bei dem ersten Eingriff keine völlige Geschwulstentfernung gelang und nach vorübergehendem Verschwinden sich auch die Vermännlichung wieder einstellte. Gegen die Annahme des Rezidivs spricht aber der mikroskopische Bau der Knoten, die mit Recht als Spindelzellsarkom, bzw. als Teratom angesprochen worden sind, ohne daß sich eine Ähnlichkeit mit der Primärgeschwulst hätte nachweisen lassen. Man wird es sich hier sehr wohl zu überlegen haben, ob nicht die Netzknoten unabhängig von einem Rezidiv des Arrhenoblastoms aufgetreten sind, da Spindelzellsarkome und Teratome bisher nie zur Virilisierung geführt haben. Eine sichere Entscheidung wird nicht mehr möglich sein, da keine Sektion vorgenommen worden ist. Interessant ist der *Krock*sche Fall weiterhin, weil hier ein Arrhenoblastom vor dem Abschluß der Wachstumsperiode auftrat und somit das Knochengerüst, wie oben erwähnt, männliche Gestaltung annehmen konnte, was nach dem Schluß der Epiphysenlinien nicht mehr möglich ist.

6. *Phelan* (1934). Es handelt sich um eine 20jährige Frau, die bisher nie menstruiert gewesen ist und seit 2 Jahren steril verheiratet war. Libido und Orgasmus fehlten. — Ausgedehnte Behaarung am Körper und im Gesicht, Stimme rau und männlich, die Gesichtszüge ausgesprochen viril. Die Brüste waren flach, atrophisch und seit dem 15. Lebensjahr unverändert geblieben. Labia vulvae und Portio sehr klein, der Uterus nicht zu fühlen, für eine haardünne Sonde aber auf 2½ cm zugänglich. Klitoris hypertrophisch, 2½ cm lang und 0,5 cm dick. Bei der Operation fand sich neben einer hochgradigen Verkümmernng des Uterus und des rechten Eierstockes ein linksseitiger Ovarialtumor, der sich bei der histologischen Untersuchung als typisches testikuläres Adenom erwies. 2 Monate nach der Geschwulstentfernung traten die Menses zum ersten Mal im Leben auf. 4 Monate später kam es zur Schwangerschaft mit bald folgender Frühgeburt, 2¼ Jahr darauf

zur Geburt eines ausgetragenen Kindes. Von den Krankheitszeichen war als einziges die Hypertrophie der Klitoris unverändert bestehen geblieben.

In der Aussprache zu *Phelans* Fall berichtet *J. R. Goodall* über 4 Arrhenoblastome eigener Beobachtung, die alle der atypischen Form zuzurechnen seien. Eines von diesen habe keine Virilisierung veranlaßt, während *R. Meyer* behauptet habe, daß sämtliche atypischen Arrhenoblastome zur Vermännlichung führten, die testikulären Adenome — wie die Geschwulst *Phelans* — aber niemals. Eine solche Behauptung ist

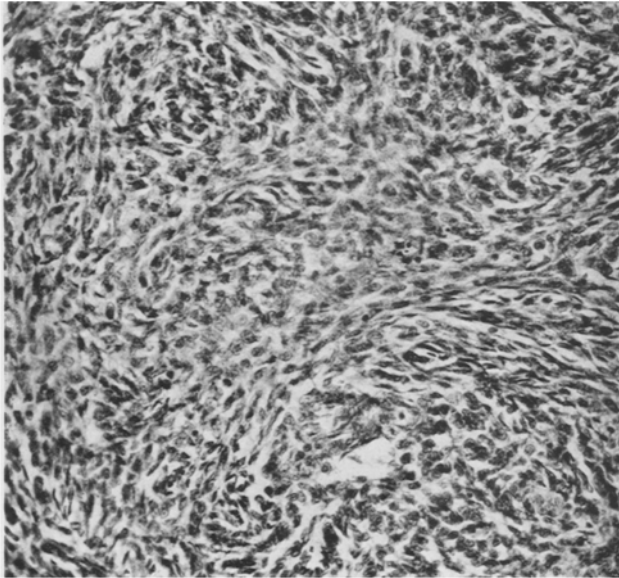


Abb. 2. Fall 1. Indifferentes „sarkomatöses“ Blastem.

von *R. Meyer* nicht aufgestellt worden. Der Äußerung *Goodalls* liegt wohl ein Mißverständnis zugrunde.

Kurz vor dem Abschluß vorliegender Arbeit erschienen im deutschen Schrifttum noch 2 Mitteilungen über Vermännlichungstumoren des Ovars. Die eine stammt von *v. Szathmary*:

25jährige Frau. Menarche mit 13 Jahren. Menses früher immer regelmäßig gewesen. Seit $1\frac{1}{2}$ Jahren Amenorrhöe, gleichzeitig bei starker Vermehrung des Leibesumfanges Gewichtsabnahme um 25 kg.

Befund. Männlicher Gesichtsausdruck. Kehlkopf springt stark vor, Stimme ungewöhnlich tief. Die Brüste sind geschrumpft und fettarm, die Areola behaart. Hirsutismus am ganzen Körper und im Gesicht. Klitoris stark hypertrophisch. Im Harn kein Androkinin, aber auch kein Follikulin. Im Blutbild eine leichte Monocytose und Eosinophilie. Trotz leichter Hyperthyreose keine Stoffwechselsteigerung.

Operation. 3 Querfingerbreit über den Nabel reichender stielgedrehter cystischer Tumor des rechten Eierstockes. 600 ccm Ascites. Uterus hypoplastisch. Keine Metastasen.

Verlauf. Genau 4 Wochen nach der Operation kehrten die Menses wieder, gleichzeitig verschwanden die Vermännlichungssymptome zunehmend. Gewichtserhöhung um 16 kg. Im Harn wieder Follikulin.

Dem histologischen Aufbau nach handelt es sich bei dem rechtsseitigen Ovarialtumor um ein Arrhenoblastom der atypischen Form. Als Besonderheit fanden sich neben großen interstitiellen Zellen vom *Leydigschen* Typus unabhängig vom Geschwulstgewebe merkwürdig gewundene Schläuche aus hohem schleimbildendem Zylinderepithel.

Neuestens berichtet endlich *H. O. Kleine* über 4 Fälle von Vermännlichungsgeschwülsten des Ovars. Allen vier gemeinsam ist die

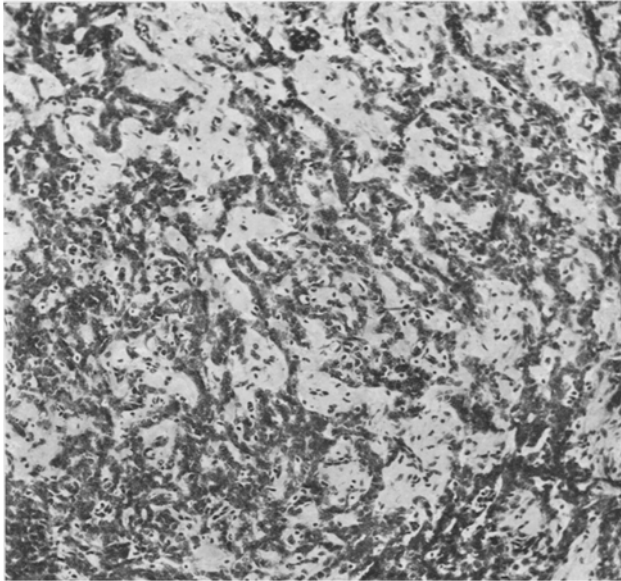


Abb. 3. Fall 1. Netz- und guirlandenartige Strukturen.

Tatsache, daß es sich um Frauen *jenseits* der Menopause handelt, die früher normal menstruiert gewesen waren und alle Geburten, zum Teil auch Aborte durchgemacht hatten. Als Krankheitszeichen stellte sich neben Abmagerung bei allen eine Baritonstimme ein. Bei zwei Frauen kam es weiterhin zur Virilisierung der Gesichtszüge, bei den beiden anderen zur Schnurrbart- bzw. männlichen Schambehaarung. Mikroskopisch erwiesen sich die operativ entfernten Geschwülste alle als Arrhenoblastome der Mittelklasse mit interstitiellen Zellen vom *Leydigschen* Typus. Zwei der Patientinnen starben kurz nach dem Eingriff (Hyperthyreose bzw. Peritonitis), bei den beiden anderen bildeten sich die „Vermännlichungszeichen“ nicht zurück. — Es ist dieses ja auch kaum zu erwarten gewesen, da das anderseitige Ovarium bereits vor Jahren seine Tätigkeit eingestellt hatte.

Eigene Beobachtungen.

Es folge jetzt die Beschreibung zweier neuer Fälle von Vermännlichungsgeschwülsten des Ovars, die mir von Herrn Professor *R. Meyer* zur Verfügung gestellt worden sind. Ihre Mitteilung erscheint nicht nur von dem Gesichtspunkt aus, die Zahl der bekannt gewordenen Arrhenoblastome zu erhöhen, wertvoll, sondern auch deswegen, weil sich im Anschluß an sie einige grundsätzliche Erörterungen anstellen lassen.

Fall 1. Die nachstehenden Daten über die von ihm operierte Frau teilte uns Herr Dr. *Knebel* vom Kreiskrankenhaus Wiedenau/Sieg mit, wofür ihm auch an dieser Stelle herzlichst gedankt sei.

Vorgeschichte und Befund. Aus der Familienanamnese der 28jährigen Frau wäre hervorzuheben, daß die Eltern und 9 Geschwister gesund sind. Nur eine verheiratete Schwester begab sich vor einigen Jahren wegen Infantilismus genitalis in ärztliche Behandlung. Besondere familiäre Konstitutionstypen lassen sich nicht nachweisen. Inzucht wird negiert.

Die Patientin selbst hat außer Masern keine Kinderkrankheiten durchgemacht. Die Menses setzten mit 16 Jahren ein, traten zeitweise etwas unregelmäßig auf, verliefen aber bei einer Dauer von 4 Tagen immer beschwerdefrei. Vor 3 Jahren einmal eine 4monatliche Amenorrhöe. 1928 Geburt eines kräftigen Knaben, bald danach ein Abort im 2.—3. Monat. Seit Februar 1932 *sistierten die Menses* als erstes Krankheitszeichen.

In demselben Jahr machte sich eine Veränderung der *Stimme* bemerkbar. Zunächst wurde sie heiser und rau, weswegen man anfangs an eine Erkältung dachte, später sehr tief und zeigte bei der Krankenhausaufnahme den Charakter eines *Basses*. Äußere Kehlkopfveränderungen sind nicht aufgefallen. Mit der Veränderung der Stimme bildete sich eine *abnorme Behaarung* aus. Diese begann um die Mamillen, erstreckte sich dann auf die ganze Brust, später auch an die Innenseite der Oberschenkel und auf den Leib. Weiterhin bekam die Patientin einen ausgesprochenen Backen- und Kinnbart, der sie zwang, sich regelmäßig zu rasieren. Am äußeren Genitale ließ sich eine deutliche *Vergrößerung* der Klitoris nachweisen. Dieselbe maß 3 cm und besaß ein regelrechtes Praeputium. Die *Mammae* waren in der letzten Zeit schlaffer geworden und hatten an Größe abgenommen. Die *Gesichtszüge* bekamen einen scharfen, etwas männlichen Ausdruck. Außerdem trat an der ganzen Haut eine *Acne vulgaris* auf. Psychische Störungen wurden nicht beobachtet. Ebenso hatte das weibliche Geschlechtsempfinden nicht gelitten; Libido und Orgasmus waren im Verlauf der Erkrankung unverändert geblieben. Bei den vorausgegangenen Schwangerschaften waren keine Zeichen der Virilisierung wie Behaarung, Stimmveränderung usw. aufgetreten.

Operation am 18. 7. 33. Linksseitiger kokosnußgroßer Ovarialtumor ohne Ascites und ohne Metastasen. Der rechte Eierstock erwies sich als geschrumpft, der Uterus bei sonst regelrechten Proportionen um $\frac{1}{3}$ verkleinert. Geschwulstentfernung. Ungestörte Wundheilung.

Verlauf. Nachuntersuchung am 2. 9. 33. $5\frac{1}{2}$ Wochen nach dem operativen Eingriff traten die Menses wieder auf und dauerten 4 Tage. Der Bartwuchs und die abnorme Behaarung war deutlich zurückgegangen. Die Brüste sind im Vergleich zu früher voller und runder geworden, die Stimme wesentlich höher und klar. Unverändert bestand die Hypertrophie der Klitoris, während sich die Acne zurückgebildet hatte.

Makroskopisches Bild der Geschwulst (Abb. 1). Die Maße des Tumors betragen 12:8:5 cm. Seine größte Ausdehnung hat er in Richtung des Ligamentansatzes.

Vom Ligament aus dringen eine Reihe dicht gelagerter Gefäße unter starker Verzweigung in die Kapsel und das Innere der Geschwulst ein. An der ligamentären Ansatzstelle ist der Tumor lateralwärts dünner und weniger hoch, während er nach der uterinen Seite hin wesentlich an Umfang gewinnt. Mesosalpinx und Tube sind frei. Das Ligamentum infundibulo-ovaricum geht auf den dünnen Pol der Geschwulst über. An der Oberfläche eine glatte bindegewebige Kapsel, die nach der Basis zu 2—3 mm stark ist und sich weiterhin auf $\frac{1}{2}$ mm Dicke verdünnt. Auf Durchschnitten ist der Tumor bunt gezeichnet, teils grauweißlich oder gelblichweiß, teils mehr schmutzig grau und von hämorrhagischen Bezirken durchsetzt, namentlich in den an das Ligament anstoßenden Teilen. Auf der Schnittfläche sind große solide markige Partien in Felder abgeteilt, die bei einem Durchmesser von 5 bis

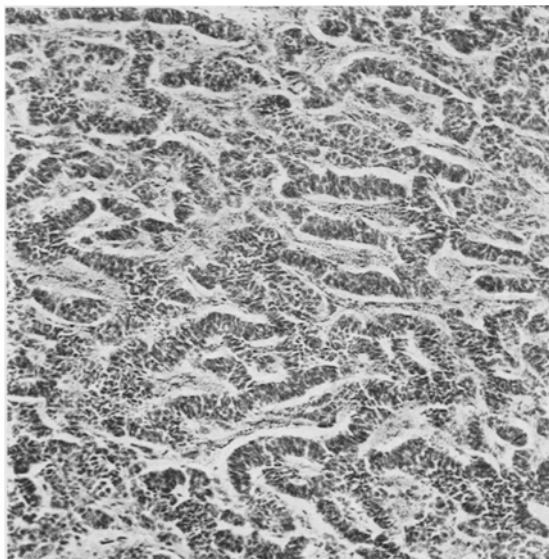


Abb. 4. Fall 1. Raupenähnliche und wellige Zellbänder.

15 mm scharf begrenzt und rundlich, teils auch größer und unregelmäßig geformt sind. Haufen solcher Läppchen werden durch gröbere Bindegewebszüge abgeteilt. Innerhalb der Läppchen finden sich kleine, mit einer dünnen kolloiden Masse erfüllte Höhlen. In einem großen Bezirk, der auf dem Einschnitt (Abb. 1 links) kreisförmig und scharf begrenzt ist und einen Durchmesser von fast 6 cm besitzt, überwiegen die kolloidgefüllten Hohlräume. Sie zeigen wechselnde Größe und unregelmäßige Form und messen dabei bis zu 2 cm. Umsäumt werden sie teils von bindegewebigen Septen, teils von demselben markigen Geschwulstgewebe wie in den soliden Abschnitten.

Histologischer Befund (Pr. 24211/33). Im mikroskopischen Bild zeigt die Geschwulst eine recht mannigfache Zusammensetzung. Man trifft die verschiedensten Gewebspartien nebeneinander, die auf den ersten Blick nichts miteinander zu tun zu haben scheinen. Erst beim Vergleich von vielen Stellen des Tumors machen sich fließende Übergänge zwischen den zunächst einander unähnlichen Strukturen bemerkbar.

Die bei der Betrachtung mit bloßem Auge leicht erkennbare Felderung wird auch mikroskopisch wiederholt. Unregelmäßig begrenzte, und in der Größe weitgehend wechselnde Zellhaufen werden durch größere und feinere Bindegewebszüge abgegrenzt. Das Stroma selbst ist ziemlich zellarm, aber reichlich von Gefäßen durchzogen, aus denen es nicht selten zu Blutungen und als deren Folge zur Bildung eisenbeladener Wanderzellen gekommen ist. Oft sind die Bindegewebsbündel auch durch Ödem auseinandergedrängt oder zu hyalinen Balken zusammengefloßen. Auf kleinzellige oder leukocytaire Infiltration trifft man besonders dort, wo das Stroma an rückschrittlich veränderte Bezirke anstößt (s. unten). Betrachtet man nun die Geschwulstzellhaufen selbst, so zeigen sie an vielen Stellen einen Aufbau, den die Abb. 2 wiedergibt. Dünne spindelige Zellen fügen sich zu gröberen und

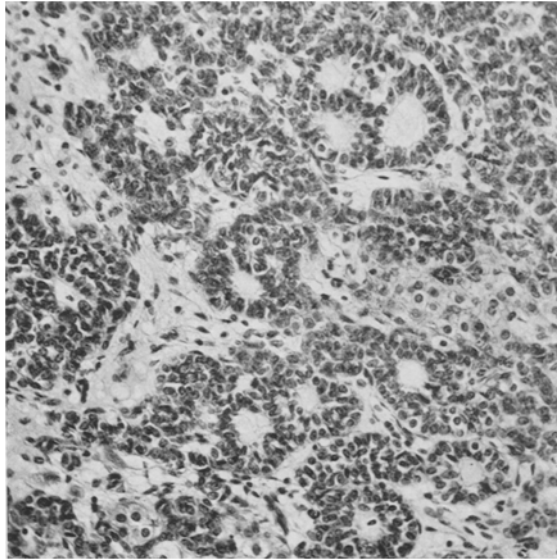


Abb. 5. Fall 1. Ausdifferenzierung des Geschwulstgewebes zu irregulären Tubuli.

feineren Bündeln, die sich wieder in den verschiedensten Richtungen des Raumes durchkreuzen können. Ihre Kerne sind entweder zylindrisch oder unregelmäßig gebuchtet, das Chromatingerüst ziemlich locker. Auch auf Kernteilungsfiguren trifft man gelegentlich. Zwischen den spindeligen Zellen kommt hier und da ein feines Fibrillenwerk zur Darstellung, wobei die Fasern aber nie mit den Zellen in Verbindung treten oder aus ihnen hervorgehen. Verfolgt man nun diese Zellkomplexe zur Peripherie hin, so erkennt man leicht, daß sie dort ihren Charakter ändern können. Sie nehmen eine mehr oder minder deutliche kubische Gestalt an, ohne sich durch Zellgrenzen voneinander abzuheben; ihre Kerne werden rund oder leicht oval und ziemlich pyknotisch. Ganz am Rande lösen sich diese zweifellos im epithelialen Verbande liegenden Züge gerne in zierliche Netze oder Guirlanden auf, und zwar besonders eindrucksvoll dort, wo sie in ödematös gequollenes Bindegewebe vordringen (Abb. 3).

In anderen Gebieten wieder trifft man Bilder, wie sie die Abb. 4 wiedergibt. Auch hier handelt es sich um eindeutig epitheliale Zellstränge, die sich zu eigentümlichen raupen- oder wellenartigen Bändern zusammenschließen. Die Zellen selbst besitzen ziemlich große schmale stiftartige Kerne, die entweder palisadenartig

neben- oder auch über und untereinander gestellt sind und dabei so dicht stehen, daß vom spärlich entwickelten Protoplasma kaum etwas nachweisbar ist. Besonders schön werden die welligen Strukturen dort sichtbar, wo die Zellzüge durch Ödem oder durch streifenförmige Blutungen auseinandergedrängt sind. Auch diese sehr charakteristischen Epithelkomplexe kann man vielerorts direkt aus dem oben erwähnten „sarkomartigen“ Gewebe hervorgehen sehen. In 2 von den 14 untersuchten Stücken fand man außerdem eine Differenzierung der Zellen zu kleinen Tubuli (Abb. 5). Verezelt oder zu 3—4 in Gruppen gelegen, sind sie von einem kubischen Epithel ausgekleidet und führen im Lumen teilweise homogene eosinophile Massen.

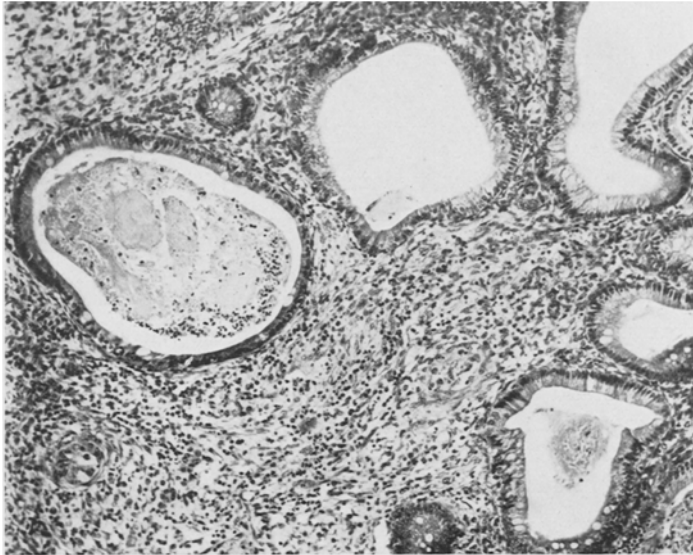


Abb. 6. Fall 1. Schleimepithelcysten, unabhängig vom Hauptteil des Tumors.

Von den sehr reichlich vertretenen Rückbildungsvorgängen sind die Stroma-Veränderungen schon erwähnt. Im übrigen trifft man auf ausgedehnte Verflüssigungsnekrosen, angefangen von nur mikroskopisch erkennbaren, mit kolloidem Inhalt ausgefüllten Hohlräumen bis zu den makroskopisch sichtbaren Cysten. Nicht nur auf dem Wege der Verflüssigung aber ist es zum Gewebsuntergang gekommen, sondern auch durch Koagulation. In solchen Gebieten sieht man im krümelig geronnenen Protoplasma hier und da noch ganz schmale, oft nur ein- bis zweireihige Epithelstreifen oder auch diese fehlen und Kerntrümmer allein sind übrig geblieben. Umsäumt werden die mit Scharlachrot sich diffus anfärbenden Nekrosen mit einem mehr oder minder breiten Wall fettgespeicherten Granulationsgewebes, während die Tumorzellen selbst fettfrei sind.

Zum Schluß muß noch auf einen besonderen Bestandteil der Geschwulst hingewiesen werden, der im ligamentnahen Anteil gelegen ist. Dort sieht man in einem deutlich umschriebenen Bezirk größere und kleinere, entweder runde oder ovale, oft auch unregelmäßig verzweigte Drüsenschläuche, die von einem sehr hohen Zylinderepithel mit basal gestellten Kernen ausgekleidet werden (Abb. 6). Die Lumina sind teils leer, teils enthalten sie homogene Massen oder Zelldetritus mit Leukocyten. Sowohl das Plasma der Drüsenzellen als auch der Inhalt geben eine

kräftige *Mucinreaktion*. Eingebettet sind diese schleimliefernden Schläuche in ein verhältnismäßig lockeres und zum Teil entzündlich infiltriertes Stroma. Vom übrigen Geschwulstgewebe wird dieses Gebiet durch eine Art bindegewebige Kapsel abgetrennt, ohne daß sich irgendwelche Zusammenhänge zwischen den Pseudomucineysten und dem Geschwulstparenchym nachweisen ließen.

Faßt man die geschilderten Befunde nochmals kurz zusammen, so handelt es sich im vorliegenden Fall um eine 28jährige Frau, die früher einen typisch weiblichen Sexualcharakter gezeigt hatte und jegliche Anzeichen des Zwittertums vermissen ließ. Im Laufe der beiden letzten Jahre kam es allmählich zu einer Umwandlung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale derart, daß sich bei der Patientin nach vorausgehender Amenorrhöe in weitgehendem Maßstabe die Erscheinungen sowohl der Entweiblichung als auch der Vermännlichung einstellten. Bemerkenswerterweise entwickelte sich während des Krankheitsvorganges auch eine *Aene vulgaris*, die in ihrer Bedeutung wohl der Pubertätsacne junger Menschen nahesteht und in gleicher Weise bei einer Arrhenoblastomträgerin von *Strassmann*, *Orrù* und *Sedlacek* beobachtet worden ist. Im Anschluß an die Entfernung einer linksseitigen Eierstocksgeschwulst zeigten sich bald die ersten Ansätze zur Wiederverweiblichung, wobei die Menses typischerweise als erstes bereits nach $5\frac{1}{2}$ Wochen wiederkehrten. Daß bei der Nachuntersuchung die Wiederverweiblichung noch keine vollkommene war, erklärt sich wohl rein aus dem geringen zeitlichen Abstand von 2 Monaten zwischen dem Operations- und Nachuntersuchungstermin. Wenn auch eine nochmalige Wiederbestellung der Frau aus äußeren Gründen unmöglich war, so wird man doch auf Grund der Erfahrungen mit anderen Vermännlichungstumoren an einer völligen Refemininisierung keinen Zweifel zu hegen brauchen. — Dem mikroskopischen Aufbau nach zeigt der Ovarialtumor das kennzeichnende Bild des Arrhenoblastoms der atypisch-soliden Form. Prinzipiell fand sich auch hier ein indifferentes „sarkomatöses“ Blastem, das sich einwandfrei zur epithelialen Seite hin auszudifferenzieren vermochte, dabei aber über die Bildung einiger irregulärer Tubuli nicht hinausgekommen ist. Zur Genüge werden auch die gebrachten Abbildungen zeigen, daß es wiederum keine beliebige Eierstocksgeschwulst gewesen ist, die die rudimentäre Geschlechtsumkehr bewirkte, sondern auch im geschilderten Fall eine solche ganz eigener Art. Als Besonderheit deckte die mikroskopische Untersuchung außerdem die Anwesenheit von Pseudomuzinbestandteilen im ligamentnahen Anteil der Geschwulst auf, gekennzeichnet durch die oft eigentümlich gewundene Gestalt der Drüenschläuche und die Tatsache, daß die schleimbildenden Tubuli nicht mit dem Hauptteil des Tumors zusammenhängen, sondern von demselben völlig getrennt liegen. Mustert man nun die früheren Veröffentlichungen von Arrhenoblastomen auf diese Bestandteile hin, so sah sie zunächst *R. Meyer* zweimal bei seiner Mittelklasse (Beobachtungen von *Strassmann* und *Geissler*), weiterhin *Orrù* und entsprechend auch *v. Szathmary* bei seinem

kürzlich beschriebenen Fall, dessen Präparate wir zu sehen Gelegenheit hatten. Vermutlich wird man auch hier den Pseudomuzinknoten aus *Bergstrands* 4. Fall einordnen können. Bei der Frage nach der Genese dieser Schleimepithelcysten wäre zunächst einmal daran zu erinnern, daß *R. Meyer* anfangs in Anlehnung an die Vorstellung von *Hanau* und *Ribbert*, daß Pseudomuzinkystome als einseitig entodermal entwickelte Teratome aufzufassen seien, an die Möglichkeit der Kombination eines Arrhenoblastoms mit einem Teratomkeim gedacht hat. Aus neueren Untersuchungen *R. Meyers* weiß man aber nun heute, daß Pseudomucineysten sich auch fließend aus der soliden Form der Ovarialtumoren vom Typus *Brenner* entwickeln können, dann also keine Teratome darstellen, sondern Geschwülste, hervorgegangen aus den von *Walthard* und *Akagi* im Eierstock Neugeborener und Kinder nachgewiesenen Herden, die sich teils aus soliden indifferenten Zellhaufen zusammensetzen, teils aus Becherzellcysten oder beiden Bestandteilen nebeneinander. Wenn man sich auch heute auf Grund des noch verhältnismäßig spärlichen Materials betreffs der Genese der in Arrhenoblastomen bisher als 6mal nachgewiesenen Pseudomucinherden weder für die eine noch für die andere Entstehungsart wird entscheiden können, so muß man doch mit der Tatsache rechnen, daß in Vermännlichungstumoren, und zwar unabhängig von ihnen nicht selten Schleimepithelcysten zu treffen sind. Die Kenntnis dieser Tatsache ist um so wichtiger, als sich diese Bestandteile möglicherweise zu großen Pseudomucinkystomen auswachsen, so daß die Auffindung des eigentlichen männlich gerichteten Geschwulstgewebes auf Schwierigkeiten stoßen könnte. Vielleicht lassen sich so Fehldeutungen früherer Untersucher der Vermännlichungsgeschwülste erklären, etwa von *Halban*, der seine Geschwulst als multi-lokuläres Ovarialkystom auffaßt, das an einer Stelle in ein kleinzelliges Carcinom übergegangen sei.

Fall 2.

Die zweite Beobachtung betrifft eine Patientin von Herrn Professor *Specht* (Lutherstift, Frankfurt a. O.), der uns in dankenswerter Weise einen Auszug aus der Krankengeschichte zur Verfügung stellte. Leider bestand nicht die Möglichkeit, den operativ entfernten Ovarialtumor in seiner Gesamtheit zu untersuchen, da dem *Meyerschen* Institut nur 2 Stücke zur Begutachtung vorgelegt wurden. Trotzdem soll aber auch dieser Fall mitgeteilt werden, da er noch wichtiger ist als der erste. Denn er zeigt, daß die Arrhenoblastomdiagnose nicht immer leicht ist und daß man zu einer richtigen Beurteilung erst durch Abwägung und Gegenüberstellung der einzelnen Befunde gelangt, die in ihrer Gesamtheit dann allerdings so typisch sind, daß man auch ohne Kenntnis der klinischen Erscheinungen die vermännlichende Wirkung einer Eierstocksgeschwulst rein aus dem histologischen Bild abzulesen vermag

und sie von anderen zunächst ähnlich erscheinenden Geschwülsten abzugrenzen in der Lage ist.

Vorgeschichte und Befund. Frä. Charlotte M., 26 Jahre. Die 50jährige Mutter ist rheumatisch, der 58jährige Vater und 4 Geschwister gesund. Eine Schwester und ein Bruder zeigen asthenischen Hochwuchs; sonst lassen sich keine besonderen Konstitutionstypen auffinden. Der Großvater und ein Onkel väterlicherseits sind an Krebs gestorben. Inzucht und Kinderreichtum in der Aszendenz wird negiert. Die Kranke selbst hat als Kind Masern und oft Anginen durchgemacht, mit dem 14. Lebensjahr eine Poliomyelitis, von der eine Gehstörung zurückgeblieben ist.

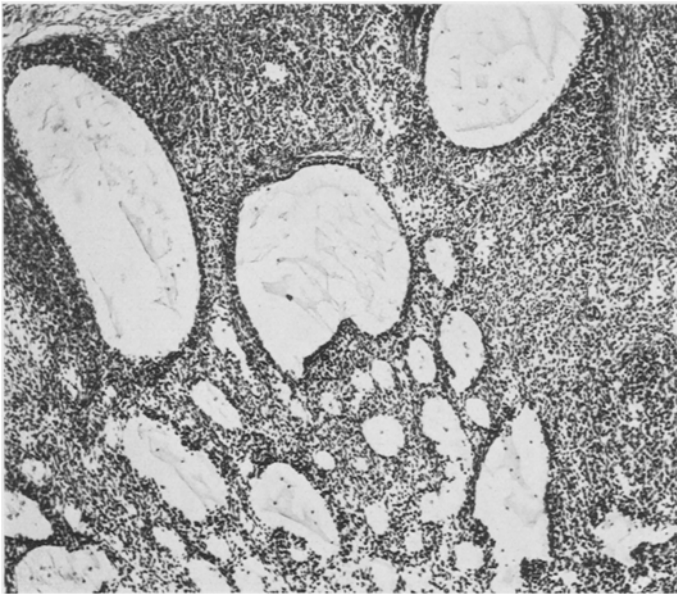


Abb. 7. Fall 2. „Follikulom“artige Struktur.

Keine Tuberkulose oder Lues. Die Menses waren immer etwas unregelmäßig. Keine Schwangerschaften. Seit 5 Jahren bestand dauernd Amenorrhöe. Seit etwa 2 Jahren wurde die Stimme ausgesprochen tief, ebenso der Gesichtsausdruck etwas scharf und vermännlicht. Gleichzeitig fingen die Kopfhaare an auszufallen, während am Körper eine abnorme Behaarung einsetzte. Die Pubis crinosa stieg bis zum Nabel hinauf, am Kinn und der Oberlippe entwickelte sich ein deutlicher Bart. Stark behaart wurden auch die Oberschenkel. Die Mammæ waren regelrecht groß und fest.

Äußeres Genitale. Große Schamlippen schlaff, die kleinen sehr lang. Sehr deutliche Vergrößerung der Klitoris. Bei der gynäkologischen Untersuchung fand sich ein linksseitiger Adnextumor. Ganz allgemein ist die Körpermuskulatur kräftig entwickelt, das Fettgewebe mäßig. Mit den übrigen Krankheitszeichen setzte vor 2 Jahren auch eine Vergrößerung der Schilddrüse ein. Im Blutbild fand sich eine leichte sekundäre Anämie. Serum und Urin wurden nicht biologisch untersucht.

Psychischer Zustand: Patientin ist von Haus aus ernst, ein Einspannertyp. Während der Erkrankung war sie ausgesprochen depressiv gestimmt. Das weibliche Geschlechtsempfinden hatte nicht gelitten. Libido und Orgasmus waren eher etwas verstärkt.

Operation. Entfernung einer linksseitigen Eierstocksgeschwulst. Etwas klarer Ascites. Keine Metastasen. Uterus und anderes Ovar o. B. Der Tumor hatte ein Gewicht von 4 Pfund und eine feste Beschaffenheit. Auf dem Schnitt ist das Gewebe gelbweiß bis gelbbraun, auch von Blutungen durchsetzt.

Verlauf. Seit der Operation sind die Menses alle 4 Wochen aufgetreten. Die Stimme wurde klarer. Die Behaarung ging zurück, ebenso die Struma. Unverändert blieb die Hypertrophie der Klitoris.

Mikroskopischer Befund (Pr. 25482/33). Das Geschwulstparenchym bildet größere und kleinere Felder, die entweder geradlinig polygonal, häufiger aber unregelmäßig wellig begrenzt sind und verschieden starke Züge zellarmen, aber

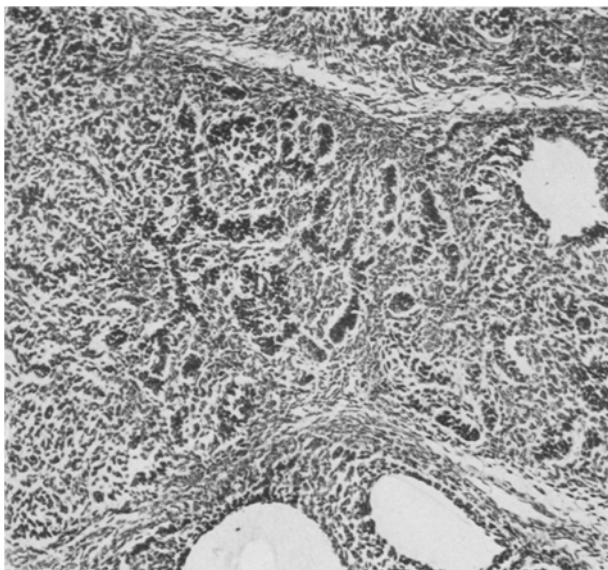


Abb. 8. Ausdifferenzierung raupen- und guirlandenartiger Epithelformationen.

gefäßreichen Stromas zwischen sich führen. Die Übersichtsvergrößerung (Abb. 7) läßt in den am besten erhaltenen Geschwulstpartien eine nicht zu dichte Lagerung der Tumorzellen erkennen, zwischen die größere und kleinere, sei es runde oder unregelmäßig längliche Hohlräume eingestreut sind. Bei näherer Betrachtung führen die Einzelelemente wenig Protoplasma und einen ziemlich kleinen runden oder häufiger länglich spindligen Kern mit einigermaßen deutlicher Chromatinstruktur. Die Hohlräume selbst sind leer oder enthalten neben Detritus auch homogene, mit Eosin rosa gefärbte Massen. Die kleineren unter ihnen liegen ohne besondere Begrenzung in den Geschwulstzellmassen, während die größeren von kubischen Zellen in ein- oder mehrfacher Lage umsäumt sein können. Bei der Betrachtung anderer Stellen (Abb. 8) trifft man auf besondere Strukturen, die bei der schwachen Vergrößerung bereits durch ihre stärkere Färbbarkeit auffallen. Mitten in den Geschwulstzellhaufen liegen dort eigentümliche Zellbänder, die mittels Aussprossungen untereinander in Verbindung treten können und somit guirlandenartige Bilder entstehen lassen. Hier liegen die Zellen ganz einwandfrei im epithelialen Verband, was man von dem eben beschriebenen Geschwulstgewebe nicht mit der gleichen Sicherheit behaupten kann. Die schmalen langen Zellen stehen mit ihren

stiftförmigen, teils im Längs-, teils im Querschnitt getroffenen Kernen so dicht, daß sie vom Protoplasma kaum etwas erkennen lassen. Dabei haben sie auch ihre deutliche Chromatinstruktur eingebüßt und sind gleichmäßig pyknotisch geworden.

Besondere Strukturen zeigen endlich die Abb. 9 und 10. Es treten hier schmale Spalten oder breitere Hohlräume auf, die direkt an das Tumorgewebe anstoßen oder von demselben umsäumt werden. Die Hohlräume verlaufen entweder in einer Richtung länglich gestreckt oder aber sie treten durch Fortsätze und Ausstülpungen untereinander in Verbindung und bewirken somit einen schwammigen, fast cavernomartigen Bau. Die an die Spalten anstoßenden Epithelzellen sind stark abgeplattet, oft fast endothelartig abgeflacht. Stellenweise sind im Innern der

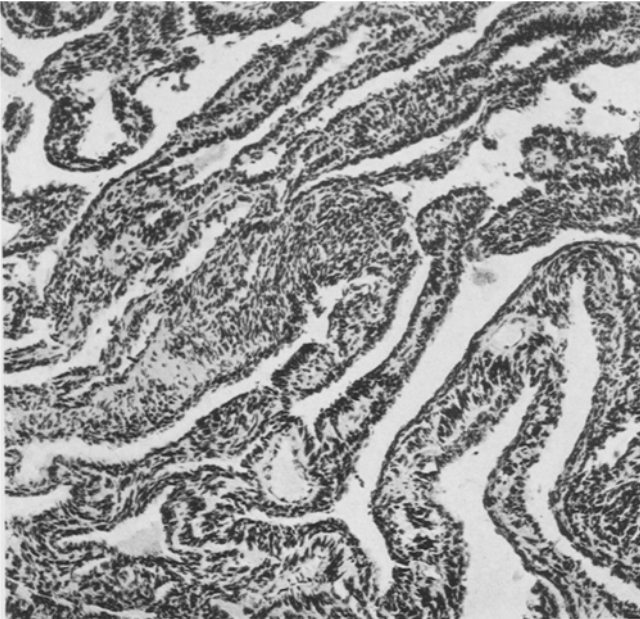


Abb. 9. „Cavernomartige“ Strukturen.

Geschwulststränge die Zellen wirbel- oder wellenartig durcheinandergeworfen. Die Maschen dieses cavernomartigen Netzwerkes sind teils leer, teils mit Blut gefüllt, dessen Farbstoff die begrenzenden Zellen weitgehend imbibiert haben kann. Durch Vergleich mit anderen Stellen wird leicht erkennbar, daß diese Hohlräume nur einen Steigerungszustand der in den Geschwulstzellhaufen gelegenen kleinen Cysten und Hohlräume darstellen, nicht aber echte Bluträume, die sekundär mit Geschwulstgewebe ausgekleidet worden sind.

Im übrigen trifft man ausgedehnte Abschnitte, in deren Bereich es zur Totalnekrose, oft mit ausgedehnten Blutungen und Entzündung gekommen ist.

Es sei jetzt nachgetragen, daß zum Zeitpunkt der mikroskopischen Untersuchung der beiden Geschwulststücke von den klinischen Erscheinungen nichts bekannt gewesen ist, sondern vielmehr erst auf Anfrage beim behandelnden Arzt die Vermännlichung bestätigt wurde.

Würde man nun zur Beurteilung des Tumors allein die zuerst beschriebenen Gewebspartien (Abb. 7) berücksichtigen, so könnte man auf die Diagnose der follikuloiden Form des Granulosezelltumors verfallen. Eine gewisse Berechtigung hierzu hätte man in der scharfen Begrenzung der Geschwulstalveolen und den in ihnen auftretenden kleinen Hohlräumen. Stutzig werden müßte man aber bei der Betrachtung der Einzelelemente, die hinsichtlich ihrer Kleinheit und ihrer unregelmäßigen Gestaltung in follikuloiden Granulosazellgeschwülsten nicht angetroffen

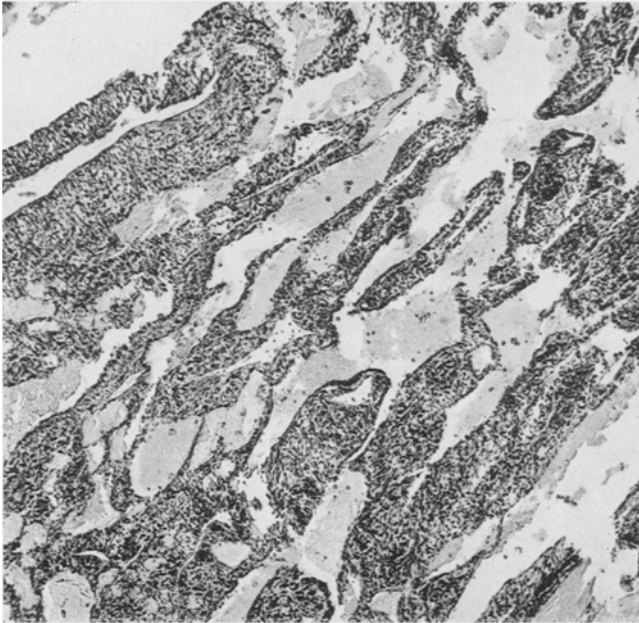


Abb. 10. Fall 2. „Cavernomartige“ Bildungen (andere Stelle).

werden. Wie berechtigt solche Zweifel an der Diagnose gewesen sind, zeigt die eingehende Untersuchung anderer Stellen, wie sie etwa die Abb. 8 zur Ansicht bringt. Hier sehen wir mitten in den Geschwulstkomplexen plötzlich eigentümliche netz- und raupenartige Stränge auftreten, die nicht zum Bild der Follikulome passen. Vielmehr hat man es auch hier wohl mit der gleichen Erscheinung zu tun, wie im ersten Fall, eben dem Vorhandensein eines mehr oder minder indifferenten Blastems, das sich eindeutig zur epithelialen Seite hin entwickelt. Zur Beurteilung wichtig erscheinen uns auch die cavernomartigen Partien, die in dieser Form freilich primär nicht bestanden haben, sondern regressiven Vorgängen ihre Entstehung verdanken. Wieder sind es aber gerade durch die besondere Form der Rückbildung charakteristische

Gewebsformationen. Betrachtet man im Vergleich zu ihnen die histologischen Bilder des Vermännlichungstumors von *Sedlis*, so stimmen die dort angetroffenen cavernomartigen Partien bis auf die kleinsten Einzelheiten mit den unserigen überein.

Wenn also auch eine eingehende Untersuchung der Geschwulst an den verschiedensten Stellen nicht möglich war, so entschloß sich Herr Prof. *Meyer* trotzdem zur Diagnose Arrhenoblastom. Die Berechtigung hierzu geht eindeutig aus dem später zugesandten Bericht des behandelnden Arztes hervor.

Auf Einzelheiten aus dem klinischen Symptomenbild braucht nicht mehr näher eingegangen zu werden, da sie weitestgehend mit denen aus unserem ersten Fall übereinstimmen. Nur sei nochmals darauf hingewiesen, daß sich am Krankheitsgeschehen ein anderes inkretorisches Organ beteiligt hat, nämlich die Schilddrüse. Es ist dieses auch für die tubuläre Form des Arrhenoblastoms nichts besonderes, da ähnliches von *Blair-Bell*, *Strassmann*, *R. Meyer* und *Geissler* gesehen worden ist, ebenso auch die Rückbildung der Struma nach der Geschwulstextirpation.

Überlegt man sich nun zum Schluß, wie man am ehesten der Lösung mancher noch ungeklärter Fragen aus dem Gebiete der Vermännlichungstumoren näher kommen könnte, so werden hier vielleicht folgende Richtlinien von Wert sein. Es wird einerseits darauf ankommen, möglichst viel Material zu sammeln und kritisch zu sichten, andererseits bei einer unklaren Geschwulst überhaupt an die Möglichkeit eines Arrhenoblastoms zu denken. Eine genaue klinische Untersuchung wird dann weiterhelfen. Betreffs der Krankheitserscheinungen sind selbstverständlich die Zeichen der Vermännlichung höher zu bewerten als die der Entweiblichung. Aber auch sie wird man, wie oben gesagt, für bedeutungsvoll halten müssen. Immer wird es sich empfehlen, bei der Operation auf die Gegend der Nebennieren zu achten. Was die mikroskopische Diagnostik der Vermännlichungstumoren angeht, so sollte man sich zu einem endgültigen Urteil erst nach der Untersuchung möglichst der ganzen Geschwulst entschließen und sein Urteil nicht auf die Struktur einer einzigen oder einiger weniger Stellen gründen. Man könnte sonst zu schwerwiegenden Fehlschlüssen kommen, die durch eine eingehende Untersuchung zu vermeiden gewesen wären. Wichtig erscheint uns in dieser Beziehung unsere 2. Beobachtung. — Man sollte sich weiterhin bei dem heutigen Stande der Erkenntnis auch nicht unbedingt darauf versteifen, männlich oder weiblich gerichtete Tumoren rein nach morphologischen Gesichtspunkten trennen zu wollen. Nicht immer wird das möglich sein. Hier kommt es dann darauf an, Übergangsformen zu finden, die die Kluft überbrücken. Heute noch unüberwindlich erscheinende Schwierigkeiten werden sich dann vielleicht von selbst lösen. — Man sollte auch an die Möglichkeit der Kombination verschiedener Geschwulstarten denken, etwa eines Disgerminoms mit einem Arrhenoblastom. Vorstellbar wäre

eine solche Verknüpfung durchaus, da beiden Tumorarten ein indifferentes Keimgewebe zugrunde liegt, nur mit dem Unterschiede, daß es in einem Falle seine germinalen Potenzen eingebüßt, im anderen aber beibehalten hat. Liegt ein solches Zusammentreffen vielleicht bei *Bergstrands* 6. Falle vor? Die von ihm als Granulosazelltumor angesprochene Geschwulst halten wir, wie gesagt, für ein einwandfreies Disgerminom. Nun bestand aber noch nebenher ein großes Pseudomucincystom. Ist dieses nicht vielleicht aus einem entsprechenden Schleimknoten hervorgegangen, wie er nun sechsmal mit Arrhenoblastomen vergesellschaftet gefunden worden ist? Hat dieser nicht möglicherweise bei seinem Auswachsen zu einem großen multilokulären Cystom männlich gerichtetes Geschwulstgewebe überdeckt und dieses somit übersehen lassen? Einschränkung muß allerdings hinzugefügt werden, daß aus *Bergstrands* Angaben leider nicht völlig ersichtlich ist, inwieweit es zu einer „Vermännlichung“ gekommen ist.

Möglich, wenn auch schwerer denkbar, wäre die Kombination eines Arrhenoblastoms mit einer Granulosazellgeschwulst, schwerer denkbar deswegen, weil man dann eine Zwittergeschwulst vor sich hätte, die teils aus indifferentem, teils aus differenziertem sexuellen Material bestände. Hier wird sicherlich das Bekanntwerden mehrerer Beobachtungen von der Art des 6. Falles der Mittelklasse *R. Meyers* weiterhelfen, bei dem die Ovarialgeschwulst neben einwandfreien Arrhenoblastombestandteilen auch granulosaartige Zellstränge führte.

Von ganz besonderer Bedeutung wären aber vor allem biologische Untersuchungen. Man sollte in jedem Falle einer hormonal wirksamen Eierstocksgeschwulst das Serum interferometrisch und den Harn auf die Art der Hormonausscheidung untersuchen. Gleichzeitig wären Injektionen von Tumorextrakten im Tierversuch erforderlich. Möglicherweise könnte man dann auch erfahren, wo das bisher noch hypothetische männliche Geschwulsthormon angreift, ob entweder direkt am anderen Ovarium oder auf dem Umwege über andere inkretorische Drüsen, etwa des Hypophysenvorderlappens.

Es fehlen auch noch jegliche Erfahrungen an Obduktionsmaterial, vor allem eben über den Zustand der anderen innersekretorischen Organe. Hier wird man allerdings auf Schwierigkeiten stoßen, da die Arrhenoblastome trotz ihres histologisch malignen Charakters meistens gutartig sind. Zwar kennt man schon einige Todesfälle, die aber die Ausnahme bilden und von denen nur einer (Fall *Orrù*) zur Sektion gekommen ist.

Schrifttum.

Ausführliche Nachweise über Arrhenoblastome siehe bei *Büttner*: Virchows Arch. 287, 452 (1932) und *Sedlacek*: Arch. Gynäk. 153, 276 (1933).

Aschner: Arch. Gynäk. 115, 350 (1920). — *Arnold, Koerner u. Mathias*: Virchows Arch. 277, 48 (1930). — *Bergstrand*: Acta path. scand. (Kopenh.) Suppl. 16, 31

(1933). — Acta obstetr. scand. (Stockh.) **13**, 336 (1934). — *Berner*: Verh. dtsch. path. Ges. **1930**, 324. — *Bingel*: Dtsch. med. Wschr. **1924**, 330. — *Blair-Bell*: The Sex-Complex, 2. Edit., p. 140. London 1920. — *Bovin*: Nord. med. Ark. (schwed.) **15**, H. 4 (1908). — *Brenner*: Frankf. Z. Path. **1**, 150 (1907). — *Cosasesco*, *Draganesco*, *Georgesco* u. *Dinitschiotu*: Presse méd. **68** (1931). — *Derichsweiler*: Zbl. Gynäk. **1934**, 866. — *Eerland*: Nederl. Tijdschr. Verloskde **36**, 131 (1933). — *Geisler* s. *R. Meyer*: Beitr. path. Anat. **84**, 485 (1930). — *Habbe*: Zbl. Gynäk. **11a**, 1088 (1931). — *Halban*: Z. Konstit.lehre **11**, 294 (1925). — *Josefsson*, *Fagerström* u. *Bergstrand*: Acta med. scand. (Stockh.) **77**, 485 (1932). — *Klaften*: Mschr. Geburtsh. **86**, 392 (1930). — Arch. Gynäk. **150**, 643 (1932). — *Kleine, H. O.*: Arch. Gynäkol. **157**, 411 (1934). — *Mathias*: Virchows Arch. **236**, 446 (1922). — Klin. Wschr. **1926**, 5. — Zbl. Gynäk. **1926**, 2489. — *Mestiz*: Arch. Gynäk. **145**, 662 (1931). — *Meyer, R.*: Stud. Path. Entwickl. **2**, 79 (1914). — Zbl. Gynäk. **1930**, 2374. — Z. Geburtsh. **98**, 149 (1930). — Verh. dtsch. path. Ges. **1930**, 328. — Klin. Wschr. **1930**, 2237. — Beitr. path. Anat. **84**, 485 (1930). — Amer. J. Obstetr. **22**, 697 (1931). Zbl. Gynäk. **1932**, 770. — Arch. Gynäk. **145**, 2 (1931). — *Novak and Long*: J. amer. med. Assoc. **101**, 1057 (1933). — *Orrù*: Fol. gynaec. (Genova) **28**, 143 (1931). — *Pahl*: Arch. Gynäk. **147**, 736 (1931). — *Phelan*: Amer. J. Obstetr. **27**, 748 (1934). — *Schiller*: Wien: W. Maudrich 1934. — *Schultze*: Siehe *Bingel*. — *Schuschania*: Zbl. Gynäk. **1930**, Nr. 31. — *Sedlis*: Arch. Gynäk. **149**, 223 (1932). — *Sellheim*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **3**, 382 (1925). — *Spielman*: Amer. J. Obstetr. **25**, 517 (1933). — *Strassmann*: Arch. Gynäk. **137**, 1070 (1929). — *Szathmary, v.*: Arch. Gynäk. **153**, 127 (1933); **157**, 170 (1934). — *Taylor*, *Wolferman* and *Krock*: Surg. etc. **56**, 1040 (1933). — *Tuffier*: C. r. Acad. Méd. **1914**, 726. — *Wagner*: Z. Geburtsh. **98**, 134 (1930). — Dtsch. med. Wschr. **1930**, 1120. — *Werdt, v.*: Beitr. path. Anat. **59**, 453 (1914).
