

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: Prof. Dr. H. Chiari].)

Zur Kenntnis der virilisierenden Luteinzelltumoren des Eierstocks¹.

Von

Irntraud Mayer,

Assistent am Institut.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Juni 1942.)

Vermännlichende Geschwülste sind seit langem bekannt und Gegenstand einer Reihe von Mitteilungen. Als Ursache der auffallenden Veränderungen der Frauen wird ein vom Tumor gebildeter, vermännlichend wirkender Stoff angenommen und in neuerer Zeit konnte in einzelnen Fällen auch männliches Keimdrüsenhormon im Harn oder Tumorextrakt nachgewiesen werden. Die biologische Auswertung dieser Fälle erscheint in gleicher Weise wie die Untersuchung des gesamten endokrinen Systems erwünscht, zusammen mit seinen Auswirkungen auf Erfolgsorgane. Denn Ausfall wie auch Überfunktion einer innersekretorischen Drüse kann das Zusammenspiel aller ändern und durch diese Störung hervorgerufene morphologische Veränderungen können den Wegweiser für die normale Funktion einer Blutdrüse darstellen. Gleiches gilt für die Geschwülste innersekretorischer Drüsen.

Der Umstand, daß diese vermännlichenden Geschwülste relativ gutartig sind und ihrer operativen Entfernung in vielen Fällen Heilung folgt, auch mit Rückbildung der heterosexuellen Geschlechtscharaktere, hat wohl einwandfrei bewiesen, daß diese Tumoren in der Tat die Ursache der Vermännlichung von Frauen darstellen, aber nur in seltenen Fällen war es bisher möglich, andere Organe, vor allem das inkretorische System in seiner Gesamtheit zu untersuchen. Da wir zu letzterem die Gelegenheit hatten, wollen wir unseren Fall im folgenden schildern.

Die Familienanamnese der 71jährigen Frau ist belanglos. Von Kinderkrankheiten Masern, Keuchhusten, mit 4 Jahren Schwarzblattern, als Kind häufig Angina, mit 19 Jahren Lungenspitzenkatarrh, mit 56 Jahren nach Erkältung Facialisparese in einer Dauer von 3 Monaten. 1927 Cholecystektomie wegen Cholelithiasis, anschließend Pankreatitis. Seit etwa 1933 leidet die Patientin an einem Prolaps mit starkem Fluor und entschließt sich im Oktober 1940 zu einer Prolapsoperation, bei welcher ein 4 cm langes Stück der hypertrophischen Portio abgetragen wird. Unmittelbar anschließend starker Gewichtsverlust bis 13 kg und schlechtes Allgemeinbefinden. Den Anverwandten der Patientin fällt gleichzeitig

¹ Durchgeführt mit Unterstützung der Wiener Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit.

eine Veränderung des Aussehens auf, die sie auf den starken Gewichtsverlust zurückführen, wobei es gleichzeitig zu einer Zunahme des Bauchumfanges und Schwellung der Beine kam. Nachträglich konnten wir auch in Erfahrung bringen — und uns vom Sohne der Verstorbenen zur Ansicht überlassene Bilder aus früheren Jahren bestätigten dies —, daß die Patientin bis 8 Monate vor ihrem 1941 erfolgten Tode — mit Ausnahme eines allmählichen Schütterwerdens der Kopfhaare seit



Abb. 1. Gesamtaufnahme der Leiche.

etwa 8 Jahren, beginnend an der Stirnhaargrenze, weshalb sie eine Perücke trug —, keine Auffälligkeiten erkennen ließ und sich in gutem Ernährungszustand befand. Seit wann eine stärkere Behaarung des Gesichtes beobachtet werden konnte, war nicht mehr zu ermitteln, ebenso nicht, ob eine deutliche Vertiefung der Stimme bzw. Heiserkeit wahrgenommen werden konnte. Auch Veränderungen der Haut, vor allem der Gesichtshaut, wurden von den Angehörigen nicht beobachtet.

Menarche mit 11½ Jahren, Menopause mit 40 Jahren, 1 Partus (1 Sohn lebt und ist gesund), 1 Abortus. Alkohol, Venerea negiert (Wa.R. negativ), Nicotin 3 Zigaretten täglich. Menstruation 28—30/5.

Die Patientin kam wegen Atembeschwerden und Zunahme des Bauchumfanges an die I. med. Abt. des Allgemeinen Krankenhauses. Die Untersuchung ergab eine Facialisparese, einen Ascites und einen linksseitigen, wahrscheinlich dem Ovar angehörigen höckerigen Tumor. Diagnose: Carcinoma ovarii? Therapie: Punktion des Ascites (8 Liter) und 7 Röntgenbestrahlungen. Die Flüssigkeit aus der Bauchhöhle hatte rotbraune Farbe, ein spezifisches Gewicht von 1016 g. Der Tod erfolgte unter zunehmender Kachexie und kardialer Insuffizienz, terminal trat Fieber auf.

Die Sektion (Prot. Nr. 215974/1851/41) erfolgte etwa 27 Stunden post mortem. Es handelt sich um eine 155 cm lange, 59 kg schwere, graze, weibliche Leiche (Abb. 1) in sehr schlechtem Ernährungszustand. Der Schädel (Abb. 2) zeigt das Kopfhaar ergraut, maximal 5 cm lang, über beiden Scheitelbeinen gänzlich fehlend,

so daß der Stirnhaaranatz weit nach rückwärts verschoben ist. Die Gesichtszüge derb, deutliche Ausbildung einer Barba virilis an Oberlippe, Kinn und auch Wangen. Der Hals lang, schmal, der Thorax eher flach, mittellang, der epigastrische Winkel ein rechter. Die Mammae auffallend klein, parenchym- und fettarm. Die Marnillen o. B. Auf einem Einschnitt (Abb. 3) findet sich zwischen Haut und Brustmuskulatur eine nur bis 16 mm breite Gewebslage, innerhalb derer das Fettgewebe von breiten, grauweißlichen Septen durchzogen wird. Überdies sind unterhalb der Mamilla in einem etwa 1 cm im Durchmesser haltenden Areal bis reiskorngröße, von glasig-transparenter Flüssigkeit erfüllte Cysten zu sehen. Um die Mammillen und caudal anschließend die Haut der vorderen Thoraxseite stark behaart. Das Abdomen über dem Niveau des Brustkorbes, mit zahlreichen Striae im Unterbauch. Unterhalb des rechten Rippenbogens eine 13 cm lange Narbe nach Cholecystektomie.



Abb. 2. Kopf der Leiche.

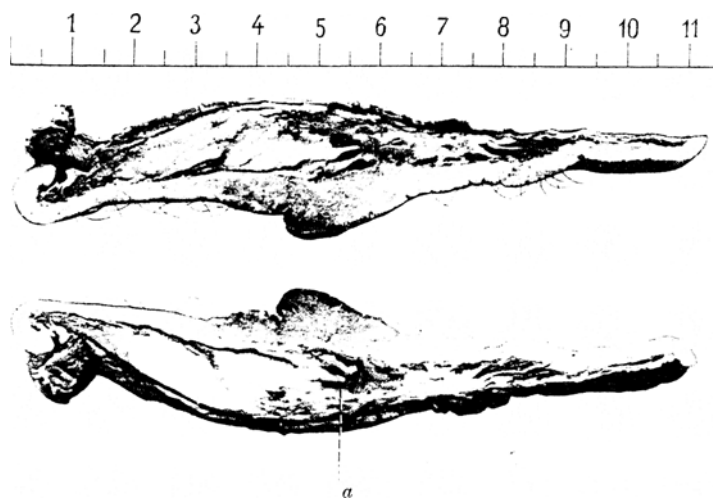


Abb. 3. Schnitt durch die Brustdrüse. *a* von glasig transparenter Flüssigkeit erfüllte Cysten.

Das äußere Genitale zeigt ein starkes Ödem der großen Schamlippen, desgleichen beträchtliche Ödeme an beiden unteren Extremitäten. Die Schambehaarung von weiblichem Typ.

Die *Schädelöffnung* zeigt das knöcherne Schädeldach mesocephal, an der Innenseite beider Stirn- bzw. auch Scheitelbeine finden sich mächtige, unregelmäßig höckerige Verdickungen des Knochens, so daß das Schädeldach hier eine größte Breite von 15 mm erreicht (Abb. 4). Die Auflagerungen bestehen, wie auf der Schnittfläche zu sehen ist, zumeist aus spongiösem Knochen, der an der Innenseite von einer bis 2 mm dicken Lage kompakten Knochens überzogen wird. Das Schädeldach im allgemeinen sklerosiert, die Grenze zwischen den sklerotischen Knochen und den spongiösen Auflagerungen nicht scharf.

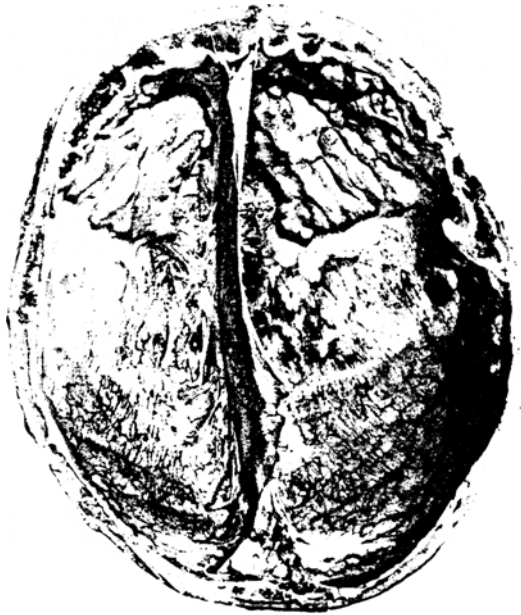


Abb. 4. Schädeldach mit frontaler Hyperostose.

Das *Gehirn* und seine Häute, abgesehen von Atrophie mit Hydrocephalus ex vacuo, Anämie und Ödem o. B. Die *Zirbeldrüse* unversehrt. Das Diaphragma sellae tureicae schüsselförmig eingesunken, der tiefste Punkt seiner Oberfläche liegt 3 mm unter dem Niveau des Planum sphenoidale. Auf einem Sagittalschnitt die *Hypophyse* halbmondförmig, bis 4 mm im größten craniocaudalen Durchmesser, im dorsoanterioren 10 mm haltend, bietet das Bild der sog. „schüsselförmigen Atrophie“.

In der Bauchhöhle eine geringe Menge trüber, gelblicher Flüssigkeit. In den *Lungen* kleine Atelektasen und eitrige Bronchitis. Braune Atrophie des *Myokards* mit seröser Atrophie des subepikardialen Fettgewebes. Leichte Gefäßsklerose. *Schilddrüse*, *Epithelkörperchen* und Halseingeweide o. B. Der *Kehlkopf* zeigt in seinem Schildknorpelwinkel weiblichen Habitus (etwa 96°), während die Epiglottis mehr breit geformt ist, also sich dem männlichen Typ nähert.

Alter operativer Defekt der Gallenblase, *Leber*, *Milz*, *Nieren* und *Harnblase* zeigen keine Auffälligkeiten. *Nebennieren* etwas kleiner als gewöhnlich, aber normal geformt und gut lipoidhaltig. Die *Klitoris* stellt einen das Orificium urethrae

externum umgebenden, bis 11 mm breiten Mantel aus einem grauweißen, derben Gewebe dar, ist also vergrößert, sonst das äußere Genitale o. B. Der *Uterus* (Abb. 5) von 9 cm Sondenlänge, Tubenabstand 8 cm. Die Portio fehlt, das caudale Endstück der Cervix narbig verändert; in der Vorderwand der Vagina eine längsverlaufende Narbe. Der Cervixkanal ausgeweitet, von Schleimmassen erfüllt. Das Fundus-endometrium dünn, graurötlichgelb, stellenweise oberflächlich feinhöckerig. Das



Abb. 5. Geschwulst des linken Eierstocks mit Gebärmutter. *a* Gebärmutter, *b* Geschwulstgewebe an der Außenfläche der Gebärmutter, *c* rechter Eileiter, *d* rechter Eierstock, *e* linker Eileiter, *f* Eierstocksgeschwulst.

Myometrium 3 cm dick, scheckig, teils blaßgrau, teils graugelb. Auf der gesamten Oberfläche der Gebärmutter findet sich eine bis 1 cm breite Lage eines sehr weichen, rötlichgrauen, fremdartigen Gewebes (Abb. 5b). Die rechte Tube (Abb. 5c) 9 cm lang, 6 mm dick, auf ihrer Serosa das gleiche Aftergewebe in Form bis linsengroßer Einlagerungen zu sehen wie an der Oberfläche des Uterus. Das rechte Ovarium (Abb. 5d) 4:2:1 cm messend, enthält reichlich Corpora candicantia und wird von einer gleich aussehenden, 5 mm breiten, graurötlichen Gewebszone umgeben wie der Uterus. Die linke Tube (Abb. 5e) 18 cm lang, bis 6 mm dick, verläuft teils über einem mächtigen, 22:17:9 cm großen, an Stelle des linken Eierstocks gelagerten Tumor, dessen glatte, von Serosa überkleidete Oberfläche flachbuckelig ist. Das Mesosalpingium gleichfalls über dem Tumor ausgespannt, bis 2 cm breit. Auf

einem Einschnitt das Tumorgewebe (Abb. 5f) hier buntscheckig graurötlich, gelblich trocken, wie nekrotisch oder ausgedehnt durchblutet, weich, von einzelnen unregelmäßig begrenzten, cystischen Hohlräumen durchsetzt. Das fremdartige Gewebe geht kontinuierlich in das Mesovarium über und läßt sich an der Dorsalseite der Geschwulst kaum vom parietalen Peritoneum trennen, erscheint mit diesem teils fester, teils locker verklebt. Reste von Ovarialstroma sind mit freiem Auge nicht zu sehen. An dem gesamten Peritoneum parietale und viscerala finden sich multiple, zumeist linsengroße, graurötliche Aftergewebssmassen, die zum Teil aber auch miteinander konfluieren und den vorderen Leberrand mantelförmig umschließen. *Magen-Darmtrakt* und *Pankreas* o. B. Keine vergrößerten Lymphdrüsen. Das knöcherne *Becken* von weiblichem Typ.

Die Sektion ergab somit das Vorliegen eines bösartigen Tumors im Bereiche des Genitales, welcher mit hochgradiger Kachexie einherging. Als unmittelbare Todesursache wäre bei dem sehr marantischen Individuum die bestehende schwere eitrige Bronchitis anzusehen.

Die *histologische Untersuchung* der Hypophyse zeigt in der *Adenohypophyse* ganz vereinzelt Hauptzellen. Unter den chromophilen Elementen sind zumeist in annähernd gleichem Mengenverhältnis oxyphile und basophile Zellen anzutreffen, herdförmig jedoch überwiegend vielleicht an Zahl die basophilen Elemente (auch im ventralen Anteil). An der Grenze von Adeno- und Neurohypophyse einzelne kleine kolloiderfüllte, von kubischem Epithel ausgekleidete Cysten. Die *Neurohypophyse* o. B.

Die *Zirbel* ohne auffallende Veränderungen, mit Gruppen epithelialer Zellen, von welchen einzelne Pigment enthalten und mäßig reichlich Hirnsand.

In den *Epithelkörperchen* neben hellen Zellen mit rundlichen Kernen von mittlerem Chromatingehalt mäßig zahlreiche, zumeist einzelstehende, stark färbare, oxyphile Zellen mit kleinerem, dunklerem Kern. Im rechten unteren Epithelkörperchen mehrfach zumeist nur kleine, von kolloidähnlichen Massen erfüllte Hohlräume, als deren Begrenzung sich sowohl helle, als auch oxyphile Zellen finden. Besonders in der Nachbarschaft dieser Hohlräume erscheint das interstitielle Bindegewebe herdförmig leicht verbreitert und hyalinisiert. Benachbart dem rechten oberen Epithelkörperchen liegt ein größerer cystischer Hohlraum, als dessen Auskleidung sich ein plattes, teils mehrschichtiges Epithel findet, außen anschließend die Wand aus faserreichem Bindegewebe gebildet. In der wechselnd breiten Epithel Lage ist es zur Bildung kleiner Hohlräume gekommen, in ihrer Lichtung, wie in der der großen Cyste, rötlicher, homogener oder krümeliger Inhalt.

Die *Schilddrüsenfollikel* von wechselnder Größe, stellenweise stärker dilatiert, besitzen ein abgeplattetes oder isoprismatisches Epithel mit großen Kernen als Auskleidung. Als Inhalt mit Eosin blaßrot bis bläulichrot sich anfärbendes Kolloid. Über den Drüsenzellen die Oberfläche des Kolloids gelegentlich zackig ausgehöhlt. Im interstitiellen Gewebe, das leicht verbreitert und hyalinisiert erscheint, reichlich weite, dünnwandige, stark blutgefüllte Gefäßräume.

Die beiden *Nebennieren* zeigen normalen Bau, in der *Zona reticularis* reichlich körniges, bräunliches Pigment, welches sich der Berlinerblau-Reaktion gegenüber negativ verhält (Lipofuscin). Die Rinde schmal, vor allem die *Zona glomerulosa* wie atrophisch, ihre kleinen Zellgruppen durch breite Bindegewebsbalken, die mit der Kapsel in Zusammenhang stehen, dissoziiert. Die Marksubstanz ohne auffallende Veränderungen. In dem an die Kapsel angrenzenden lockeren Bindegewebe kleine, scharf umschriebene Tumorzellgruppen aus großen, protoplasma-reichen Elementen (s. später). Ein dünnwandiges, relativ weites Lymphgefäß mit gleichartigen Elementen zur Gänze erfüllt. Bei Hämatoxylin-Sudanfärbung die Rinde im allgemeinen lipoidarm, die Zellen sämtlicher Schichten enthalten in wechselnder Menge kleine sudanophile Tröpfchen. Bei Trichromfärbung mit Säure-

fuchsin, Ponceau de Xylidine und Anilinblau enthält das Plasma der Nebennierenrindenzellen stellenweise reichlich, besonders in den der Marksubstanz nahe gelegenen Elementen rote, stark lichtbrechende Granula, die dicht nebeneinander liegen. Andere Zellen zeigen ein schmutzigbräunliches, inhomogenes Plasma mit gelegentlich vereinzelt rötlichen Granula.

Das *Pankreas* autolytisch, die *Langerhansschen Inseln* relativ klein, die Gefäße leicht sklerosiert. Am *Gehirn*, abgesehen von reichlich *Corpora amylacea*, keine auffallenden Veränderungen, desgleichen die *Niere* o. B. Die *Herzmuskelfasern* hypertrophisch, an den Kernpolen reichlich Abnutzungspigment. Die *Milzpulpa* blutreich, die Gefäße sklerosiert. *Darm* o. B.

Mammilla und *Areolae mammae* enthalten reichlich Bündel glatter Muskulatur, subepithelial das Bindegewebe wie ödematös, mit weiten, stark blutgefüllten, dünnwandigen Gefäßen. Das *Brustdrüsengewebe* selbst stark reduziert, Milchgänge mit annähernd der Norm entsprechend weiter Lichtung sehr spärlich, meist finden sich drüsenartige Hohlräume von bis etwa Reiskorngröße -- die zum Teil auch schon makroskopisch erkennbar waren -- in kernarmes, faserreiches Bindegewebe, welches eine deutliche Trennung in Stromabindegewebe und Mantelgewebe nicht zuläßt, eingebettet. Lediglich vereinzelt vorhandene Lymphocyten, Plasmazellen und Mastzellen in unmittelbarer Nachbarschaft der Epithelschläuche lassen hier das Gewebe zellreicher erscheinen. Die epitheliale Auskleidung der zumeist cystisch ausgeweiteten Gänge bietet wechselndes Aussehen dar. In den größten Cysten findet sich zumeist flachkubisches, meist zwei-, selten einschichtiges Epithel, wobei vor allem die innere Zelllage dann auch niedrig- bis hochzylindrisch wird. Kleinere Hohlräume fast ausschließlich von gleichfalls zweischichtigem zylindrischem Epithel ausgekleidet, die Kerne rundlich, von mittlerem Chromatingehalt, das Plasma in wechselnder Menge vorhanden, homogen, bei H.-E.-Färbung blaßrötlich. Der freie Rand der Zellen nicht immer scharf, Zellgrenzen oft deutlich. Als Inhalt feinkrümelige, rötliche oder kolloidartige, homogene, rötliche Massen und einzelne desquamierte Zellen. Außerdem mehrfach größere und kleinere Cysten vom Charakter der sog. blassen Epithelcysten anzutreffen.

Die histologische Untersuchung zahlreicher Schnitte aus verschiedenen Stellen des in der Gegend des linken Ovars gelegenen Tumors zeigt diesen weitgehend regressiv umgewandelt, ödematös, nekrotisch, hyalinisiert und durchblutet, bzw. mit siderophoren Zellen als Zeichen vorausgegangener Blutung. Weitaus am besten erhalten ist das Gewebe in den Randanteilen und bei schwacher Vergrößerung (Abb. 6a) kann man im allgemeinen zwei zumeist deutlich gegeneinander abgegrenzte, vor allem durch die Größe der Zellen (8--13 μ) verschiedene Anteile erkennen. Beide sind aus größeren oder kleineren Gruppen von Zellen aufgebaut, die Haufen oder Stränge bilden und zwischen diesen findet man spärlich Bindegewebe mit reichlichen sehr weiten, dünnwandigen Blutgefäßen, deren Endothelwand oder Gitterfasermembran die Tumorzellen oft unmittelbar aufsitzen. Die einzelnen Elemente (Abb. 6b) sind rundlich oder polycyclisch gestaltete Zellen mit im Paraffinschnitt oft undeutlichen Grenzen, vor allem in den Gruppen der kleineren Elemente, deren Kerne von einem nur sehr schmalen Plasmasaum umgeben werden. Die größeren Zellen besitzen reichlich Plasma, welches wie auch das der kleineren bei H.-E.-Färbung deutlich oxyphil, inhomogen, körnig, bzw. feinnetzig erscheint. Die Kerne, im Mittel 6 μ groß, rundlich, in der Zellmitte oder auch exzentrisch gelegen, bläschenförmig, mit einem zarten Chromatinnetz, das vereinzelt gröbere Schollen besitzt, sind in den kleineren Zellen nur um wenig kleiner als in den größeren. Die Größe der Kerne schwankt im allgemeinen nicht stark, nur vereinzelt sind auffallend große Kerne in auch sehr großen Zellen von sonst gleicher Beschaffenheit anzutreffen. Gelegentlich zwei- oder mehrkernige Riesenzellen zu sehen. Mitosen fehlen so gut wie völlig,

ebenso eine ausgesprochene Polymorphie und Polychromasie von Kern und Zelle. Das Mengenverhältnis von größeren und kleineren Elementen wechselt in den verschiedenen untersuchten Schnitten, in den äußersten Randanteilen der Geschwulst überwiegen die großzelligen Elemente. Die Abgrenzung des Tumorgewebes gegen das umgebende Bindegewebe nicht scharf, Stränge in erster Linie der erwähnten kleineren Zellelemente wachsen infiltrativ in dieses vor. Normales Ovarialstroma in den untersuchten Schnitten nicht mit Sicherheit nachweisbar. Mehrfach in größeren Gefäßen, die dünnwandig sind, aus Blutelementen und Fibrin bestehende Thromben.

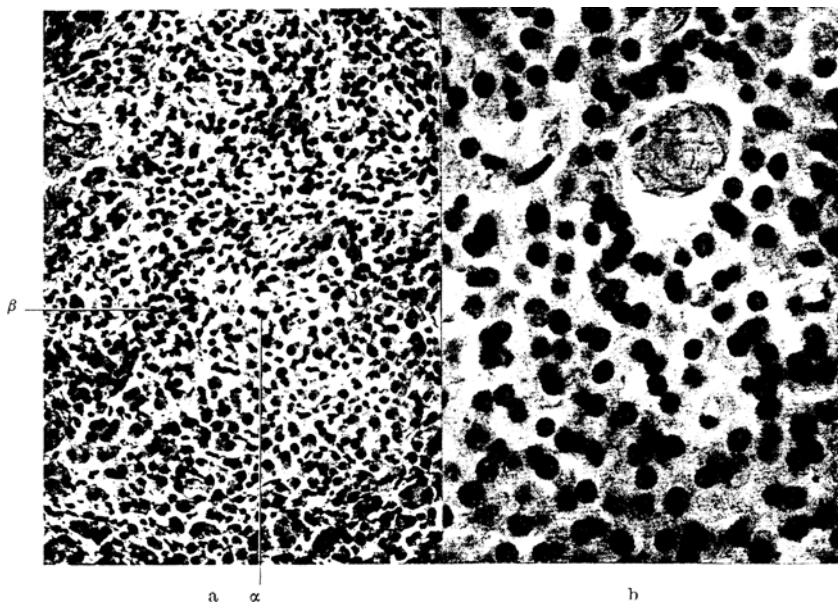


Abb. 6. a Paraffinschnitt, Hämatox.-Eos.-Färbung. Vergr. 160fach. α große, β kleine Geschwulstelemente. b Celloidinschnitt, Hämatox.-Eos.-Färbung. Vergr. 520fach. Geschwulstgewebe des linken Eierstocks.

Bei Faserfärbung nach *Mallory*, *v. Pap* und *Oliveira* erscheinen die Zellen innerhalb der kleinen Gruppen in epithelalem Verband gelegen und zwischen diesen größeren Zellverbänden sind spärlich sowohl kollagene wie argentaffine Fasern nachzuweisen. Das Protoplasma der Tumorzellen, bei *Mallory*-Färbung schmutzigbläulich, bei *van Gieson*-Färbung blaßgelb, enthält keine mit Schleimfarbstoffen darstellbaren Substanzen, die Berlinerblau- und *Massonsche* Reaktion negativ. Auch in absolutem Alkohol fixierte Scheibchen des Tumors lassen weder im Plasma, noch im Kern der Zellen Glykogen bei *Best*-Carminfärbung darstellen. Deutlicher als in Paraffinschnitten ist in mit Sudan gefärbten Gefrierschnitten die polycyclische Begrenzung der Zellen zu erkennen, im Protoplasma eines Teiles dieser lassen sich bald spärlicher, bald reichlicher sudanophile Tröpfchen darstellen. Diese zeigen mitunter auch Doppelbrechung. Bei Einschlüßfärbung mit weinsteinsaurem Thionin von Gefrierschnitten mehrfach der Leib einzelner Zellen fast zur Gänze oder nur partiell von metachromatisch rotviolett oder bräunlichviolett sich anfärbenden Substanzen erfüllt. Vorausgehendes Verweilen der Gefrierschnitte

vor der Thioninfärbung in heißem Alkohol läßt diese metachromatischen Stoffe nicht mehr aufscheinen, somit dürfen sie fettigen Charakters sein.

Bei der Trichromfärbung mit *Ponceau de Xylidine*-Säurefuchsin-Anilinblau bietet das Plasma der Tumorelemente wechselndes Aussehen dar. Es zeigt schmutzig-bläuliche oder aber bläulichrote Farbe und enthält kleine und kleinste Vakuolen bzw. erscheint es gelegentlich vorwiegend in den großen Elementen von einem stark rot gefärbten, körnig-fädigen Netzwerk durchzogen. Diese sehr kleinen acidophilen Körnchen oft stark lichtbrechend, aber wie schon erwähnt, nur in einem Teil der Elemente aufzufinden, und zwar vor allem in den großen Tumorzellen.

Das Plasma der Zellen eines parallel gefärbten Schnittes eines Corpus luteum graviditatis erscheint feinstkörnig, netzig, rötlich bis blaßbläulichrot. Allerdings sind die Granula wesentlich kleiner und auch weniger stark lichtbrechend als in den Zellen des Tumors. Doch ist daran zu denken, daß es sich um Organgewebe handelt, während andererseits Tumorzellen, die auch eine leichte Polymorphie zeigen, vorliegen.

Das *Ovarium* der rechten Seite bindegewebsreich, enthält in seinem Stroma lediglich ganz vereinzelt Corpora candiantia, seine Gefäße sklerosiert, mit hyalin verdickter Wand. In den tieferen Rindenschichten sieht man einzelne kleinere, cystische, glattwandige Hohlräume, die von einem kubischen bis zylindrischen Epithel mit großen, dunklen Kernen ausgekleidet werden. An der Oberfläche des Eierstocks, von diesem bisweilen durch das Oberflächenepithel, zumeist jedoch durch die Tunica albuginea getrennt, andererseits aber dem Stroma ovarii unmittelbar aufsitzend, eine gleiche Zone aus analogem Tumorgewebe bestehend wie im linken Ovar. Auffällig erscheint jedoch, daß das Tumorgewebe hier nur aus größeren Elementen mit reichlich oxyphilem Plasma besteht. Im Bindegewebe des Hilus ovarii verstreut Stränge und Haufen des gleichen Tumorgewebes. Die zugehörige Tube zeigt Atrophie der Schleimhaut, das Mesosalpingium neoplastisch infiltriert.

In einem Schnitt vom Zwerchfell und Dünndarm gleich ausschende Serosametastasen wie am übrigen Peritoneum.

Das Endometrium des *Corpus uteri* im Schnitt 1 mm dick, drüsenarm, das Oberflächenepithel fehlt zumeist, das Drüsenepithel mittelhoch zylindrisch, plasmaarm, der Kern relativ groß, oval. Zum Teil das Drüsenepithel durch Autolyse in Desquamation und überdies in der Lichtung rötliche, krümelige Massen. Der Glykogennachweis nach *Best* in Plasma und Kern der Drüsenzellen negativ (allerdings handelt es sich um in Formalin fixiertes Material). Die leicht cystisch ausgedehnten Drüsen liegen vor allem in den dem Myometrium nahen Schichten der Schleimhaut. Das Stroma (Abb. 7) herdförmig stark leukocyitär durchsetzt, mit kleinen Blutungen, ödematös, seine Zellen besonders in der oberen Schleimhauthälfte groß, rundlich, polycyclisch begrenzt, unmittelbar aneinanderschließend, mit einem großen, runden oder ovalen, bläschenförmigen Kern. Das Plasma mit Eosin blaßrötlich gefärbt, inhomogen, wie feinnetzig. Glykogennachweis negativ. Diese großen wie *decidual umgewandelten* Stromazellen liegen um weite Gefäße, oft von besonderer Größe. In der unteren Hälfte der Schleimhaut zwischen den spärlichen Drüsen die Kerne der Stromaelemente kleiner, chromatinreicher, aber oval, von einem schmäleren Plasmasaum umgeben. Die Gefäße in der Tiefe der Schleimhaut meist kleiner und dünnwandiger, sowie auch spärlicher als nahe der Oberfläche. Kleine Schleimhautareale völlig nekrotisch und stark leukocyitär durchsetzt. Die Endomyometriumgrenze relativ scharf. Nur vereinzelt im Myometrium von Zylinderepithel ausgekleidete, auch cystisch weite, drüsige Hohlräume, in ihrer Wand ein schmaler Streifen cytogenen Gewebes mit sowohl spindeligen Stromazellkernen, als auch großen, deciduaähnlichen Zellen. Das Myometrium ödematös, eine auffällige Größenzunahme der Muskelfasern nicht feststellbar, im Stroma

weite, stark blutgefüllte Gefäße, sowie herdförmig starke leukocytaire Infiltration. Größere Muskelareale lassen offensichtlich ischämisch bedingte Nekrose und Nekrobiose der Zellen erkennen, in ihren Randpartien reichlich Leukocyten im Interstitium. Gefäßverschlüsse nicht zu sehen. An der Serosaseite der Gebärmutter schließt an die Muskulatur ein Streifen von Tumorgewebe an, das sich zumeist aus größeren Elementen aufbaut, im übrigen von dem schon beschriebenen nicht abweicht.



Abb. 7. Paraffinschnitt. Hämatox.-Eos.-Färbung. Vergr. 125fach.
Gebärmutterschleimhaut. a Große, deciduale Stromaelemente, b Uterindrüse.

Zusammengefaßt handelt es sich um eine vermännlichte kachektische Frau, die als Zeichen der Entweiblichung hochgradige Atrophie der Mammæ und hochgradigen Ausfall des Kopfhaares erkennen läßt. Als Zeichen der Vermännlichung findet sich Behaarung männlichen Charakters im Sinne einer Barba virilis, sowie stärkere Behaarung des Thorax, virile Gesichtszüge und eine leichte Vergrößerung der Clitoris. Die Leichenöffnung ergab das Vorliegen eines entsprechend seiner Lage zu den Nachbarorganen, besonders der Tube, dem linken Ovarium angehörigen Tumors mit Peritonealmetastasen. Sein *jeingewebliches Bild* erinnert an das endokriner Organe, etwa vom Charakter der Nebennierenrinde mit auffallendem Gefäßreichtum. Die Untersuchung der übrigen innersekre-

torischen Organe ergibt Atrophie des rechten Eierstocks und beider Nebennieren; dagegen sind Pankreas, Zirbeldrüse, Epithelkörperchen und Schilddrüse nicht auffällig verändert, in der Hypophyse eine geringgradige Vermehrung basophiler Elemente. Das Mammaparenchym atrophisch, mit umfänglicher Cystenbildung. Das knöcherne Schädeldach zeigt eine ausgeprägte innere frontale Hyperostose, weitere Veränderungen des Skelettsystems fehlen, sie waren auch nicht zu erwarten; da zur Zeit des Krankheitsprozesses ein Knochenwachstum nicht mehr möglich war. Als auffälligen Befund fanden wir eine deciduale Umwandlung des Stromas der atrophischen Gebärmutter Schleimhaut, außerdem fand sich eine Endo- und Myometritis mit kleinen Nekroseherden im Myometrium und eine Adenomyosis interna.

Als vermännlichende Geschwülste des Eierstocks sind mit einzelnen Ausnahmen einerseits *großzellige Tumoren* bekannt, die man für sog. *Luteome* (Bingel-Schultze, Sellheim, Glynn, Wallart, Lissowetsky, Pali u. a.) bzw. *Hypernephrome* (Schiller, Miller u. a.) angesehen hat, andererseits die eigentlichen *Arrhenoblastome* (Rob. Meyer). Der letztgenannte unterscheidet dabei das Adenoma testiculare ovarii (Pick), das relativ selten deutliche Vermännlichung zeigt und die atypische, zumeist solide Form tubulärer Geschwülste epithelialer Natur mit teilweise sarkomartigem Aussehen. Übergänge beider reiht Robert Meyer in eine Mittelklasse ein, die gewissermaßen die Brücke zwischen atypischer Form und dem tubulären hodenähnlichen Adenom des Eierstocks darstellt.

Unsere Beobachtung wäre zunächst ganz allgemein den großzelligen Eierstocksgeschwülsten zuzuzählen, die man im Schrifttum der neueren Zeit eher geneigt ist, als Hypernephrome wie als Luteome zu deuten. Denn auch bei extraovariellen hypernephroiden Tumoren, z. B. der Nebenniere, wurde bekanntlich Vermännlichung der Trägerin beobachtet und außer den Marchandschen Nebennieren im breiten Mutterband konnte Robert Meyer auch in Ovarien versprengte Nebennierenkeime finden, die als Ausgangspunkt für diese Geschwülste angesehen werden können. In den verschiedenen Schilderungen dieser großzelligen Eierstocksgeschwülste wird das mikroskopische Bild ziemlich einheitlich dargestellt. Die Angaben sowohl über Glykogen- und Fett-, wie auch über den Lipoidgehalt des Plasmas der Tumorelemente sind allerdings wechselnd, es wird sowohl auf die Ähnlichkeit der Tumorzellen und des Aufbaues der Geschwulst mit Nebennierenrindengewebe, als auch mit Elementen des Corpus luteum hingewiesen.

Nebennierenrinde und Corpus luteum werden beide aus Gruppen von rundlichen, gegeneinander abgeflachten, in epitheliale Verband gelegenen Zellen mit rundlichen Kernen aufgebaut, deren reichliches Plasma mehr oder weniger fettige Substanz enthält. Die Thekaluteinzellen sind zwar im allgemeinen kleiner als Granulosaluteinzellen und besitzen einen dunkleren Kern, sind aber in gewissen Reifestadien gelber

Körper von den letzteren nicht zu trennen. Zwischen den Zellgruppen sowohl der Nebennierenrinde bzw. der Theka- und auch Granulosaluteinzellen spärliches, zahlreiche weite capillare Gefäße enthaltendes Bindegewebe, wobei an beiden Stellen die Epithelzellen zu den Gefäßen innige nachbarliche Beziehungen zeigen, wie es endokrinen Organen zukommt. Da nun die einzelnen Elemente beider Organe keine faßbaren morphologischen Unterschiede zeigen, wird es verständlich, daß bei deren blastomatöser Umwandlung — wobei nur mehr von *Ähnlichkeit* mit Organgewebe gesprochen werden kann — ein Entscheid über die formale Genese der Geschwülste oft unmöglich erscheint. Die sich aus epithelialen Elementen zusammensetzenden Areale der Geschwulst des geschilderten Falles erinnern auch durch ihren Reichtum an Capillaren und ihren Aufbau nach Art endokriner Organe, sowie durch den Fettgehalt der Zellen an Elemente sowohl der Nebenniere wie auch des Corpus luteum. Die Tatsache, daß teils kleinere, teils größere Geschwulstzellen wohl gegeneinander abgegrenzte Areale bilden, läßt zwar zu einem Vergleich mit Granulosa- und Thekaluteinzellen ein, doch dürfte es sich hierbei wohl eher um kleinere, unreife und größere, mehr differenzierte Tumorelemente einheitlicher Herkunft handeln.

Schiller erwähnt, daß Elemente eines Hypernephroms scharfe Zellgrenzen zeigen, pflanzenzellähnlich sind, während vor allem nicht luteinisierte Granulosazellen gegeneinander nicht scharf begrenzt sein sollen, sondern durch Plasmabrücken miteinander verbunden sind. Er möchte diesen Unterschied zur Differentialdiagnose Luteom:Hypernephrom heranziehen. Wenn ein solcher Schluß erlaubt ist, so erweckt das mikroskopische Bild des in Rede stehenden Tumors in dieser Hinsicht den Eindruck eines „Luteinzelltumors“, denn besonders die kleinen, weniger fettbeladenen oder fast fettfreien Tumorelemente zeigen undeutliche Abgrenzung. Demgegenüber muß jedoch darauf verwiesen werden, daß die Hypernephrome ganz allgemein, wie bekannt, in typische, pflanzenzellähnliche und atypische unterschieden werden. Bei letzteren, die sarkomähnliches Aussehen zeigen, ist die Abgrenzung der einzelnen Geschwulstelemente voneinander keineswegs deutlich.

Auch das Vorkommen bzw. Fehlen von Glykogen läßt keine sichere genetische Entscheidung zu. Das Fehlen von Glykogen im Kern und Plasma der Tumorzellen, wie in unserem Fall, wird im Schrifttum teils als Gegenbeweis gegen die Diagnose hypernephroider Tumor angeführt (*Hynn* usw.), teils wird dem Ausfall der Glykogenreaktion entscheidende Bedeutung abgesprochen.

In neuerer Zeit hat nun *Vines* in Anlehnung an die schon von *Masson* angegebene Trichomfärbung mit Säurefuchsin, Ponceau de Xylidine und Anilinblau darauf hingewiesen, daß die Zellen der Nebennierenrinde bei beiden Geschlechtern in der ersten Hälfte des intrauterinen Lebens teilweise eine deutliche rote Granulierung ihres Plasmas erkennen lassen.

Er bringt dieses färberische Verhalten mit einer besonderen Hormonbildung in Zusammenhang und betont, daß dieser an normalen weiblichen Nebennieren negative Befunde in 50% der Fälle von Hirsutismus positiv ausfalle. Er glaubt, daß diese acidophile Substanz sowohl in akzessorischen Nebennieren, sowie in Neoplasmen, die von der Nebennierenrinde ihren Ausgang nehmen, vorkommen kann.

Wir haben nun Nebenniere und Tumor unseres Falles auf das Vorkommen derartiger Substanzen im Zellplasma geprüft. Die Reaktion fiel an einem Teil der Nebennierenrindenzellen deutlich positiv aus, ergab aber kein positives Resultat an den Tumorzellen und zeigte analoges negatives Verhalten wie an diesen auch an einem zum Vergleich gefärbten Corpus luteum graviditatis. Demgemäß spricht diese färberische Reaktion im speziellen Fall dafür, als Matrix der Geschwulst eher ein Corpus luteum als verlagertes Nebennierenrindengewebe anzunehmen. Der negative Ausfall der Glykogenreaktion weist in gleiche Richtung, doch wollen wir, da er nur sehr bedingt (s. oben) gegen einen hypernephroiden Tumor spricht, ihm eine entscheidende Bedeutung für die Differentialdiagnose nicht zubilligen.

Die angeführten Versuche, auf Grund des färberischen Verhaltens bzw. der Morphologie Anhaltspunkte für den Charakter der in Rede stehenden Geschwulst zu erhalten, weisen somit darauf hin, daß die Geschwulst in dem vorliegenden Falle von Granulosazellen ihren Ausgang genommen habe. Dies setzt voraus, daß den angeführten, im Schrifttum niedergelegten Reaktionen eine entsprechende Beweiskraft zukommt. Es bleibt aber zunächst noch die Frage unentschieden, ob die Geschwulst als solche auch Ursache der Vermännlichung der Kranken gewesen ist oder die Virilisierung durch andere Organveränderungen hervorgerufen wurde. Hier kommt vor allem noch die Nebenniere als auslösender Faktor in Frage.

Die beiden Nebennieren sind atrophisch, sie enthalten keine mit Hämatoxylin-Eosin stärker gefärbten, lipoidfreien Zellen der „androgenen“ oder X-Zone an der Rindenmarkgrenze, deren Hypertrophie Ursache der Virilisierung bei Frauen (*Grollmann*) sein soll. *Gornatigh* hält pigmentierte Zellen an der Rindenmarkgrenze für Reste der androgenen Zone und sagt, daß sie bei Frauen mit Hirsutismus hypertrophieren.

Die Zone pigmentierter Zellen an der Rindenmarkgrenze der Nebenniere unseres Falles erscheint auch in den atrophischen Organen nicht auffällig verbreitert. Wir können also die Nebenniere — allerdings soweit wir dies morphologisch zu erfassen vermögen — als Ursache der Vermännlichung ausschließen, aber auch alle anderen eventuell in Frage kommenden endokrinen Organe ergaben hierfür keinen Anhaltspunkt. Die Eierstocksgeschwulst muß also als eine „vermännlichende“ angesehen werden.

Pick nahm seinerzeit an, daß die testikulären Eierstocksadenome von einem Ovotestis abstammen, also aus blastomatös verändertem Hodengewebe bestehen. *Robert Meyer* leitet diese Geschwülste von indifferenten Zellen des rete ovarii der ursprünglich bisexuellen Keimdrüsenanlage ab (auch die großzelligen, als Luteome und Hypernephrome gedeuteten Tumoren) und will mit dem Namen Arrhenoblastom sagen, daß dem Tumor ein männlich gerichtetes bzw. nach der männlichen Seite artendes Gewebe zugrundeliege. Er ist der Ansicht, daß die Tumorzellen männliches Hormon produzieren und auf diesem Wege die Veränderungen hervorrufen. *Halban* hingegen betonte, daß es Geschwülste verschiedener Art seien und deutet die Geschlechtsumstimmung nach seiner bekannten Theorie von dem protektiven Einfluß der Keimdrüsen auf die Geschlechtscharaktere durch Manifestwerden des früher latenten Hermaphroditismus.

Nach der Epistasetheorie von *Goldschmidt* wären, wie dies *Moskowitz* betont, die virilisierenden Merkmale der Frauen durch Rückfall in das ursprüngliche Geschlecht frühembryonaler Zeit zu werten. Nach *Moskowitz* besteht bei diesen Frauen eine sehr geringe weibliche Epistase, die dauernd abnehmen kann, wenn aus irgendwelchen Gründen der männliche Faktor wieder überwiegt und *Moskowitz* ist der Ansicht, daß dieser Zustand unklarer Zellgeschlechtlichkeit zu einem Reiz führe, der erst die Veranlassung zur Bildung virilisierender Tumoren gibt. Dabei wird die Bildung von männlichem Sexualhormon durch die Tumoren als primär die Virilisierung auslösendes Moment abgelehnt.

Spilling meint, daß es sich bei den Arrhenoblastomen meist um Teratome handelt, die einen einseitig auf die männliche Keimdrüse zugerichteten Entwicklungsgang nehmen, doch konnte man Keimdrüsen-gewebe in Teratoblastomen bis jetzt nicht nachweisen. Man neigt daher eher zur Ansicht, daß es sich in ähnlichen Fällen um zwei getrennte, in keiner Beziehung zueinander stehende Tumoren handelt.

Jede dieser Theorien hat ihre Anhänger und Gegner gefunden. Bevor wir uns für unseren Fall der einen oder anderen anschließen, wollen wir versuchen, die Wirkungsweise der Geschwulst weiter auf dem Wege über die geschilderten Veränderungen in anderen Organen zu analysieren.

Die allen endokrinen Organen, wie angenommen, übergeordnete Hypophyse, zeigt z. B. beim Chorionepitheliom typische Schwangerschaftsveränderungen. Es erschien daher naheliegend, auch in unserem Fall den Hirnanhang besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Wir fanden nur schüsselförmige Atrophie der Hypophyse und Basophilismus in der Adenohypophyse.

Über die Verschiebung des Mengenverhältnisses der Drüsenzellen des Vorderlappens der Hypophyse sowohl durch pathologische wie durch physiologische Faktoren liegen wechselnde Angaben vor. Bei Frauen werden gegenüber Männern ganz allgemein mehr Eosinophile gefunden,

bei Frauen über 50 Jahren sollen jedoch die Chromophoben um etwa 4% und die Basophilen um etwa 2% vermehrt sein, die Eosinophilen um 6% vermindert¹. Die Produktion der gonadotropen Hormone wird von *Berblinger* den basophilen Zellen zugeschrieben, *Zondek* glaubt, daß die basophilen Elemente die Prolanproduzenten sind. *Frank* meint, daß das Follikelwachstumshormon in der eosinophilen Phase der Hypophysiszelle, das Luteinisierungshormon in ihrer basophilen Phase entsteht. Die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse sollen durch einen vom Corpus luteum abgegebenen Faktor verursacht werden. Andererseits meint *Severinghaus*, daß das Corpus luteum-Hormon eine Reizwirkung auf die Eosinophilen ausübt und im Übermaß verabreicht oder sezerniert, soll es auch die Basophilen stimulieren. Auch über Veränderungen des Hypophysenbildes bei Zufuhr von Nebennierenrindenextrakt oder Cortin liegen widersprechende Angaben vor. Man fand Zunahme der Eosinophilen, Vermehrung der Hauptzellen und der basophilen Elemente (vgl. *Möllendorf*, l. c. S. 546).

Bei hypernephroiden Tumoren mit Virilismus fanden *Scabell* und *Mathias* Vermehrung der eosinophilen Zellen, *Gerstl* und *Nagel* Vermehrung der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens.

Diese Literaturangaben sind somit keineswegs einheitliche. Versucht man sie auf den in Rede stehenden Fall anzuwenden, so wäre die leichte Vermehrung der basophilen Elemente in der Hypophyse unserer 71jährigen Frau mithin einmal physiologisch, andererseits wäre dieser Basophilismus sowohl mit der Vermehrung von Corpus luteum-, als auch von Nebennierenrindenhormon nach den geschilderten Angaben zu vereinen.

Die Untersuchung der übrigen innersekretorischen Organe ergab, wie bereits erwähnt, an keinem derselben morphologisch faßbare Anhaltspunkte, welche auf eine besondere, eventuell abwegige Funktion hinweisen würden. Insbesondere sind auch die Nebennieren nicht in geschwulstmäßiger Weise erkrankt, allerdings zeigen sie einen Pigmentreichtum der Zona reticularis mit positivem Ausfall der Fuchsinreaktion.

Zusammengefaßt erscheinen die Veränderungen dieser inkretorischen Drüsen nicht imstande, die ausgesprochene Virilisierung der in Rede stehenden Patientin herbeizuführen. Auch die Veränderung in der Hypophyse weisen nicht in eine bestimmte Richtung hinsichtlich des Charakters der im linken Ovarium gelegenen Geschwulst. Auffällig erscheint jedoch ein mikroskopischer Befund, der sich bei der Untersuchung des Uterus ergab.

Es ist die *deciduale Reaktion des Stromas der Gebärmutter Schleimhaut* (vgl. Abb. 7), die überdies Zeichen einer schweren Endometritis darbot. Da das eine Ovarium durch die Geschwulst ganz zerstört worden ist und das zweite atrophische weder makroskopisch, noch mikroskopisch

¹ *Möllendorfs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. VI/3.

Follikel oder gelbe Körper enthält, ist anzunehmen, daß die Veränderungen in der atrophischen, drüsenarmen Uterusschleimhaut wohl durch hormonale Wirkung des Tumors selbst oder höchstens durch eine auch durch den Tumor bedingte Umstimmung des gesamten endokrinen Systems zustande gekommen sind. Konform der Annahme, daß der wachsende Follikel am Endometrium Veränderungen des Proliferationsstadiums bedingt, der reifende gelbe Körper auslösend für die Sekretionsphase ist, würde sich die mittelbare oder unmittelbare Wirkung unserer Geschwulst mit der des gelben Körpers decken. Allerdings mit der Einschränkung, daß lediglich das *Stroma* der Schleimhaut Funktion erkennen läßt, während in den *Epithelien* der atrophischen Drüsen (zwar am formolfixierten Material) Glykogen nicht nachgewiesen werden konnte und auch das Aussehen der epithelialen Elemente dem des Ruhestadiums gleicht.

Eine solche auf das Stroma beschränkte Reaktion der Uterusschleimhaut ist als solche bereits bekannt. So berichtet *Gruner*, bei einer glandulären Hyperplasie eine Stromareaktion im Sinne decidualer Umwandlung ohne Sekretionszeichen an den Drüsen bei einer Patientin, die aus therapeutischen Gründen Proluton bekam, gefunden zu haben. Er deutet diesen Befund einmal mit der Annahme, daß vielleicht ohne die Medikation von Gelbkörperhormon überhaupt kein Sekretionsreiz mehr zustande gekommen wäre und unter diesen künstlichen Bedingungen nur noch das Stroma reaktionsfähig war. *Gruner* dachte auch daran, daß die Dosierung zu gering gewesen sei, um auch die Drüsen zur sekretorischen Umwandlung zu bringen. Im vorliegenden Fall ist eine hormonale Beeinflussung des atrophischen Endometriums von seiten der Ovarien auszuschließen, da das eine atrophisch, das andere durch den Tumor zerstört war. Somit ist das Fehlen der bekanntlich durch das Follikelhormon ausgelösten Proliferation der Schleimhaut verständlich. Außerdem ist bei Atrophie des Endometriums die stärkere Verminderung der Drüsen gegenüber dem Schwinden des Stromas bekannt und dies könnte zusammen mit der fehlenden Proliferation erklären, daß allein das *Stroma* auf den vom Tumor ausgehenden hormonalen Reiz reagierte, der gleichwie ein Corpus luteum-Hormon sich auswirkte. Im Hinblick auf diese nur auf das Stroma beschränkte Reaktion des Endometriums wäre allerdings auch an die von *Askanazy* erwähnte Möglichkeit zu denken, daß Tumorzellen die Funktion der Stammzellen nur zu einem Teil übernehmen oder aber auch im Sinne einer Dysfunktion ausüben können.

Arnold, Körner und *Mathias* sahen bei einer 63jährigen Frau mit einem rezidivierenden und metastasierenden Ovarialcarcinom bei fehlenden Ovarien Vergrößerung des Uterus und glandulär-cystische Hyperplasie der Schleimhaut. 2 Monate später fanden sie bei der Sektion eine Deciduabildung, die sie „als Weiterbildung der Verjüngung der Mucosa unter den sich steigenden morphogenetischen Einflüssen der

Geschwulst¹¹ deuten. Sie fassen die hormonale Wirkung des Carcinoms als Luteinzellwirkung, und zwar Thekaluteinzellwirkung auf, da die Geschwulstzellen kleine Elemente darstellen.

Während somit die Veränderungen an den innersekretorischen Organen des geschilderten Falles nicht sehr auffällig sind und uns keine eindeutigen morphologisch faßbaren Anhaltspunkte für die biologische Wirkung der Eierstocksgeschwülste geben, stehen Veränderungen des Endometriums dem gegenüber, die Wegweiser sein können bei der Differentialdiagnose des Tumors.

Bei ähnlichen Fällen des Schrifttums wurde, wie schon erwähnt, entweder an das Vorliegen eines Hypernephroms oder an einen sog. Luteinzelltumor gedacht. Es überwiegen im allgemeinen die Ansichten jener Untersucher, die sich in diesen Fällen für *hypernephroide Geschwülste entschieden haben*. In der Nebenniere und ihren Neoplasmen soll es, wie schon erwähnt, gelegentlich zur Bildung männlichen Hormons kommen; *Steinach* und *Lipschütz* nehmen auch im Corpus luteum solche Stoffe an. In Blastomen könnten diese, im Überschuß produziert, die geschilderten Veränderungen hervorrufen. Im Tierversuch sah man bei Nebennierenrindenhormonzufuhr Vergrößerung des Uterus, Proliferation der Brustdrüsen (*Thaddea*). *Engelhardt, H. O. Neumann* u. a. konnten bei Kaninchen überdies ein Uterusschleimhautbild der Corpus luteum-Phase beobachten. Während dies im Tierversuch schon lange bekannt war, gelang es erst in neuerer Zeit *Neumann* bei zwei ovariectomierten Frauen mit Follikelhormon und synthetischen Desoxycorticosteron mensesartige Blutungen hervorzurufen. Durch eine Strichcurette konnten Schleimhautstückchen mit sezernierenden Uterindrüsen gewonnen werden, allerdings *fehlte eine Stromaumwandlung*. *Neumann* gelangte zu dem Schluß, daß die Nebenniere zwar kein eigenes Sexualhormon enthalte, gab aber der Meinung Ausdruck, daß das Nebennierenhormon dem Sexualhormon, vor allem dem Progesteron, so nahe stehe, daß es dessen Wirkung auslösen könne. Allerdings vernachlässigte er dabei das Fehlen einer decidualen Umwandlung des Stromas völlig.

Wir möchten im Gegensatz hierzu glauben, daß die charakteristische deciduale Stromaumwandlung in unserem Falle doch für ein Blastom spricht, welches seinen Ursprung dem Ovarium zugehörigen Elementen verdankt, wobei diese Annahme sich nicht zuletzt auch auf morphologische Merkmale der Geschwulst stützt. Nicht unberechtigt erschiene nun der Einwand, daß Corpus luteum-Hormonverabreichung aus therapeutischen Gründen noch nie zur Vermännlichung geführt hat, was denn doch zu erwarten wäre. Allerdings kam es dabei auch nie zur Veränderungen nach Art einer Schwangerschaftshypertrichose usw. Demgegenüber könnte eine langdauernde, vielleicht über Jahre sich erstreckende, von einem Tumor des Eierstocks erfolgende Hormonbildung und

-ausschüttung, die etwa auch besonders starke Grade erreicht haben könnte, sehr wohl im Sinne einer Virilisierung sich auswirken.

Für die zweite Ansicht fordert *Robert Meyer*, daß das Bestehen echter Luteinzelltumoren durch den Nachweis einer spezifischen — dem Corpus luteum persistens analogen — Funktion sichergestellt werden müsse. Dieser Forderung entspricht der geschilderte Fall mit der Einschränkung, daß der deciduellen Uterusschleimhautveränderung eine Mitreaktion der Drüsen fehlt. Anzunehmende Ursachen dieser nur partiellen Schleimhautumwandlung (Fehlen des Follikelhormons) wurden schon besprochen. Der in seinem Aufbau an endokrine Organe erinnernde Tumor wäre mithin beim Versuch seiner Klassifikation mit Rücksicht auf seine biologische Auswirkung den „Luteinzelltumoren“ zuzuordnen.

Wie ist nun seine *Entstehung* und seine vermännlichende Wirkung zu erklären? Nach *Robert Meyer* könnte ein solcher Tumor seine Herkunft der Wucherung eines *abnormen Granulosaepithels* verdanken, allenfalls ungenützt liegen gebliebener Granulosazellballen. *Schiller*, der gleichfalls diese wohl wahrscheinlichste Entstehungsmöglichkeit annimmt, erwähnt zwei Wege des Wachstums der Geschwulst: 1. Könnten Granulosazellen luteinisiert werden und dann geschwulstartig wachsen oder 2., wie er eher anzunehmen geneigt ist, könnten die Granulosazellen geschwulstmäßig wuchern und dann luteinisiert werden.

Auch aus noch weniger determiniertem Ovarialgewebe, dem *Ovarialmesenchym*, welches nach *Fischl* auch Muttergewebe des Follikelepithels ist, wäre das Wachstum eines solchen Tumors vorstellbar, wobei die als „Fibroma thecocellulare xanthomatodes ovarii“ (*Löffler* und *Priesel*) geschilderten Tumoren gleichem Gewebe ihren Ursprung verdanken dürften.

Da angesichts des Alters der Patientin (71 Jahre) auch kürzere Zeit vor Beginn der klinischen Krankheitszeichen ein Corpus luteum nicht mehr vorhanden gewesen sein dürfte, möchten wir als Matrix der in Rede stehenden Geschwulst das Ovarialparenchym ansehen.

Was die Frage der Vermännlichung der Trägerinnen derartiger Luteinzelltumoren anlangt, so wäre hiezu folgendes zu sagen: Nach der Theorie von *Halban* würde die abnorm große Menge des Hormons die latente männliche Anlage zur Entwicklung bringen. *Robert Meyer* ist der Ansicht, daß diese großzelligen vermännlichenden Eierstocksgeschwülste seiner atypischen Form der Arrhenoblastome nahestehen und somit einem männlich gerichteten Epithel, das männliches Keimdrüsenhormon produziert, ihre Wirkung verdanken. *Schiller* verlangt, daß für die biologische Wirkung eines Tumors latent heterosexuelle Anlagen des Individuums vorhanden sein müssen, die auf den Tumor ansprechen. Diese Forderung erscheint deswegen berechtigt, da man bei histologisch gleich aussehenden Geschwülsten, z. B. der Nebenniere, Zeichen der Vermännlichung sowohl finden als auch vermissen kann.

Doch ist demgegenüber zu betonen, daß das histologische Bild nur selten bindende Schlüsse auf die Bildung eines hormonal wirkenden Stoffes zuläßt. In unserem Fall läßt der feingewebliche Aufbau wohl die Produktion und auch Abgabe an die Blutbahn eines innersekretorisch wirkenden Stoffes vermuten, dessen Wirkung sich in der Umwandlung des Stromas der Gebärmutter Schleimhaut zu erkennen gibt.

Indem wir unseren Fall als Luteinzelltumor charakterisieren wollen, so können wir einen Teil der Befunde gewiß mit der Produktion eines dem Corpus luteum-Hormon ähnlichen innersekretorischen Wirkstoffes in Zusammenhang bringen, der unmittelbar oder über das inkretorische System zur Wirkung gelangt. Die Vermännlichung läßt sich nach den bekannten Theorien von *Halban*, *Robert Meyer*, *Schiller* erklären, doch glauben wir, daß auch eine Störung der Wechselwirkung der anderen innersekretorischen Drüsen durch die biologisch wirksame Geschwulst hervorgerufen werden kann. Eine solche allgemeine Korrelationsstörung der endokrinen Drüsen ließe vielleicht auch die bei anderen Fällen neben einer Vermännlichung zu findende frontale Hyperostose bzw. Adipositas erklären.

Zusammenfassung. Es wird eine maligne metastasierende Eierstocksgeschwulst bei einer 71jährigen Frau beschrieben. 8 Jahre vor dem Tode setzen erstmalig Krankheitserscheinungen ein, welche sich in erster Linie in einer ausgesprochenen Vermännlichung auswirken. Die Leichenöffnung deckt einen gut kindskopfgroßen Tumor des linken Eierstocks auf. Dieser wird einerseits seinem histologischen Verhalten nach, andererseits im Hinblick auf seine biologische Wirkung (deciduale Umwandlung des Schleimhautstromas im Uterus) als *Luteinzelltumor* aufgefaßt.

Schrifttum.

- Arnold, Körner u. Mathias:* Virchows Arch. **277** (1930). — *Bingel-Schultze:* Dtsch. med. Wschr. **1924 I**, 330. — *Glynn:* J. Obstet. **28** (1921). — *Gruner:* Virchows Arch. **308** (1941). — *Lissowetzky:* Virchows Arch. **288** (1933). — *Löffler u. Priesel:* Beitr. path. Anat. **90** (1936). — *Meyer, Robert:* Z. Geburtsh. **98**, 149 (1930). — Z. Gynäk. **38** (1930). — Beitr. path. Anat. **84** (1930). — *Miller:* Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VII/3. 1937. — *Neumann, Otto:* Zbl. Gynäk. **45** (1941). — *Pali:* Zbl. Gynäk. **1942**, 10. — *Schiller:* Arch. Gynäk. **160** (1936). — *Sellheim:* Z. mikrosk.-anat. Forsch. **3** (1925). — *Spilling:* Frankf. Z. Path. **52** (1938). — *Thaddea:* Die Nebennierenrinde. Leipzig: Georg Thieme 1926. — *Vines:* Zit. nach *Verzar*. — *Wagner:* Z. Geburtsh. **134** (1930). — *Wallart:* Arch. Gynäk. **135** (1929).