

Aus dem Pathologischen Institut der Städt. Krankenanstalten Darmstadt  
(Leiter: Prof. Dr. med. WERNER SCHOPPER).

### Über Chorionepitheliosis\*.

Ein Beitrag zur Genese, Diagnostik und Bewertung  
ektopischer chorionepithelialer Wucherungen.

Von

WERNER SCHOPPER und GÜNTHER PLIESS.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. November 1948.)

Das Chorionepithelioma malignum („Ch. m.“) nimmt auf Grund seiner mannigfachen biologischen Eigentümlichkeiten unter allen bösartigen Geschwülsten eine gewisse Sonderstellung ein. Die Einreihung in die Onkologie gelingt nur unvollkommen, die Diagnose ist oft äußerst schwer zu stellen und der klinische Verlauf läßt nicht selten Überraschungen erwarten. Dabei verdienen die chorionepithelialen Wucherungen in der Vagina in biologischer Hinsicht eine besondere Beachtung. Von den zahlreichen zusammenfassenden Veröffentlichungen über das Chorionepitheliom sind im Rahmen dieser Arbeit vor allem die von ROBERT MEYER, HITSCHMANN, HINSELMANN, FRANKL und NEVINNY hervorzuheben.

Im Zusammenhang mit einer eigenen Beobachtung wollen wir im folgenden ausführlicher auf das gesamte Problem des Chorionepithelioms eingehen, da wir einerseits in der uns zur Verfügung stehenden Literatur keinen gleichartigen Fall gefunden haben und da andererseits die vorliegenden Untersuchungsergebnisse geeignet erscheinen, uns im Verstehen des *biologischen* Geschehens beim Ch. m. um ein Geringes weiterzuhelfen. Nach Schilderung unseres Falles wollen wir seine Stellung zum Ch. m. aufzeigen, wie sie sich bei der Berücksichtigung unserer Erkenntnisse über formale und kausale Genese der chorionepitheliomatösen Wucherungen ergibt. Vor allem wollen wir versuchen, in der biologischen Bewertung der *ektopischen* chorionepithelialen Wucherungen in der Vagina und Vulva zu einer klaren Einteilung zu kommen, indem wir den Begriff der *Chorionepitheliosis* (s. S. 371) zwischen das maligne ektopische Chorionepitheliom und die einfache Zotten- bzw. Chorionzellenembolie einschalten und die bisherigen Veröffentlichungen über chorionepitheliale Vaginalherde unter diesen Gesichtspunkten einer zusammenfassenden Betrachtung unterziehen.

---

\* Herrn Prof. Dr. PAUL SCHNEIDER gewidmet zu seinem 70. Geburtstag.

Es folgt eine kurze Schilderung des von uns untersuchten Falles:

Eine 33jährige Frau kam am 25. 8. 47 wegen heftiger Blutung aus der Vagina in klinische Behandlung. 1943 war eine Totgeburt im Mens VI ohne erkennbare Ursache vorausgegangen. Letzte Menses am 25. 5. 47. Am 25. 8. 47 hatte die Pat. einen schweren Sack mit Kartoffeln gehoben, worauf sich die Scheidenblutungen einstellten. Pat. berichtete, daß viel Blut abgegangen war. Die Allgemeinuntersuchung ergab eine gesund aussehende kräftige Frau in gutem Ernährungszustand ohne krankhaften Organbefund. Der Uterus war entsprechend einer Gravidität im Mens III—IV vergrößert und ohne irgendwelche Besonderheiten. Dafür fand sich aber in der vorderen Vaginalwand 2 Querfinger breit hinter dem Introitus vaginae eine nicht ganz kirschgroße dunkellivide verfärbte stark blutende Geschwulst, die sich polypartig in die Schneide vorwölbte und als geplatzter Varix aufgefaßt wurde. Die Vagina wurde tamponiert, die Tamponade nach 2 Tagen entfernt, worauf die Blutung stand. — Nach einer Woche stellte sich erneut, diesmal allem Anschein nach eine arterielle Blutung aus dem Scheidenknoten ein, der nunmehr exzidiert wurde, wobei die tieferen Teile desselben in der Vaginalwand zurückblieben. Der Defekt wurde durch 3 Nächte gedeckt<sup>1</sup>.

Bei der histologischen Untersuchung des Scheidenknotens fanden sich chorionepitheliale Wucherungen mit Gewebsdestruktion und Gefäßarrosion als Ursache für die Blutungen. Der histologische Befund, der später eingehend geschildert wird, konnte ein ektopisches Ch. m. der Vagina sein, mußte aber auch den Verdacht auf ein Ch. m. oder eine Blasenmole im Uterus mit vaginaler Metastasierung erwecken. In praktischer Hinsicht ergab sich deshalb die Frage: Genügte die unvollkommene Excision des Scheidentumors oder war ein aktives Vorgehen gegen den Uterus ohne Rücksicht auf die Schwangerschaft anzuraten? Sollte der Uterus samt Inhalt entfernt werden oder war zunächst lediglich eine Ausräumung des Uterusinhaltes unter Schonung des Uterus zu erwägen?

Wegen dieses histologischen Befundes wurde die Pat. vom 17. 9. bis 26. 9. 47 zur eingehenden klinischen Untersuchung in die Städt. Frauenklinik Darmstadt aufgenommen<sup>1</sup>. Hier fanden sich alle Zeichen einer normalen Gravidität im Mens IV ohne Verdacht auf Ch. m. oder Blasenmole im Uterus, wenn auch das frühe Stadium der Gravidität keine ganz endgültige Entscheidung erlaubte. Die am 25. 9. 47 angestellte AZR. fiel einfach positiv aus, während sie bei 100facher Verdünnung negativ war und somit ebenfalls zum mindesten nicht für ein Ch. m. oder eine Blasenmole sprach. Auch der Vaginalbefund im Bereich der Operationsnarbe ergab keine auffälligen Veränderungen im Sinne eines Rezidives.

Nunmehr entschloß man sich unter dauernder ärztlicher Kontrolle abzuwarten und konservativ vorzugehen. Die Schwangerschaft nahm ihren normalen Fortgang. Am 23. 2. 48 wurde die Pat. von einem gesunden Kind entbunden. Die uns übersandte Placenta samt Eihäuten war vollständig und bot makro- und mikroskopisch keinerlei pathologischen Befund. Der Blutverlust bei der Geburt war aber sehr stark, so daß sich im Wochenbett eine sekundäre Anämie bemerkbar machte, die unter stationärer Behandlung innerhalb von 14 Tagen soweit behoben

<sup>1</sup> Die klinischen Daten verdanken wir Herrn Prof. KÜSTER, dem Leiter der Städt. Frauenklinik Darmstadt, und Herrn Dr. med. FRECH, Michelstadt i. Odenwald.

war, daß die Pat. mit 53 % Hb entlassen werden konnte. Die Frau ist gegenwärtig (14 Monate post operationem, 8 Monate post partum) subjektiv und objektiv völlig gesund. ASCHHEIM-ZONDECK-Reaktion negativ.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der AZR. sowie der normale Verlauf der Gravidität und der Geburt zeigten, daß sich der histologisch begründete Verdacht auf maligne metastatische oder ektopische chorionepitheliomatöse Wucherungen nicht bestätigte.

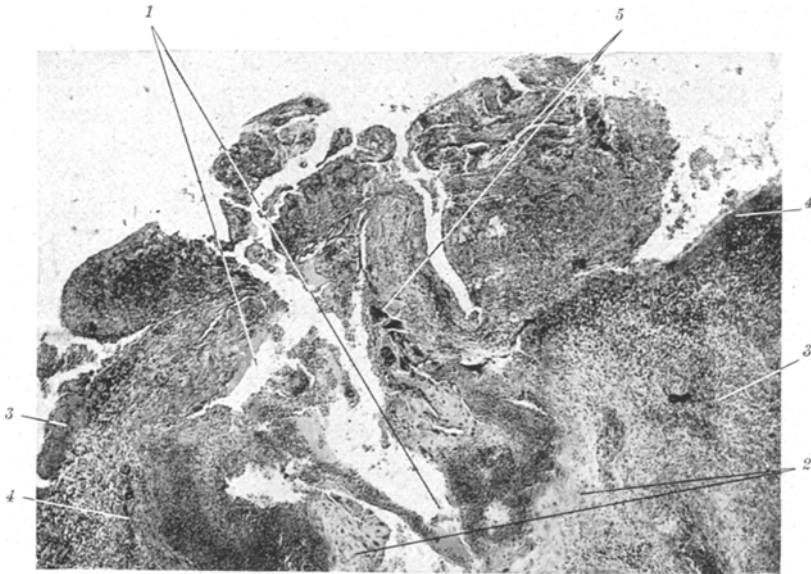


Abb. 1. Fistelkanal des nach außen durchgebrochenen chorionepithelialen Vaginalherdes (1) mit fibrinoid umgewandelten decidualen Randpartien (2). Seitlich anschließend kleinzellig infiltriertes Vaginalgewebe (3) mit erhaltenem Plattenepithelüberzug (4).

Aus dem Kanal hervorquellende chorionepitheliale Wucherungen (5) zwischen Gewebstrümmern und Fibringerinnseln. H.-E.-Färbung. Vergr. 55fach.

Anschließend folgt eine ausführliche histologische Beschreibung des Vaginalherdes, der in seinem Aufbau nach den bisher geläufigen histologisch-diagnostischen Regeln dem Befund eines Ch. m. entspricht.

Es handelt sich makroskopisch um ein etwa kirschgroßes Gebilde, das zum größten Teil aus von nekrotischen Gewebsresten durchsetzten Blutkoagula besteht. Nur zu einem Drittel ist der makroskopisch einem Hämatom vergleichbare Herd in unterschiedlicher Dicke von Vaginalgewebe umgeben. Ungefähr im Zentrum des Vaginalgewebsmantels erkennt man eine linsengroße, von Blutkoagula bedeckte Perforation des Epithelüberzuges. Es werden zunächst Gefrierschnitte, später Stufenschnitte von in Paraffin eingebettetem Material angefertigt und verschiedenen Färbemethoden unterworfen.

Betrachten wir zuerst eine Übersichtsaufnahme der chorionepithelialen Wucherungen im Bereich der Durchbruchsstelle durch die Vaginalwand (Abb. 1), so findet sich ein schmaler Kanal, der den mit chorionepithelialen Wucherungen und Gewebstrümmern ausgefüllten Hämatomherd mit der Vaginalwandoberfläche

verbindet und aus dem pilzförmig von nekrotischen Gewebstrümmern umgebene syncytiale Zellverbände hervorquellen, bzw. aktiv herauswuchern. Verfolgt man den Durchbruchkanal auf Stufenschnitten, so findet man ein größeres, wahrscheinlich venöses Gefäß mit weitgehend fibrinoid umgewandeltem decidualen Gefäßmantel, dessen Wand sich allmählich in den Fistelkanal verliert und dessen Reste zum Teil noch den Kanal auskleiden. Aus diesem Gefäß ist allem Anschein nach die erste Blutung eingetreten. Aber auch der tiefer im Vaginalgewebe gelegene Hämatomherd ist wohl später im Bereich dieses Locus minoris resistentiae der ihn bedeckenden Vaginalwand unter weiterer Zerstörung des

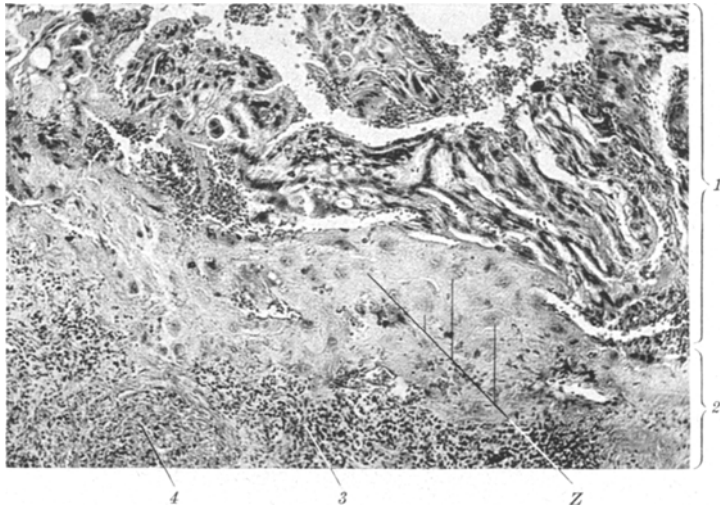


Abb. 2. Ausschnitt aus dem kommunizierenden Kanal: Syncytiale Wucherungen und Langhanszellen im Lumen des Kanals (1). Fibrinoid umgewandelte, von chorialen Zellen durchsetzte deciduale Wandung des Kanals (2) mit verdämmenden Zellen (Z). Anschließend rundzellig infiltriertes Vaginalgewebe (3) mit einem thrombosierte Gefäß (4). H.-E.-Färbung. Vergr. 110fach.

fibrinoid umgewandelten Gefäßes und Benutzung der bereits vorhandenen Perforation hier nach außen durchgebrochen und hat den Anlaß zur zweiten Blutung gegeben.

Der diesen Kanal und auch den Hämatomherd begrenzende deciduale Fibrinoidmantel (Abb. 2) verdient besondere Beachtung, da er in seinem Aufbau an den in utero an der Placentarstelle entstandenen NITABUCHSchen Fibrinoidstreifen erinnert und da ihm für die Bewertung des Vaginalherdes besondere Bedeutung zukommt; in ihm erkennt man verdämmende chorale Wanderzellen und Deciduaellen (Abb. 2), die sich im Bereich fortgeschrittener fibrinoider Umwandlung zum Teil nicht mehr unterscheiden lassen. Im Lumen des Kanals finden sich große Verbände von syncytialen Elementen und Langhanszellen (Abb. 2 und 3), die stellenweise auch innerhalb des Fibrinoidmantels angetroffen werden (Abb. 4). Nach außen an diese Zone schließt sich das von diffusen Infiltraten aus gelapptkernigen, vor allem zahlreichen eosinophilen Leukocyten sowie Lymphocyten durchsetzte Vaginalgewebe an, mit Übergang in Kolloquationsnekrose in den oberflächlichen Schichten nahe dem Epithelüberzug in der Umgebung der Perforationsstelle (Abb. 1 und 2).

Indem gesamten chorionepithelialen Vaginalherd ist bei schwacher Vergrößerung eine schalenförmige Schichtung der einzelnen Abschnitte zu erkennen (Abb. 5).

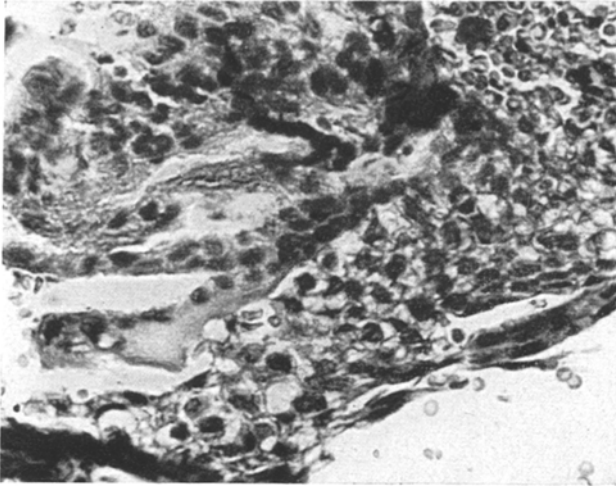


Abb. 3. Langhanszellen im Lumen des kommunizierenden Kanals mit Übergang in Syncytien. H.-E.-Färbung. Vergr. 410fach.

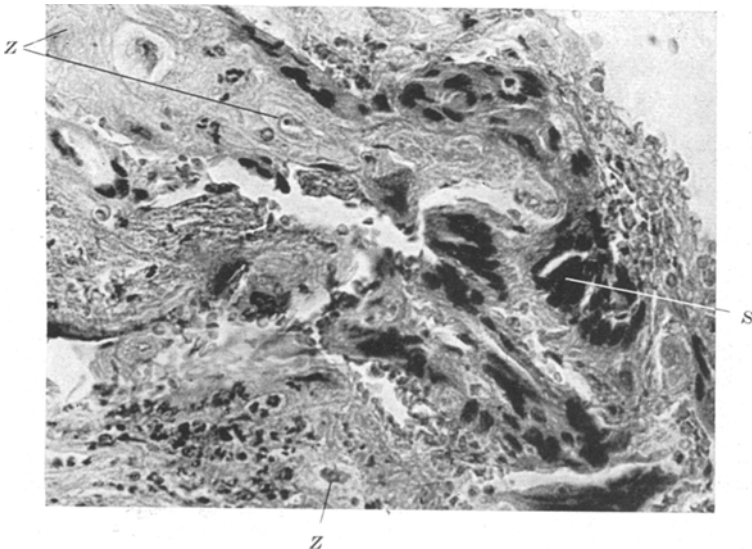


Abb. 4. Starke Vergrößerung aus Abb. 1. Syncytiale Wucherungen (S) zwischen fibrinoid umgewandeltem Deciduagewebe mit verdämmern den decidualen und chorialen Zellen (Z). H.-E.-Färbung. Vergr. 340fach.

Das Innere wird von dem einem massiven Hämatom ähnlichen Gebilde eingenommen, an das sich im Halbkreis nach außen eine mit Eosin deutlich rot gefärbte

Schicht anschließt. Als dritte Zone folgt ein verschieden breiter Abschnitt erhaltenen restlichen Vaginalgewebes und darüber als Abschluß nach außen das Plattenepithel der Vaginalschleimhaut.

Bei starker Vergrößerung findet man in dem zentralen Hämatom, eingeschlossen in Blut- und Fibringerinnsel, größere und kleinere, zum Teil nekrotische Gewebspartien, die sich homogen mit Eosin färben und wohl Reste fibrinoid umgewandelten Vaginalgewebes darstellen, hier und da umgeben von chorialen syncytialen Wucherungen. Eingeschlossen in die fibrinoid geronnenen Massen finden sich gequollene größere verdämmende Zellen mit unscharfen Zellgrenzen

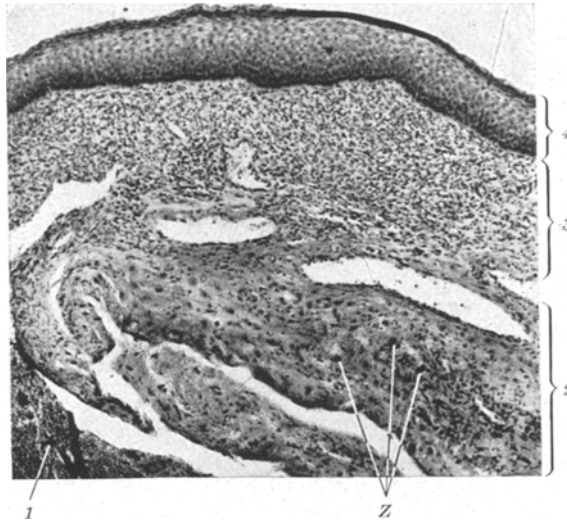


Abb. 5. Wand des Vaginalherdes seitlich der Perforationsstelle. Zentral gelegenes Hämatom mit chorionepithelialen Zellen zwischen Gewebstrümmern und Blutgerinnsel (1). Zone der fibrinoiden decidualen Umwandlung mit fibrinoid umgewandelten Gefäßen (2), durchsetzt von chorialen Zellen (Z). Kleinzellig infiltriertes restliches Vaginalgewebe (3). Epithelüberzug (4). H.-E.-Färbung. Vergr. 65fach.

und vielgestaltigen großen Kernen mit wechselndem Gehalt und Verteilung des Chromatins, deren Einordnung Schwierigkeiten bereitet. Sie erinnern zum Teil an choriale Wanderzellen, zum Teil ähneln sie mehr verdämmenden gequollenen Deciduazellen (s. auch Abb. 2 und 4). Der sich als Begrenzung des Hämatoms gegen das restliche Vaginalgewebe anschließende verschiedene breite fibrinoid umgewandelte Deciduastrifen wurde schon stellenweise im Durchbruchskanal beobachtet und dort näher beschrieben. Wo ihm die Blutgerinnsel nur locker anliegen, finden sich syncytiale Zellverbände in unscharfer Begrenzung gegen diese Zone (s. auch Abb. 2 und 4). Diese besteht auch hier aus stark eosinfärbbarem fibrinoid umgewandeltem decidualen Vaginalgewebe, das eine teils homogene, teils feinfibrilläre Struktur erkennen läßt und in dem sich keine elastischen und kollagenen Faserstrukturen mehr darstellen lassen. Auch hier ist diese Zone dicht durchsetzt von chorionepithelialen Zellen mit dunklen unregelmäßig gestalteten Kernen zwischen decidual umgewandelten mehr oder weniger gut zu differenzierenden Zellelementen der Vagina.

Ohne scharfe Grenze geht diese Zone in die Schicht restlichen vaginalen Gewebes über. Hier findet man ein ödematös aufgelockertes teils spindelzelliges,

teils von deutlich decidual umgewandelten Zellen gebildetes Stroma mit zahlreichen erweiterten capillarvenösen Gefäßen, stellenweise perivascular angeordnete Infiltrate von gelapptkernigen Leukocyten und Lymphocyten, dazwischen auch lebensfrische choriale Elemente. Sie haben den (NITABUCHSchen) Fibrinoidstreifen durchbrochen und streben einzeln oder in Reihen, zum Teil unter Bildung von Riesenzellen zu den erweiterten venösen Gefäßen hin, in deren Wandung sie besonders oft dichte Lagerung zeigen. Unter ihrem Einfluß geht in diesen Gebieten, wie es die van-Gieson- und Elasticafärbung zeigen, die Struktur des

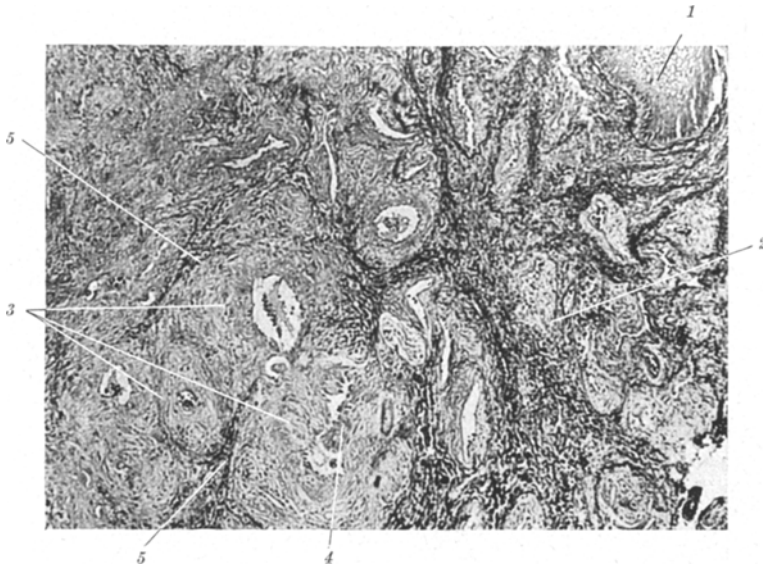


Abb. 6. Übersichtsaufnahme aus der Umgebung des Vaginalherdes: Plattenepithel (1). Zone mit relativ gut erhaltenen Strukturen der elastischen Fasern des Zwischengewebes und der Gefäße (2) mit langsamem Übergang in Vaginalgewebe mit fibrinoid umgewandelten Gefäßmänteln (3) bei Intimahyperplasie (4) und weitgehendem Untergang elastischer Gefäßwandelemente. Fibrinoid umgewandeltes Zwischengewebe mit spärlichen Resten elastischer Fasern (5). Choriale Zellen nicht sicher nachzuweisen. Elasticafärbung mit Orcein-Hämatoxylin-Pikrofuuchsin. Vergr. 70fach.

Stroma und der Gefäßwände verloren, diesich oft in miniaturhafte fibrinoide Mäntel umbilden (Abb. 6). Diese Gefäße zeigen die auch an den Uteringefäßen zu beobachtende Intimahyperplasie mit Einengung ihrer Lumina. Daneben finden sich aber auch in dieser Gewebszone die verdämmernden großen gequollenen Zellen, die hier infolge intensiver Kernfärbbarkeit wohl als degenerierende choriale Wanderzellen aufzufassen sind. Stellenweise brechen choriale Zellen auch in die Lumina kleinerer Gefäße ein und zeigen alle Übergänge zu typischen kleinen intravasal wuchernden syncytialen Verbänden.

Reste von Placentarzotten sind in den Schnitten nirgends nachzuweisen. Möglicherweise sind bei der starken Blutung aus dem Vaginalherd verschlepptes Zottenmaterial und auch chorionepitheliale wuchernde Elemente herausgespült worden.

Zum Vergleich bringen wir anschließend eine Aufnahme aus einem metastatischen Vaginalherd bei orthotopem Chorionepitheliom mit multiplen Lungenmetastasen. Hier erkennt man ein nur mit Blutungen

und rundzelliger Reaktion einhergehendes Einschmelzen des Vaginalstroma durch die vordringenden chorionepitheliomatösen Wucherungen ohne Entwicklung fibrinoider und decidualer Gewebsveränderungen (Abb. 7).

Vergleichen wir den Scheidenknoten in unserem Falle mit der Beschreibung, die NÜRNBERGER vom „Ch. m.“ der Vagina gibt, so finden wir alle Charakteristika desselben in unserem Falle wieder. Die Besonderheit liegt darin, daß die Wucherungen ausgeheilt sind, obwohl sie

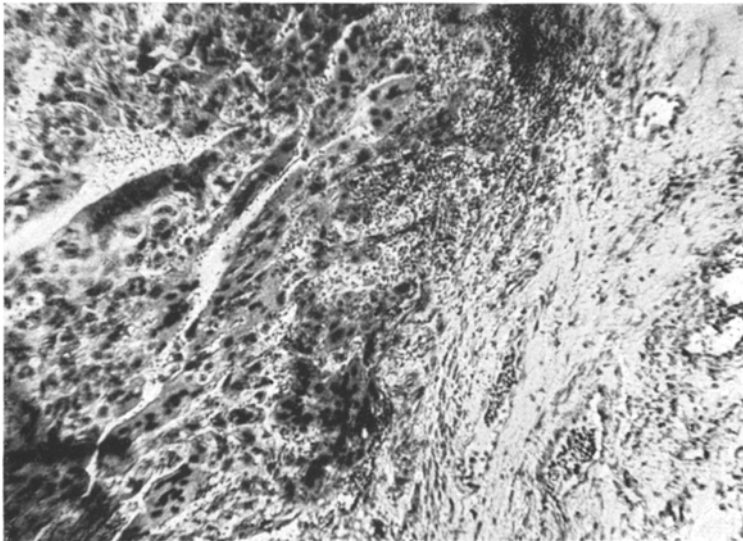


Abb. 7. Vergleichsbild: Vaginalmetastase eines Chorionepithelioms des Uterus.

nur unvollständig exstirpiert wurden. Denn es ist anzunehmen, daß in den bei der Operation zurückgelassenen tieferen Teilen des Vaginalherdes chorionepitheliale Wucherungen, zumindest aber Stellen mit ausgedehnter chorialer Invasion enthalten waren. Wollten wir den Fall nach der bisher üblichen histologischen Diagnostik beurteilen, so wäre er als Spontanheilung ektopischer chorionepitheliomatöser Wucherungen der Vagina nach unvollständiger Excision derselben unter Dutzende ähnlich gelagerter Fälle einzureihen.

Betrachten wir das Ganze aber vom biologischen Standpunkt aus, so kommen wir jedoch zu einer andern Bewertung des Falles.

Um diese ausreichend begründen und verständlich machen zu können, ist eine kurze Zusammenstellung der bisherigen Erkenntnisse über Genese und Wesen der chorionepithelialen Wucherungen unter *biologischen* Gesichtspunkten erforderlich.



### Die formale Genese.

#### A. Der Begriff des „Chorionepithelioms“.

Die Frage der Histiogenese des Chorionepithelioms ist eng verknüpft mit der Frage der Herkunft der die Chorionzotten überziehenden Zellen. Trotz abweichender Auffassungen (BOSTROEM, KOSSMANN u. a., Lit. NEVINNY) gilt heute wohl allgemein die spätere Ansicht MARCHANDs, daß diese Zellarten aus fetalem Gewebe, dem Chorionektoderm, hervorgehen.

Für die Entstehung der 3 morphologischen Differenzierungsformen des Chorionektoderms (Langhanszelle, Syncytium, choriale „Wanderzelle“) ist ihre genetische Identität (HITSCHMANN) allgemein anerkannt. Dafür sprechen die fließenden histologischen Übergänge zwischen diesen Zellarten, die RCB. MEYER als Zeichen für eine vom Aggregatzustand des Milieus abhängige Umwandlungsfähigkeit der Zellarten ineinander auffassen will. Danach soll die syncytiale Zelle unter dem Einfluß flüssigen Mediums (Blut, Gewebsflüssigkeit, Plasma) aus der Langhanszelle entstehen und sich auf festem (Boden im Gewebe) wieder in die Einzelzelle zurückverwandeln (vgl. FRIEDHEIM). Die besonders von ROB. MEYER erforschten sog. chorialen „Wanderzellen“ entstammen überwiegend den Zellsäulen der Haftzotten, nehmen aber auch vom Syncytium ihren Ausgang.

Als sichergestellt gilt somit wohl folgendes:

1. Die chorialen Zellen (Langhanszelle, Syncytium, choriale „Wanderzelle“) sind fetaler Herkunft (MARCHAND u. a.).
2. Sie besitzen genetische Identität (HITSCHMANN, GROSSER u. a.).
3. Sie stellen ein anatomisches und physiologisches Ganzes dar (BONNET).
4. Eine morphologische wechselseitige Umwandlung ineinander ist möglich und zum Teil als Reaktion auf den Einfluß des umgebenden Milieus zu deuten (ROB. MEYER, FRIEDHEIM).

Im folgenden soll daher der Begriff der Chorionepithelzelle als Sammelbezeichnung für Langhanszelle, Syncytium und choriale Wanderzelle verwandt werden.

Formalgenetisch ist der Begriff des Chorionepithelioms also aufzufassen als eine Wucherung fetaler Zellen im mütterlichen Organismus.

#### B. Die „Malignität“ des Chorionepithelioms.

Das Chorionepitheliom trägt nach MARCHAND das Beiwort „malignum“. Der Begriff der „Malignität“ ist aber noch nicht allgemeingültig festgelegt. Die Bezeichnung „malign“ wird einerseits auf Erscheinungen angewandt, die der eigentlichen Ursache sehr nahe kommen: auf biochemische Stoffwechseländerungen in der Geschwulstzelle. Andererseits bezeichnet man Erscheinungen als „malign“, die als Folge, nicht aber als Ursache des eben genannten Faktors in Betracht kommen: die morphologischen Veränderungen an der Geschwulstzelle. Zum dritten aber ist die „Malignität“ zugleich ein klinisch-prognostischer Begriff quoad vitam des Patienten. Unter „Malignität“ wäre also gewissermaßen zu verstehen die biochemisch bestimmbare,

die morphologisch beschreibbare und die klinisch erkennbare „Malignität“ einer Geschwulst.

Der *biochemische* Begriff der Malignität ist durch die bekannten Tumorstoffwechseluntersuchungen (WARBURG, CORI, ROSENTHAL u. a.) erforscht und im wesentlichen definiert in der Vermehrung der Glykolyse, der Proteolyse, der Peptolyse und in der Verminderung der Oxydation und der Lipolyse (SCHÖNHOLZ).

Der *morphologische* Begriff der Malignität unterliegt seit jeher einer scharfen Kritik. „Eine absolute morphologische Malignität gibt es nicht“ (ALBRECHT). „Man hat im allgemeinen gelernt, einzelne morphologische Merkmale für Carcinom anzusprechen und diese sozusagen vom grünen Tisch aus als maßgeblich zu betrachten. — Mit der histologischen Diagnose ist nur der erste Schritt getan, denn erst muß erwiesen werden, ob die Diagnose richtig war“ (ROB. MEYER). Daß die Anaplasie der Tumorzellen (HANSEMANN) kein absolut verlässliches Diagnostikum für das Bestehen oder die Prognose der Malignität eines Tumors sein kann, hat die Erfahrung gelehrt (ROB. MEYER, HENKE, BORST, STERNBERG, KAHLSTORF).

Trotzdem nimmt die histologische Bewertung mit Recht die Zentralstellung in der Diagnose der (klinisch-prognostischen!) Dignität der Tumoren ein. Dies erklärt sich aus der Erfahrungstatsache, daß die histologisch gestellte Prognose mit dem weiteren klinischen Verlauf einer Geschwulst weitgehend übereinstimmt. Doch scheint dieser Umstand weniger auf dem folgerichtigen Ablauf einer von vornherein und für alle Zukunft festgelegten morphologischen „Malignität“ (Anaplasie) der Tumorzellen zu beruhen. Vielmehr ist eine *funktionelle Umstellung im Gesamtorganismus* des Geschwulstträgers dafür verantwortlich zu machen, die in einer noch weitgehend unbekannten (teils verursachenden, teils verursachten) Wechselbeziehung zum lokalen Tumor stehend, die Kongruenz der morphologisch-biochemischen und klinischen „Malignität“ bewirkt — oder wiederum (bei den Spontan Tumoren allerdings so gut wie nie!) in ein normales Geleise zurückkehrt: und dann eine „Fehldiagnose“ oder eine „Spontanheilung“ vortäuscht, je nachdem, wie man den Fall dann rückblickend bewerten will.

Für die Beurteilung der Malignität einer Geschwulst kommt alles „darauf an, ob wir, was sicher klinisch der einzig gangbare Weg ist, die Malignität nach dem Effekt des Tumors auf den Organismus bemessen oder nicht“ (ALBRECHT). In *biologischer* Auffassung ist die Malignität lediglich die noch weitgehend unerforschte Wechselbeziehung zwischen dem lokalen Tumor und dem Gesamtorganismus. Dieses komplexe biologische Geschehen läßt sich für unser diagnostisches Vermögen allerdings in Teilsymptome auflösen, die sowohl am lokalen Tumor als am Gesamtorganismus abzulesen sind. Diagnostische Teilwege wären die biochemische, serologische, allgemein-klinische und die mikroskopische Untersuchung. Die Morphologie vermag also auch nur ein Teilsymptom der Malignität (MAXIMOW) zu erfassen. Es kommt im Einzelfalle prinzipiell immer darauf an, die histologische Diagnose durch Zuhilfenahme anderer diagnostischer Methoden auf einen möglichst sicheren Boden zu stellen (ROB. MEYER), um durch die Kombination möglichst vieler Untersuchungen eine *biologische Malignität* erfassen zu können. Von entscheidender Wichtigkeit muß dies für Prognose und Therapie aber in den Fällen sein, bei denen von vornherein

nicht unbedingt mit einem tatsächlichen Bestehen oder — prognostisch gesehen — mit einem fixierten Ablauf einer im Augenblick wohl vorhandenen *biologischen Malignität* zu rechnen ist. Und unter diesen Tumoren nehmen die chorionepithelialen Wucherungen den ersten Platz ein.

Erst nach dieser etwas allgemein gehaltenen Erörterung des Begriffes der Malignität wollen wir näher auf die Malignität des „Ch. m.“ eingehen. Am besten geschieht das mit einem Vergleich des „Ch. m.“ zu anderen „malignen“ Geschwülsten und im Vergleich mit seinem physiologischen Muttergewebe, dem Trophoblastektoderm:

Die *biochemische* „Malignität“ des „Ch. m.“ ergibt völlige Übereinstimmung mit der des Carcinoms. Dafür sprechen die eingehenden Zellstoffwechseluntersuchungen von BLAIR BELL. Stellt die Proteolyse den Indicator der „Malignität“, so steht das „Ch. m.“ an erster Stelle aller „malignen“ Geschwülste.

Bei der *histologischen* „Malignität“ ergibt sich allerdings ein wesentlicher Unterschied. Während man beim Carcinom eine Anaplasie (HANSEMAN) oder Entdifferenzierung der Zellen (RIBBERT) beobachten kann, fehlt diese beim „Ch. m.“ Übereinstimmung besteht aber im Verhalten zum Grenzgewebe. Das starke infiltrierende Wachstum erreicht beim „Ch. m.“ gewöhnlich einen Grad, der beim Carcinom nur selten beobachtet wird und dann als Kennzeichen besonders schnellen Wachstums mit schlechter Prognose bedacht wird: Das restlose Hinschmelzen, die Colliquationsnekrose des umgebenden Gewebes mit Arrosion der Blutgefäße. Die histologische „Beziehungslosigkeit zum Bindegewebe“ (HUECK) ist beim Ch. m. so ausgesprochen wie bei keiner anderen Geschwulst. Trotz fehlender Anaplasie steht das „Ch. m.“ also auch mit der histologischen „Malignität“ an der Spitze aller bösartigen Tumoren.

Die *klinische* „Malignität“ des „Ch. m.“ bietet Analogie bzw. Identität in dem Ausfall serologischer Proben. Zu erwähnen wäre die Gleichwertigkeit der FREUND-KAMNERSchen cytolytischen Reaktion mit der FRANKLSchen Probe beim „Ch. m.“ Auch die ABDERHALDENSche Reaktion zeigt bei beiden Geschwulstarten Analogie (PALTAUF). Die Tumoranämie und -kachexie beim „Ch. m.“ aber erreicht Grade, die zusammen mit der fulminanten und generalisierten Metastasenbildung und dem rasch folgenden letalen Ausgang ebenfalls im „Ch. m.“ den Prototyp aller bösartigen Tumoren erblicken läßt. Und doch überrascht das Ch. m. in einer nicht kleinen Zahl der Fälle mit Spontanheilungen, selbst bei weit vorgeschrittener einwandfrei feststehender biologischer Malignität (mit ausgedehnter Metastasierung: Fall HÖRMANN, O. v. KÜTTNER, FLEISCHMANN).

Trotz der eben genannten Einschränkung finden wir also beim Vergleich des „Ch. m.“ mit dem Carcinom so weitgehende Analogie in biochemischem, morphologischem und klinischem Verhalten, daß der Schluß berechtigt ist, das dynamische Geschehen der biologischen Malignität bei diesen Tumoren als *identisch* anzusehen.

Der Vergleich zwischen „Ch. m.“ und dem *jungen Trophoblasten* als dem physiologischen Mutterboden führt andererseits zu der überraschenden Feststellung, daß jeder Unterschied zwischen beiden Gewebsarten fehlt.

Wir erwähnten, daß eine Anaplasie der Chorionepithelien beim „Ch. m.“ nicht festzustellen ist (MARCHAND, ROB. MEYER, ALBRECHT, ASCHOFF, HITSCHMANN,

RISEL, SCHLAGENHAUFER, SCHWARZER u. a.). Alle auf *histologische* Veränderungen an den Zellen des „Ch. m.“ und ihrer Zuordnung zueinander aufbauenden Versuche, den Grad der Malignität desselben prognostisch zu bestimmen (V. FRANQUÉ, HEIMANN, DÄNICKE, V. VELITS u. a. m.) sind fehlgeschlagen. Histologisch gesehen ist die Chorionepitheliomzelle eine normale Chorionepithelzelle (aus dem Stadium der Cytotrophoblastschale) (HITSCHMANN, ROB. MEYER, FRANKL, IWANOW). Schon MARCHAND wählte zur histologisch-deskriptiven Einteilung der Chorionepitheliome („typisch, atypisch“) den Vergleich mit dem Bau des jungen Trophoblasten. Und nach HITSCHMANN kann die Ähnlichkeit zwischen Trophoblast und dem „Ch. m. typicum“ so groß sein, daß man beide Bilder, im Mikroskop nebeneinander gestellt, nicht zu unterscheiden vermag.

Die *biochemischen* Beziehungen zwischen „Ch. m.“ und Chorionepithel untersuchte besonders BLAIR BELL und fand völlige Übereinstimmung. Auch die *in vitro*-Versuche (POLANO, GRÄFENBERG, CAFFIER) beweisen die starke proteolytische Fähigkeit des normalen Trophoblastgewebes, die wir schon beim Carcinom und „Ch. m.“ als Symptom der Malignität vorfanden.

In *biologischer* Hinsicht läßt sich die gleiche Identität feststellen. Nur kurz erwähnt seien die bekannten Veränderungen, die bei Anwesenheit sowohl von „Ch. m.“-Gewebe als auch von physiologischem Trophoblastektoderm am mütterlichen Organismus beobachtet werden:

1. Erhaltung bzw. Bildung von Deciduagewebe in der Gebärmutter, selbst bei manchem ektopischem „Ch. m.“ und sogar in der Menopause (nach NEVINNY).
2. Luteinzellenwucherung im Ovar.
3. Bildung von Schwangerschaftszellen in der Hypophyse.
4. Colostrumsekretion.
5. Erhöhung des Prolanspiegels im mütterlichen Organismus durch Bildung desselben in Placenta und „Ch. m.“-Gewebe.
6. Bildung von Syncytiolysinen im Blutserum.
7. Gleichartiger Ausfall der ABDEH-HALDENSchen Reaktion.

Im *klinischen* Verlauf besteht allerdings ein grundlegender Unterschied: Das „Ch. m.“ führt fast immer zu letalem Ausgang, während der jugendliche Trophoblast sich zur reifen normalen Placenta entwickelt.

Aus dieser Gegenüberstellung zwischen Carcinom, „Ch. m.“ und physiologischem Trophoblastektoderm lassen sich die Folgerungen ziehen:

1. Die Chorionepitheliomzelle und die physiologische Trophoblastzelle [aus dem Stadium des Cytotrophoblasten (GROSSER)] verhalten sich morphologisch und biologisch gleichwertig und sind daher identisch miteinander (HITSCHMANN).

2. Chorionepithelzelle und Carcinomzelle besitzen die gleichen biochemisch-histologischen Kennzeichen der Malignität. Der *jugendliche Trophoblast* ist also ein „*physiologisches Carcinom*“ (BLAIR BELL).

3. Das „Ch. m.“ als lokaler Tumor ist daher immer und von vornherein „malign“ (ALBRECHT, HITSCHMANN, FRANKL), weil schon sein Mutterboden mit „physiologischer Malignität“ beladen ist.

4. Das „Ch. m.“ ist somit ein Tumor *sui generis* (HITSCHMANN) und sollte dementsprechend auch nach seinen eigenen Gesetzen bewertet werden, zu deren Erforschung uns die Natur selbst den richtigen Weg weist: das Studium der Vorgänge des normalen und des pathologischen Placentationsablaufes.

5. Als unbedingt zu beachtender Ausgangspunkt für irgendeine Beschäftigung mit Wesen und Entstehung des „Ch. m.“ hat die „physiologische Malignität“ des normalen Chorionektoderms (in biochemisch-morphologischer Hinsicht) im Stadium des Cytotrophoblasten zu gelten; sie ermöglicht die Innidation und die Plazentation und damit die Weiterexistenz der werdenden Frucht überhaupt. Fehlende oder mangelhafte „Malignität“ in diesem Sinne ist Zeichen einer Lebensschwäche des Trophoblasten und führt unweigerlich zum Abort (GROSSER, KLEINE).

Aus der Betrachtung der formalen Genese ergibt sich die abschließende Feststellung, daß beim „Ch. m.“ eine *Wucherung physiologischer Chorionepithelzellen mit „physiologischer Malignität“* (biochemisch-morphologisch gesehen!) *im mütterlichen Organismus* vorliegt, die in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle *mit biologischer Malignität* (des Gesamtorganismus) einhergeht (tödlicher Ausgang) — in Einzelfällen aber von vornherein oder erst im weiteren Verlauf in Abhängigkeit von der Abwehrlage des mütterlichen Organismus nicht bzw. nicht mehr mit biologischer Malignität verbunden ist: sog. *Spontanheilungen*.

#### Die kausale Genese.

Ausgangspunkt der Besprechung muß die eben erwähnte Identität zwischen Trophoblast und „Ch. m.“-Gewebe sein. Daraus ergibt sich sogleich die Frage, wie es möglich ist, daß ein Epithelgewebe mit „physiologischer Malignität“ (Trophoblastschale) einmal unter den Erscheinungen einer bösartigen Geschwulst („Ch. m.“) wuchern und andererseits befähigt sein kann, ein physiologisches Organ (die Placenta) aufzubauen. Dabei scheint das Wunderliche dieser Tatsache gerade in der Möglichkeit der letztgenannten Entwicklung zu liegen. Nach der landläufigen Auffassung der „Malignität“ muß es sonderbar erscheinen, daß eine bösartige Geschwulst (Cytotrophoblast) in ein organoides Wachstum (Placenta) mündet. Und wir hätten somit die normal entwickelte und ausgestoßene Placenta als spontan geheiltes und eliminiertes physiologisches Carcinom aufzufassen — oder wir messen mit zweierlei Maß.

Die aufmerksame Betrachtung der normalen Placentarentwicklung erscheint uns geeignet, Licht auf die fragliche und scheinbar widerspruchsvolle Malignität des „Ch. m.“ zu werfen. Die Natur selber demonstriert uns mit dem *normalen* Placentationsverlauf die Vorgänge, die zur Spontanheilung dieses „physiologischen Carcinoms“ (Cytotrophoblast) führen.

*Morphologisch* gesehen ergeben sich im wesentlichen drei räumlich unterscheidbare Vorgänge, deren spezifische biologische Wertigkeit und deren Beziehungen zueinander wir im folgenden erörtern wollen.

A. Die am *Trophoblastektoderm* sich abspielenden Veränderungen.

1. Der auffällige Vorgang ist die Reduktion der zweiten Generation des Cytotrophoblasten (GROSSER) bzw. der Trophoblastschale, die über das Stadium des zweischichtigen Ektoderms (LANGHANSSche Schicht und Syncytium) schließlich zum Endzustand des alleinigen syncytialen Zottenüberzuges führt (mit Ausnahme der als nicht aufgebrauchte Reste des Cytotrophoblasten persistierenden Zellknoten und Zellsäulen).

2. Mit dem Schwinden der Langhanszellen bzw. dem Auftreten des Resorptionssyncytiums ist ein starkes Nachlassen der Proliferationskraft verbunden.

Die Beobachtung, daß „vom Moment der Ausbildung der Cytotrophoblastschale anfangen, Mitosen nur in der Langhansschicht, nicht aber in den geschlossenen Zellmassen gefunden werden“ (GROSSER), steht in Übereinstimmung mit den Versuchen von HEIM, der *in vitro* niemals sichere Wachstumsvorgänge an der syncytialen Deckschicht fand. Auch FRIEDHEIM sah in der Gewebekultur vom 2.—5. Tage ab echtes Wachstum nur noch an den Langhanszellen bis zu 20 Tagen. Man neigt daher zu der Ansicht, in dem Syncytium lebensschwächeres Gewebe zu sehen, gewissermaßen Degenerationsprodukte der Langhanszellen (MICHAELIS, PETERS), andererseits will man sie aber auch als Produkte einer energischen Zell-tätigkeit betrachten (BONNET, GROSSER) oder schreibt ihnen selbst eigene Wachstumsfähigkeit zu (A. MAYER, GROSSER, HITSCHMANN, HINSELMANN). Die Ergebnisse der Gewebezüchtung (FRIEDHEIM) sprechen aber dafür, die Langhanszellen als das morphologische Substrat der wucherungsfähigen Phase des Chorionektoderms, das Syncytium als die wachstumsmäßig inaktive Phase desselben anzusehen.

Mit diesen morphologischen Wandlungen sind aber in auffälliger Weise auch *biologische* Veränderungen des Chorionepithels zeitlich verbunden, von denen die nachlassende Fähigkeit des Chorionepithels zur Proteolyse und die Verminderung der Prolanbildung bekannt sind.

Die anfänglich starke proteolytische Fähigkeit der Chorionzotten und noch mehr die des Cytotrophoblasten nimmt im weiteren Verlauf der Placentation immer mehr ab und wird jenseits des 4. Schwangerschaftsmonats gänzlich vermißt. Es scheint so, als ob die Verschalung der Zotten mit dem proteolytisch inaktiven Syncytium diese Hemmung der Proteolyse hervorruft (CAFFIER).

Auch der Prolanspiegel im Urin der Schwangeren sinkt im weiteren Verlauf der Gravidität bis auf Werte zwischen 10000 und 50000 Mäuseeinheiten je Liter (CLAUBERG, ZONDEK, SCHWALM u. a.), während für die ersten 3 Monate der Schwangerschaft noch Werte bis zu 200000 Mäuseeinheiten als normal angegeben werden (BICKENBACH, WILSON). Hierbei ist gleichgültig für unsere Arbeit, ob das Chorionepithel selber die vermehrte Prolanbildung vornimmt (FELS, HALBAN, ZONDEK, FRANKL). Von Bedeutung ist nur die Tatsache, daß die Anwesenheit lebensfrischen Chorionepithels im mütterlichen Organismus zu einer Erhöhung des Prolanspiegels führt, dessen Höhe in auffälliger Weise mit den vorstehend erwähnten morphologisch-biologischen Wandlungen des Chorionepithels an der Placentarstelle zeitlich parallel geht.

Der Umschlag der „Malignität“ der Cytotrophoblastschale in die „Benignität“ der normalen Placenta manifestiert sich also durch das

Auftreten des Resorptionssyncytiums (GROSSER). Dieses zeichnet sich durch folgende Eigenschaften aus:

1. Fehlende oder mangelhafte Proliferationskraft. 2. Proteolytische Inaktivität. 3. Verminderung der Fähigkeit zur Prolanbildung im mütterlichen Organismus.

Es spricht also manches dafür, den morphologischen Begriff der *Langhanszelle* mit *biochemisch-histologischer „Malignität“* zu belegen, die dem Resorptionssyncytium ermangelt.

Diese Umwandlung der Langhanszelle in das Syncytium ist der Ausdruck einer Begrenzung der biologischen Valenz des Trophoblastektoderms: als Resorptionssyncytium erfüllt es nur eine Teilfunktion des Cytotrophoblasten, diese aber im Höchstmaß der Leistung.

Fragen wir nach der Ursache dieses Funktions- und Gestaltwandels des Trophoblastektoderms, so steht bisher die Ansicht GROSSERS im Vordergrund, der diese auf dem Chorionepithel selber innewohnende Kräfte zurückführt.

Er spricht vom Altern des Chorionepithels, d. h. diesem sei ein zeitlich orientierter Gestaltungsfaktor von Haus aus mitgegeben. Unter seiner Wirksamkeit mache das Chorionepithel zunächst eine Vermehrungs- oder Teilungsperiode durch und gehe dann in ein „schrittweises Absterben“ über, dessen morphologischer Ausdruck die fortschreitende Fibrinoidisierung sei. Damit gehorche das Chorionepithel einem für alle lebenden Gewebe gültigen Gesetze der Begrenzung der Lebensdauer. Und diese sei für das Chorionepithel von der Natur auf 10 Lunarmonate festgesetzt.

Die Annahme einer Steuerung der Chorionepithelentwicklung durch einen ihm von Hause aus mitgegebenen zeitlich orientierten autonomen Selbstregulationsfaktor reicht aber für das Verständnis des normalen und des pathologischen Plazentationsablaufes nicht aus. Deshalb sei noch auf die Vorgänge verwiesen, die sich an der Grenzlinie des Chorionepithels einerseits zum kindlichen Mesoderm und andererseits zum mütterlichen Gewebe abspielen. Sie verlaufen ebenfalls zeitlich parallel mit der bereits beschriebenen morphologisch-funktionellen Wandlung des Chorionepithels und sind als Charakteristikum der normalen Plazentation anzusehen:

B. Das einwachsende kindliche Mesoderm, das als *Zottenstroma* das cytotypische Wachstum des Cytotrophoblasten in das histiotypische Wachstum der Placenta umwandelt.

Versuchen wir, uns ein Urteil über diesen Vorgang zu bilden, so kann man sich „des Eindrucks schwer erwehren, daß dem Mesenchym bei der Ausbildung der mesodermalen, in die Trophoblastschale eindringenden Zottenachsen eine aktive, führende Rolle zukomme“ (GROSSER, vgl. auch ETERNOD). Diese Auffassung steht in Analogie zu dem Hinweis von HUECK, daß es unberechtigt sei, bei der Wertung eines wachsenden Gewebes (hier: Placenta) in dem Parenchym (hier: Chorionepithel) den aktiven, Form und Wachstum bestimmenden Faktor zu erblicken und dem Bindegewebe nur eine passive, zum Wachstum mitgezwungene Rolle zuzuschreiben. GROSSER allerdings erwehrt sich seines Eindruckes

von der aktiven Rolle des Mesoderms sofort mit der Ansicht, es sei trotzdem nicht gut vorstellbar, daß sich das „aktive“ Chorionepithel durch das einwachsende („inaktive“) Mesoderm „aushöhlen“ lasse. Und die Zottenbildung gehe unter dem Chemo- oder Histiotropismus des Ektoderms vor sich, welches gewissermaßen seine eigenen Reihen dem andringenden Stroma bereitwilligst öffne.

Ebensogut ist aber auch die Ansicht berechtigt, dem Mesoderm nicht nur eine aktive Rolle bei der morphologischen Ausgestaltung der Zotten zuzuschreiben, sondern in ihm auch den Träger bzw. den Vermittler irgendwie gearteter Einflüsse von seiten des wachsenden kindlichen Organismus zu sehen, durch welche die morphologisch-biologische Umwandlung des Chorionepithels veranlaßt und gesteuert wird. Das autonome cytotype Wachstum des Trophoblastektoderms muß in das „stationäre“ organoide Verhalten der Placenta übergeleitet werden oder, funktionell gesprochen: das histiotrophe Stadium des Trophoblasten geht in die hämotrophe Phase über (GROSSER). Dieser Aufgabe dient das *Zottenstroma als Werkzeug vielfältiger unbekannter Einflüsse* von seiten des *Eies*, unter deren Regie die *Regulation des Chorionepithels* erfolgt. Anatomisch normales Zottenmesoderm ist wohl das morphologische Substrat für das ausreichende Wirksamwerden humoraler oder nervöser oder sonst irgendwelcher Einflüsse des wachsenden Eies mit dem Zwecke, den Bauplan der Placenta zu verwirklichen.

Für diese aktive Rolle des Mesoderms lassen sich manche Beobachtungen anführen.

1. Bei Anwesenheit einer lebenden und sich normal entwickelnden Frucht und bei morphologisch normalem Zottenaufbau in der Placenta wird eine autonome, nicht gebremste Wucherung von Chorionepithel im mütterlichen Organismus höchst selten beobachtet. (Ch. m. bei intakter Gravidität).

2. Nach dem Abgang einer Frucht stellt sich mitunter eine Wucherungstendenz am Chorionepithel ein (Ch. m. nach Abort und Geburt).

3. Die mangelhafte oder fehlende Entwicklung einer Frucht ist häufig verbunden mit einer mangelhaften Bremsung des Chorionepithels (Epithelwucherung der Blasenmolenzotten, Ch. m. nach Blasenmole).

4. Die Lösung des kontinuierlichen Zusammenhanges zwischen Chorionepithel und Frucht an der Plazentationsstelle kann zur Entstehung ektopischer chorionepithelialer Wucherungen führen, auch bei weiterer Anwesenheit des Embryo im Fruchthalter (Ch. m. nach Chorionzellen- oder -zottenembolie).

5. Mit Recht gilt daher auch allgemein der Mangel an mitwachsendem Mesoderm (Zottenstroma) als charakteristisches Diagnostikum „maligner“, d. h. nicht gebremster Wucherungen des Chorionepithels.

Die normalerweise dem Chorionepithel eigene unbegrenzte Wucherungsfähigkeit wird also in Schranken gehalten, solange der Einfluß des Eies wirksam ist. (HITSCHMANN).

C. Wenden wir uns nun der Grenzlinie zwischen Chorionepithel und mütterlichem Gewebe zu, so ist hier vor allem die Rolle der *Fibrinoidisierung* zu besprechen, die mit dem NITABUCHSchen und ROHRschen Streifen die Aufmerksamkeit auf sich lenkt.



Formalgenetisch ist zu sagen, daß dieser Fibrinoidstreifen in den jüngsten Stadien der histiolytischen Tätigkeit des Trophoblasten normalerweise vermißt wird. Die histiolytische Funktion des Trophoblasten wird „mikroskopisch erkennbar an der scharfen Abgrenzung zwischen intaktem Trophoblasten und der eingeschmolzenen Decidua“ (KLEINE). An deren Stelle tritt mit Beginn des hämographischen Stadiums der Grenzstreifen der fibrinoiden Umwandlung „sowohl der fetalen als auch der maternalen Zellen in der Durchdringungszone“ (GROSSER).

Die Ausbildung eines Fibrinoidstreifens geht mit dem Vorhandensein decidualen Gewebes parallel. (Wir verweisen im folgenden besonders auf die Arbeit von H. O. NEUMANN.) Sobald das Zottenwachstum in direkten Kontakt mit höher differenziertem Gewebe (Muskelfaser) kommt, fehlt die fibrinoide Grenzlinie fast gänzlich oder völlig.

Und andererseits erfolgt überall da, wo eine anatomische und funktionelle Minderwertigkeit des mütterlichen Gewebes für die Innidation des Eies besteht — sei diese physiologischer Ursache (fehlende oder mangelhafte Decidua bei Tubargravidität und Placenta praevia) oder pathologischer Art (minderwertige Decidua-bildung im Uterus über submukösen Myomen, bei Adenomyosis uteri interna, vorausgegangener Endometritis, Sectio caesaria usw.) — ein pathologisches Tiefenwachstum der Zotten (z. B. Fruchtkapselaufbruch bei Tubargravidität, oder Placenta accreta, increta oder destruens) (vgl. STAEMMLER).

Die Ergebnisse von POLANO, GRÄFENBERG und CAFFIER beweisen die Befähigung der Decidua, der proteolytischen Tätigkeit des Chorionepithels entgegenzuwirken. Und so zeigt gewissermaßen das mütterliche Gewebe (Decidua) „eine Abwehrfunktion gegen die Angriffe von Trophoblast und Chorionepithel: gegen das Trypsin des fetalen Epithels wird ein Antitrypsinferment gebildet. Der histologisch erfaßbare Ausdruck der antifermentativen Reaktion des mütterlichen Gewebes gegenüber der fetalen Invasion ist die fibrinoide Umwandlung (Gerinnung, Koagulationsnekrose) des Chorions in der sog. Durchdringungszone (KLEINE)“.

Überall, wo Chorionepithel den Funktionswechsel durchgemacht hat, gehört der Fibrinoidstreifen als charakteristisches Bauelement der normalen Placenta mit hinzu. Die Stärke der Fibrinoidisierung in der Grenzlinie geht mit dem anatomischen und funktionellen Ausbildungsgrade der Decidua parallel. Damit erscheint die *Decidua als Regulationsfaktor* im mütterlichen Grenzgewebe gegenüber dem autonomen Wachstum *des Chorionepithels*.

Die erwähnten drei chorionepithelhemmenden Faktoren, nämlich: der physiologische Altersprozeß des Chorionepithels (GROSSER), der hemmende Einfluß von seiten des Kindes mittels des Trophoblastmesoderms und der Einfluß von seiten der Mutter vermittelt der fermentativen Tätigkeit der Decidua sind nur als Teilfaktoren eines komplexen Regulationsmechanismus aufzufassen.

Was die Wertigkeit des Einzelvorganges am Gesamtgeschehen anbelangt, so scheint der erste, von GROSSER hervorgehobene Prozeß die geringste Bedeutung zu besitzen. Wir neigen dazu, den letzten beiden Faktoren die Hauptrolle bei der Regulation der Chorionepithelentwicklung zuzuschreiben. Dieses ist also keineswegs sich selber überlassen, sondern liegt gewissermaßen im Kreuzfeuer zweier mächtiger

Einflüsse. Dabei scheint der stärker regulierende Einfluß von der Seite des Kindes auszugehen: die normale Entwicklung des Eies beschränkt die Wucherungsfähigkeit des Trophoblasten — so sagte MARCHAND.

Solange ein wachsender Embryo anwesend ist, gehört das Auftreten eines „Ch. m.“ (intra graviditatem also!) zu den allergrößten Seltenheiten. Eine mangelhafte Funktion des mütterlichen Regulationsfaktors im Grenzgewebe wird in den meisten Fällen erst manifest, wenn der andere Faktor, nämlich das Kind, den Fruchthalter verlassen hat. Die Insuffizienz der mütterlichen Regulation im Grenzgewebe (mangelhafte oder fehlende Fibrinoidisierung), kann also durch den Regulationsfaktor des Eies kompensiert werden, „sonst müßte man bei der Tubar-gravidität, bei der Placenta praevia isthmica und in den Fällen von Placenta accreta und increta häufig einen Übergang zum Chorionepitheliom finden“ (H. O. NEUMANN). Der Einfluß des kindlichen Organismus vermag aber nicht in jedem Falle voll kompensierend für die Insuffizienz des mütterlichen Faktors einzutreten. Das beweist z. B. der Fall STAEMMLERs, bei dem infolge völlig fehlender deciduärer Umwandlung der Uterusmucosa ein destruierendes Wachstum des Chorionepithels an der Placentarstelle bis zur Perforation in die Bauchhöhle erfolgte. Dabei waren die anderen Regulationsfaktoren, z. B. mütterliche Blutbahn und kindlicher Einfluß voll wirksam. Im intervillösen Raum (mütterliches Blut) sah STAEMMLER nur wohlausgebildete Zotten mit teils ein- teils zweischichtigem Epithelbelag und normalem Aufbau des Zottenstromas [vgl. auch die Fälle von JOHANSSON und GILL (nach FRANKL)].

Die Wirksamkeit des deciduären Grenzgewebes reicht für gewöhnlich hin, um im Verein mit dem kindlichen Regulationsfaktor die Bremsung des Chorionepithels durchzuführen. Sie ist auch imstande, mit Resten zurückgebliebener Zotten nach Fortfall der kindlichen Unterstützung (Geburt oder Abort) allein fertig zu werden. Auch dann, wenn eine Regulation des Chorionepithels nur mangelhaft erfolgte (Blasenmole) oder noch in den Anfangsstadien steht (Abort Mens I—IV), gelingt es dem mütterlichen Organismus in der Regel, des Chorionepithels Herr zu werden. Und selbst bei „destruierender Blasenmole“ ist trotz weitgehender Insuffizienz des kindlichen Regulationsfaktors die humorale Widerstandskraft der mütterlichen Regulation im Grenzgewebe nicht zu überwinden: das Wachstum der Chorionzotten erfolgt nur intravasal und die begleitenden Wucherungen des Blasen-zottenepithels ergreifen Gefäßwände und Uteringewebe nicht stärker, als wir es z. B. bei der benignen chorialen Invasion zu sehen gewohnt sind. Die Destruktion des Gewebes beruht hier lediglich auf mechanischen Momenten und nicht auf einer übermäßigen fermentativen Tätigkeit des Zottenepithels (ROB. MEYER).

Wir sehen also, daß in diesem normalerweise wohl abgestimmten Komplex verschiedener Regulationsfaktoren mannigfache Störungen des biologischen Gleichgewichtes nicht nur denkbar sind, sondern auch ursächlich einigen bekannten Plazentationsstörungen zugeordnet werden können. In einem gewissen Rahmen vermag dabei die kompensierende Überfunktion des einen Regulationsfaktors die Unterlegenheit des anderen zu ersetzen, so daß ein ausreichender regulierender Einfluß auf die Entwicklung des Chorionepithels erfolgt. Und diese Hemmung des Chorionektoderms ist zumindest für das weitere Schicksal des mütterlichen Organismus von entscheidender Bedeutung.

Betrachten wir unter diesen biologischen Vorstellungen nunmehr das Problem der Genese des Chorionepithelioms, so ergibt sich unseres

Erachtens eine auffallende Parallele zwischen den bisher genannten formal- und kausalgeneetischen Erkenntnissen. Wir finden dabei folgende Beziehungen.

Tabelle 1.

Formalgenetisch	Kausalgeneetisch
1. Die morphologische Identität von Chorionepithel- und Chorionepitheliumzelle, die Wucherungen von Langhanszellen und Syncytium, die starke Proteolyse, die starke Erhöhung der Prolanbildung.	Die morphologisch-funktionelle Umwandlung = Hemmung des Chorionepithels ist ausgeblieben, bzw. wieder unwirksam geworden.
2. Das fehlende geschwulsteigene Stroma.	Der kindliche Regulationsfaktor übt keinen Einfluß aus.
3. Die fehlende Fibrinoidisierung des mütterlichen Grenzgewebes.	Es liegt ein Versagen des mütterlichen Regulationsfaktors im Grenzgewebe vor.

A. Für die *kausale Genese des in unmittelbarem zeitlichem Anschluß an den Cytotrophoblasten auftretenden „Ch. m.“* genügt also vollauf die Annahme einer ausbleibenden Hemmung des Chorionepithels durch eine Totalinsuffizienz des komplexen Regulationsmechanismus (Mutter und Kind). Es würde daraus ein Stehenbleiben des Trophoblasten auf seiner „physiologischen Malignität“ resultieren. Das ist selten der Fall. (Placenta destruens; oder orthotopes Ch. m. bei bestehender Gravidität: z. B. GUSTAFSSOHN, JAKOB, ORTHNER, GILL, STAEMMLER).

B. Im allgemeinen finden wir *chorionepitheliale Wucherungen* aber erst dann, *wenn der Trophoblast das Stadium der Histiotrophie längst überschritten hat*. In diesen Fällen ist anzunehmen, daß eine Bremsung des Chorionepithels anfangs zwar erfolgte, aber nicht intensiv und vor allem nicht dauerhaft genug war, so daß ein Rückschlag in die primär-„maligne“ Funktion erfolgen konnte.

So lassen sich die Fälle mit außerordentlich langer *Latenz* (POLANO) erklären. Darüber, daß Chorionepithelzellen lange Zeit im mütterlichen Organismus auch nach Abgang der Frucht retiniert bleiben können, besteht kein Zweifel mehr. Sie unterliegen dann wohl der permanenten Dämpfung durch vielseitige mütterliche Regulationsfaktoren, die in der Stärke aber zur restlosen Vernichtung des retinierten Chorionepithels nicht ausreichen. Unterschreitet diese partielle Insuffizienz einen bestimmten Grad, so ist jederzeit die Möglichkeit zum rückläufigen Funktionswandel und damit die erste Voraussetzung zur Entstehung einer biologischen Malignität gegeben: Das Wiederauftreten von Zellen mit histologisch-biochemischen Kennzeichen der „Malignität“. Diese „rückläufige“ Wandlung des Chorionepithels in die ursprüngliche Gestalt und Funktion ist nach all dem nicht als „maligne Degeneration“ zu bezeichnen.

Und wir stellen durch klinische Beobachtungen fest: Je intensiver und langdauernder der kindliche Regulationsfaktor wirkte, um so besser

wird der mütterliche Organismus mit dem Chorionepithel fertig. Denn auf Zehntausende normaler Graviditäten kommt ein Fall von Ch. m. Je kürzer aber das Chorionepithel unter dem hemmenden, steuernden Einfluß des kindlichen Regulationsfaktors gestanden hat und je minderwertiger dieser Einfluß war, um so eher ist es befähigt, einen „rückläufigen“ Funktionswandel vorzunehmen.

75% aller Ch. m. entstehen nach vorzeitigem Schwangerschaftsende (Blasenmole und Abort) und in  $\frac{2}{3}$  dieser Fälle liegt neben der kurzen Dauer noch eine enorme Minderwertigkeit des kindlichen Regulationsfaktors vor (Blasenmole).

Damit ist das Bild der *Blasenmole* für die Genese des Ch. m. nur insofern von Bedeutung, als hierbei zugleich eine mangelhafte (fehlender Embryo- und minderwertiges Zottenstroma), und kurz dauernde Tätigkeit des kindlichen Regulationsfaktors die *stärkste Disposition zur Chorionepithelwucherung* schafft, die wir demnach bei Blasenmole mit Recht so häufig an den Blasen-zotten finden und als Begleiterscheinung (HITSCHMANN) zum Bilde der Blasenmole gehörig betrachten. Die Tatsache, daß jeder 20. Fall von Blasenmole von einem Ch. m. gefolgt ist, fügt sich gut in diesen Zusammenhang. Und wir dürfen daher „in jeder Trägerin einer Blasenmole eine Kandidatin für die Erkrankung an malignem Chorionepitheliom sehen, aber auch nicht mehr“ (HITSCHMANN).

Regulierenden Einflüssen gegenüber paßt sich das Chorionepithel durch einen Funktions- und Gestaltwandel an, ohne die Potenz zur Ausübung seiner ursprünglichen Funktion je ganz zu verlieren. Das Resorptionssyncytium ist kein Degenerations- sondern ein Reaktionsprodukt mit der permanenten Potenz zu einem rückläufigen Umschlag in die ursprüngliche Funktion und Morphologie, der ausgelöst wird durch das Versagen der von außen hemmend auf das Chorionepithel einwirkenden regulierenden Kräfte und der zum Bilde der lokalen chorionepithelialen Wucherung führt. Für diese Gegenregulation ist nach dem Fortfall des kindlichen Regulationsfaktors (durch Geburt oder Abort) allein der mütterliche Organismus verantwortlich. In einer mangelhaften oder nur kurz dauernden Beeinflussung von seiten der Furcht haben wir aber eine starke Disposition zur autonomen Wucherung des Chorionepithels zu sehen. Wir haben bisher bei Erwähnung der Gegenregulation von seiten des mütterlichen Organismus immer nur den *Faktor im Grenzgewebe* erwähnt. Es bleibt noch ein weiterer mütterlicher Regulationsfaktor zu besprechen: die in der *Blut- und Saftbahn* wirksamen Kräfte. Diese Vorgänge sind identisch mit den Immunitätsphänomenen der Agglutination, Lyse, Phagocytose usw. Unter diesen verschiedenen Ausdrucksformen eines biologisch sicherlich einheitlichen Vorgangs ist die Cytolyse beim Chorionepithel am besten bekannt.

Die Chorionepithelzellen, die zu 50% väterliches Plasma besitzen, werden vom mütterlichen Organismus als körperfremd empfunden (FRANKL) und in der Blutbahn der Schwangeren erwacht die Fähigkeit zur Syncytiolyse. Normalerweise besitzt das Blutserum der Graviden und der Wöchnerin die Fähigkeit,

Chorionepithel in vitro aufzulösen (FRANKLSche Probe). Dieser Vorgang wird allgemein auf die Tätigkeit eines spezifischen Antikörpers, das Syncytiolysin, zurückgeführt, als dessen Bildungsstätte das RES in Frage kommt.

Eine Gegenüberstellung der mütterlichen Regulationsfaktoren ergibt folgendes Bild.

Tabelle 2.

	Genereller Faktor	Lokaler Faktor
1. Räumliche Lage	ubiquitär in der Blut- und Saftbahn des mütterlichen Organismus.	in der Grenzlinie des mütterlichen Gewebes gegenüber dem Chorionepithel.
2. Bildungsstätte	RES (?)	anatomisch und funktionell hochwertige Decidua.
3. Wirksamkeit	in der Art immunbiologischer Vorgänge (LYSE)	in der Art fermentativer Vorgänge (Antitrypsinbildung).
4. Morphologischer Ausdruck	„Syncytiolyse“.	„Fibrinoidisierung“.
5. Biologischer Effekt	Freibleiben der mütterlichen Blut- und Saftbahn von wucherndem Chorionepithel.	Bildung einer räumlichen Barriere gegenüber dem vordringenden Chorionepithel.

In Dunkel gehüllt sind die Beziehungen zwischen diesen beiden verschieden lokalisierten und auch in der Wirksamkeit scheinbar differenten Regulationsfaktoren. Die Beobachtungen, daß Chorionepithel überall da, wo es mit mütterlichem Blut, Plasma oder Gewebsflüssigkeit in Berührung kommt, syncytiale Gestalt annimmt (ROB. MEYER), brauchten nicht nur auf eine belanglose reaktive Gestaltswandlung hinzudeuten, bedingt durch die Änderung des Aggregatzustandes des umgebenden Mediums. Sie könnten ebensogut als Ausdruck einer unter humoralen Einflüssen der mütterlichen Blutbahn erfolgenden gleichzeitigen Funktionswandlung (Bremsung) gedeutet werden. Ja, es bliebe schließlich die Frage aufzuwerfen, ob diese humorale Abwehr bzw. Regulation nicht mit den „Regulationsstoffen“ in der Decidua (H. O. NEUMANN) identisch sei. Doch lehrt die klinische Beobachtung, daß eine gewisse Unabhängigkeit zwischen beiden Faktoren besteht.

Mehr kann unseres Erachtens über die im Dienst der Regulation des Chorionepithels stehenden Vorgänge im mütterlichen Organismus nicht gesagt werden, ohne ins Hypothetische abzugleiten. Daß die beiden genannten Faktoren nur ein Werkzeug übergeschalteter Zentren des mütterlichen Organismus darstellen, dürfte außer Zweifel stehen. Auf welchem Gebiet (innere Sekretion? trophisches Nervensystem?) oder in welchem Organ (Ovar? Hypophyse? RES?) aber diese übergeordneten steuernden Zentren zu suchen sind, entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntnis. Daß aber den humoralen Abwehrkräften des mütterlichen Organismus eine große Bedeutung zukommt, zeigt der Fall RICHTER, bei dem es gelang, durch Transfusion von  $4 \times je\ 500\ cm^3$  Hochschwangerenblut in Abständen von 14 Tagen ein orthotopes Ch. m. des Uterus mit Vaginalmetastase zur Heilung zu bringen. — Hierher gehört auch der Fall von VIGNES. Er beobachtete bei nicht indicierter

hoher Progesteronmedikation bei derselben Frau zunächst einen Abort (starke Hypertrophie der Dezidua am untersuchten Ei). Während der zweiten Gravidität führten wieder hohe Progesterondosen (als Abortprophylaxe gedacht!) zum Abort im Mens IV diesmal mit lebendem Foet (im Vergleich mit dem ganzen Ei stark reduzierte Placentaoberfläche).

Bei der Rückschau auf das für den normalen Plazentationsablauf wichtige biologische Gleichgewicht fällt ein scheinbarer Widerspruch auf:

Das Zottenstroma und die Frucht, die Decidua, sowie das mütterliche Blut sind für das Gedeihen des Chorionepithels im Fruchthalter von großer Bedeutung und üben andererseits auf das wuchernde Chorionepithel einen hemmenden Einfluß aus. „Abwehr“ und „Förderung“ sind nur 2 Funktionsextreme einer biologisch einheitlichen Wirkungsweise der aufeinander abgestellten Faktoren, die sich am besten mit dem Ausdruck einer „Regulation“ (H. O. NEUMANN) umschreiben läßt.

So können wir nunmehr das Ch. m. definieren als eine biologische Wechselbeziehung zwischen dem physiologischen, aber durch Insuffizienz der fetalen und mütterlichen Regulationskräfte enthemmten, d. h. also wuchernden Chorionepithel und dem mütterlichen Gesamtorganismus mit der Potenz und Tendenz zur Vernichtung des letzteren. Damit wird das *Ch. m.* zu einem *biologischen Begriff* — und der zu engen und hier besonders unglücklichen alleinigen histologischen Perspektive entzogen. Wenn wir im folgenden von einem Ch. m. (ohne Anführungszeichen!) sprechen, so meinen wir nicht die lokale chorionepitheliale Wucherung, sondern das *biologische Gesamtgeschehen*, dessen lokales Tumorteilsymptom vom Chorionepithel gestellt wird.

SCHMAUCH verglich das Chorionepithel mit Bakterien und sprach von einer Infektion mit Chorionepithel, deren Ausgang weitgehend von der Reaktionslage des befallenen Organismus abhängig sei.

Dem Wesen des Chorionepithelioms näher kommender scheint uns der Vergleich mit einem Impftumor zu sein:

1. Die Innidation des Eies entspricht der Implantation einer wucherungsfähigen Zelle mit biochemisch-histologischer Malignität.
2. Die Frage nach der kausal- und formalgenetischen Provenienz dieser „Malignität“ erübrigt sich, da sie a priori bei der Impfung vorhanden ist.
3. Das Angehen der Impfung setzt gewisse Vorbedingungen im geimpften Organismus voraus, die im wesentlichen in einer negativen Verteidigungslage am Orte der Impfung und im Gesamtorganismus bestehen.
4. Diese Reaktionslage erlaubt auch das weitere Wachstum des einmal angegangenen Impftumors.
5. Der Grad der Verteidigungsbereitschaft kann aber Schwankungen unterliegen, die sich sowohl im Wachstum des lokalen Tumors, als auch im Ablauf der biologischen Malignität bemerkbar machen.
6. Bei Erlangung einer guten Immunitätslage des Gesamtorganismus kommt es schließlich ebenso zu einer Spontanheilung des Impftumors und der biologischen Malignität, wie die Hochfunktion der Abwehr von vornherein auch imstande ist, das Angehen eines Impftumors überhaupt zu verhindern.

Der wesentliche *Unterschied zwischen spontanen und Impftumoren* und damit z. B. zwischen Carcinom und Ch. m. scheint uns in 2 Dingen zu liegen:

1. Die *körpereigenen* Geschwülste verlangen zur Entstehung eines „malignen“ Tumors eine (funktionell-morphologische) Anaplasie der Tumorzellen. Diese Frage hat uns die Natur beim Ch. m. erlassen.

2. Bei der *körpereigenen* Geschwulst liegt fast immer eine *fixierte, negative Verteidigungslage* des Organismus gegenüber den „malignen“ Zellen vor (über deren Ursache Hypothesen genug bestehen). *Darin* scheint uns die Ursache für den konsequenten Ablauf der biologischen Malignität beim Spontanumor zu liegen, im Gegensatz zu dem wechsellvollen und Überraschungen in Form von Spontanheilungen stets offenlassenden biologischem Geschehen beim *Impftumor*. Die große Bedeutung humoral-pathologischer Vorgänge im Gesamtorganismus für die Progredienz oder Regression vorhandener „maligner“ Zellen kommt uns beim körpereigenen Tumor nicht so stark zu Bewußtsein, wie dies bei den Impftumoren der Fall ist. Die Anwesenheit „maligner“ Zellen im Organismus kann wohl bei den Spontanumoren (wie es die Erfahrung lehrt) als prognostische Diagnose eines malignen biologischen Gesamtgeschehens gelten, nicht aber so beim Impftumor. Dessen Entwicklungen bedingen weitaus stärker als beim Spontanumor die im und außerhalb des lokalen Tumorbereiches gelegenen Abwehrkräfte des Allgemeinorganismus, die jederzeit befähigt sein können, den nur locker gefügten Circulus vitiosus zu durchbrechen. Damit ist es aber vollauf berechtigt, beim Ch. m. nur von einer „temporären Malignität“ (SCHMAUCH) zu sprechen.

Der Begriff des Chorionepithelioma „malignum“ bedarf noch einer kurzen Erörterung. Ein „Chorionepitheliom“, d. h. eine lokale Wucherung noch nicht gehemmten („Cytotrophoblast“) oder wieder enthemmten Chorionepithels („Chorionepitheliom“) ist in jedem Falle mit den lokalen biochemisch-morphologischen Kennzeichen „maligner“ Zellen begabt. Im Begriff des „Chorionepithelioms“ liegt die histologisch-biochemische „Malignität“ der Tumorzellen genau so verankert wie im Begriff der Cytotrophoblastschale. Soll das Epitheton „malignum“ aber eine klinisch-prognostische „Malignität“ (d. h. also eine biologische Malignität) bezeichnen, so müßte notwendigerweise dem „Ch. malignum“ das „Ch. benignum“ für die Fälle gegenübergestellt werden, die von vornherein und im weiteren Verlauf nicht mit biologischer Malignität einhergehen. Im folgenden wollen wir versuchen, eine Trennung durchzuführen zwischen dem Ch. m. im biologischen Sinne und den chorionepithelialen Wucherungen, die nicht mit biologischer Malignität einhergehen.

Chorionepitheliale Wucherungen verlangen zunächst eine unterschiedliche Bewertung, je nachdem ob sie zeitlich im Zusammenhang mit einer Placentation stehen oder nach einer mehr oder minder langen Latenz auftreten. Die Grenze scheint nach empirischen Feststellungen in der 3.—6. Woche des Puerperiums zu liegen. Je länger die Latenzzeit zwischen letzter Placentation und der Entstehung der chorionepithelialen Wucherung, um so eher ist mit einem malignen Geschehen zu rechnen, um so fixierter erscheint es und um so ungünstiger wird damit die Prognose. Dies schließt aber nicht aus, daß sich auch nach langer

Latenz noch lokale chorionepitheliale Wucherungen entwickeln können, die *nicht* mit einer biologischen Malignität verbunden sind.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den chorionepithelialen Tumoren, die *vor* dieser zeitlichen Caesur auftreten. Hier verwischen sich die Grenzen zwischen physiologischem und pathologischem Ablauf der Plazentation und das erschwert die Diagnostik weitgehend. Wir wollen diese Vorgänge zwischen „normal“ und „abnorm“ gesondert nach ihrem Sitz im mütterlichen Organismus besprechen.

Zu den *orthotopen chorionepithelialen Wucherungen ohne biologische Malignität* gehören die Placenta increta, accreta, destruens, die Blasenmole und die destruierende Blasenmole. Allen diesen Vorgängen ist morphologisch das diagnostisch wichtige Merkmal des histiotypen Wachstums zu eigen, d. h. der gewährte unmittelbare Zusammenhang des wuchernden Chorionepithels mit dem Zottenstroma.

Schwieriger ist die Beurteilung in jenen Fällen, bei denen man an der Plazentationsstelle ein cytotypes Vordringen des Chorionepithels in die Fruchthälterwand findet, bei denen also die Barriere des NITABUCHschen Fibrinoidstreifens durchbrochen wird — eine Erscheinung, die erstmals ROB. MEYER der Diagnostik mit dem Begriff der benignen chorialen Invasion nutzbar gemacht hat.

Dabei betont ROB. MEYER immer wieder die histologisch nur schwer, in manchen Fällen überhaupt nicht durchführbare Abgrenzung gegenüber dem histologischen Bilde des Ch. m. „Die gewebszerstörende und auflösende Macht dieser Zellen“ ist beträchtlich und „man kann diese Eigenschaft nur vergleichen mit dem Wachstum und der Destruktionsfähigkeit der malignen Tumoren“. Trotz dieser enormen histologischen „Malignität“ lag bei den von ROB. MEYER untersuchten Fällen ein malignes biologisches Geschehen im Organismus *nicht* vor. Der Übergang in ein Ch. m. ist aber jederzeit möglich. Formalgenetisch meint ROB. MEYER: „Das Chorionepitheliom nimmt in solchen Fällen seinen Ausgangspunkt in der Tiefe der Wand von den intramural gelegenen Chorionzellen. Kurz, es besteht morphologisch kein wesentlicher Unterschied zwischen der normalen und pathologischen zerstreuten Infiltration der Uteruswand mit den chorialen Zellen“.

Die Unterscheidung zwischen benigner und maligner klinischer Wertigkeit dieser Wucherungen ist also histologisch nicht möglich. Die mikroskopische Untersuchung korrigiert sich mit dem Begriff der benignen chorialen Invasion an dem klinischen Verlauf dieser Fälle und trägt mit der Bezeichnung „benign“ dem noch in der Schwankungsbreite der Norm gelegenen Charakter dieser orthotopen chorionepithelialen Wucherungen Rechnung.

ROB. MEYER betont, daß die Uteri, die er untersuchte, normal waren. Doch stammten sie in auffälliger Zahl von Frauen, die an Tuberkulose, Eklampsie und Puerperalsepsis gestorben waren; d. h. an Krankheiten, bei denen ein beträchtlicher Einfluß auf die Widerstandskräfte des Organismus durch den Tod erwiesen war. Dieser Einfluß könnte auch die benigne choriale Invasion ermöglicht haben.



*Die ektopischen chorionepithelialen Wucherungen  
ohne biologische Malignität.*

In der Literatur der letzten 50 Jahre werden häufiger ektopische chorionepitheliale Wucherungen beschrieben, deren Bewertung strittig ist. Schon um die ersten beiden Fälle chorionepithelialer Vaginaltumoren (SCHMORL und PICK), deren klinischer Ausgang beide Extreme zeigte: Tod und Spontanheilung, entbrannte der Streit, ob diesen Tumoren eine benigne oder maligne Bedeutung zukomme.

Die richtige Bewertung solcher Befunde kann von nebensächlicher Bedeutung sein, in anderen Fällen und besonders bei noch bestehender Gravidität ergibt sich daraus aber, wie in unserem Falle, ein schwerwiegendes therapeutisches Problem. Im folgenden wollen wir daher einen noch in der Schwankungsbreite der Norm gelegenen Vorgang bei ektopischen chorionepithelialen Wucherungen theoretisch und diagnostisch-prognostisch gegenüber dem biologischen Geschehen des Ch. m. ektopicum oder metastaticum abgrenzen und verwenden dafür die Bezeichnung „Chorionepitheliosis“.

Der Begriff der *Chorionepitheliosis* für ektopische chorionepitheliale Wucherungen, die nicht mit einer biologischen Malignität verbunden sind, ist der Endometriosis nachgebildet. Chorionepitheliosis und Endometriosis kennzeichnen beide eine Verlagerung physiologischer Gewebe, die am falschen Ort ihre ursprüngliche Funktion erfüllen und dadurch zu lokalen histologischen und klinischen Veränderungen führen, ohne daß der Gesamtorganismus (zunächst jedenfalls!) in Mitleidenschaft gezogen wird. Die Chorionepitheliosis ist in erster Linie ein *biologischer Begriff*, der ein bestimmtes wechselseitiges Verhältnis zwischen dem hämatogen verschleppten Chorionepithel und dem mütterlichen Organismus charakterisiert, welches sich am häufigsten und diagnostisch am leichtesten faßbar als Wucherungsherd im Bereich der Vagina und Vulva zu erkennen gibt. Erst in zweiter Linie ist die Chorionepitheliosis ein *histologischer Begriff*, umfassend die auf S. 374 umrissenen Stadien ektopischer chorionepithelialer Wucherungen.

*Die kausale Genese der Chorionepitheliosis.*

*Erste Voraussetzung* ist die *Verschleppung* von Chorionepithel bzw. Chorionzotten durch die Beckenvenen in die Lungen, in auffallend zahlreichen Fällen aber auch retrograd in die Paravaginalvenen. Diese Embolie wird von LUBARSCH als völlig belangloses Ereignis gewertet. Dies trifft im allgemeinen zu, doch ist die Bewertung davon abhängig, welches weitere Schicksal die verschleppten Teile im mütterlichen Organismus erleiden.

Denn bleibt der normalerweise erfolgende Untergang der embolierten Teile aus, so ist damit die *zweite Vorbedingung* für das

Entstehen einer Chorionepitheliosis gegeben: die *Konservierung* des embolisierten Chorionepithels. Die *Ursache* dafür ist zweifellos in einer Unwirksamkeit der cytolytischen Kräfte der Blutbahn auf dem Wege und am Orte der Embolie zu suchen.

Wodurch das Ausbleiben der Cytolyse bedingt wird, ist schwer zu sagen. Möglich ist folgendes:

A. *Verminderte Bildung* von Syncytiolysinen durch Versagen der Bildungsstätten (RES?).

B. *Relativer Mangel* an Syncytiolysinen durch *zu hohen Verbrauch* bzw. anderweitige Inanspruchnahme derselben. Ein plötzlicher massenhafter Einbruch von Chorionepithelien in die Blutbahn wie z. B. bei der Eklampsie könnte einen solchen Zustand herbeiführen, in dem die Menge der zur Zeit im Serum vorhandenen Syncytiolysine bzw. der Komplementfunktion zur völligen sofortigen Vernichtung aller eingedrungenen Chorionepithelien nicht ausreicht, so daß diese erst nach einer gewissen Zeit den vom Organismus nachgelieferten Antikörpern zum Opfer fallen. Tatsächlich konnte GOLDSCHMIDT-FÜRSTNER bei schwerer Eklampsie einen auffallend starken Sturz des Komplementtiters im Serum dieser Frauen feststellen.

Zum andern aber ist es denkbar, daß das zur Cytolyse benötigte Komplement durch anderweitige immunbiologische (cytolytische) Vorgänge in der Blutbahn verbraucht wird (z. B. bei Sepsis), so daß es für die Syncytiolyse nicht zur Verfügung steht. Man könnte diesen Vorgang als „Komplementablenkung in vivo“ charakterisieren. In diesem Sinne wären auch die Beobachtungen SCHMORLS zu deuten, der bei seinen Untersuchungen über die Placentarzellenembolie in die Lungen bei 2 Frauen, die nach Abort am Ende des ersten bzw. des 2. Monats an Sepsis gestorben waren, und bei 3 Fällen von Blasenmole mit *hochgradiger Anämie* eine „sehr großartige Verschleppung von Chorionepithelien in die Lungen“ mit Einwuchern in die Gefäßwände und das umliegende Lungengewebe fand. „Solche Zellherde gleichen dann völlig den jüngsten Stadien von Metastasen, wie ich sie bei atypischen Chorionepitheliomen in der Lunge gefunden habe. Diese Beobachtung beansprucht mit Rücksicht auf die im Anschluß an normale Graviditäten zur Beobachtung gekommenen ektopischen Chorionepitheliome ganz besonderes Interesse. Denn sie lehrt, daß . . . in der Lunge aus chorialen Zellen bestehende Wucherungsherde, welche unter Umständen zur Entstehung eines ektopischen Chorionepithelioms in der Lunge führen können, vorkommen“. — Wir sind geneigt, diese 5 Fälle als Folge der Wirkungen aufzufassen, die die hochgradige Anämie — im Sinne einer verminderten Bildung von Syncytiolysinen? — und die Sepsis — mit einer Komplementablenkung in vivo? — auf die Abwehrlage des mütterlichen Organismus ausübten.

C. Aber auch eine *Blockade* der in ausreichender Menge vorhandenen Antikörper bzw. des Komplementes wäre als Ursache für das Ausbleiben der Syncytiolyse denkbar. Hier würde z. B. der gleichartige Ausfall der cytolytischen Reaktion bei Carcinom und Ch. m. darauf verweisen, einen ähnlichen Serumschutzfaktor für das Chorionepithel anzunehmen wie den FREUND-KAMINERSCHEN Schutzfaktor für Carcinomzellen im Serum Carcinomkranker. — Andererseits interessiert in diesem Zusammenhang die Beobachtung von BAUER, daß das Komplement durch CO<sub>2</sub> *konserviert*, d. h. temporär unwirksam gemacht werden kann. In Übereinstimmung damit steht die Tatsache, daß im eklamptischen Anfall die CO<sub>2</sub>-bindende Kraft des Blutes stark absinkt (STAUDER) — entsprechend dem starken Abfall des (CO<sub>2</sub>-bindenden?) Komplementes (GOLDSCHMIDT-FÜRSTNER) — entsprechend dem starken Verbrauch des Komplementes bei der Cytolyse der massenhaft in die Blutbahn eingedrungenen Chorionepithelien (SCHMORL).

Es wäre also denkbar, daß die z. B. bei einer *Stase* erfolgende Anreicherung des Blutes mit  $\text{CO}_2$  durch irgendwelche physiko-biochemischen Veränderungen das Komplement unwirksam macht. Das hat zur Folge, daß das embolisierte Chorionepithel lediglich an dieser temporär komplementfreien Stelle keiner Hemmung geschweige denn einer Vernichtung von seiten des Blutes unterliegt und so lebenskräftig überdauern kann — z. B. in den paravaginalen Venen — während die cytolytische Fähigkeit im übrigen Kreislauf erhalten bleibt.

Die *dritte Vorbedingung* für das Entstehen einer Chorionepitheliosis ist der *rückläufige Funktionswandel* des embolisierten konservierten Chorionepithels. Die Ursachen dieser Rückverwandlung sind ebenso rätselhaft wie der Vorgang der Geschwulstentstehung aus versprengten Embryonalkeimen (COHNHEIM). Beim Chorionepithel ist diese vorwiegend zellendogen bedingte Wandlung so aufzufassen, daß die natürliche Potenz und Tendenz zur physiologischen „malignen Wucherung“ zu jeder Zeit und an jedem Ort wirksam werden kann, wenn hemmende chorionzell-exogene Einflüsse in Fortfall kommen. Die Identität des Stoffwechsels der Chorionzelle mit dem der Carcinomzelle läßt aber auch daran denken, für den rückläufigen Funktionswandel des Chorionepithels eine  $\text{O}_2$ -Armut des umgebenden Milieus als begünstigendes oder auslösendes Moment anzunehmen (vgl. WARBURG und FISCHER-WASELS).

Als *letzte Vorbedingung* für die Entstehung einer Chorionepitheliosis ist die *Abwehrschwäche* des mütterlichen Gewebes am Orte der Embolie zu nennen. Normalerweise vermag sich das mütterliche Gewebe *unspezifischer* Abwehrvorgänge in Form der leukocytären Phagocytose, der kleinzelligen Infiltration mit reaktiver abkapselnder und organisierender Bindegewebswucherung zu bedienen (SCHMORL, M. B. SCHMIDT). Der *spezifische* Abwehrvorgang ist die Fibrinoidisierung, die aber an das Vorhandensein einer funktionstüchtigen Decidua gebunden ist. Überall, wo sich Bindegewebe decidual umzuwandeln vermag, ist im Zusammentreffen mit Chorionepithel eine Fibrinoidbildung möglich.

Die Fähigkeit zur *Deciduabildung* ist nicht nur an das Stroma der Uterusmucosa gebunden. Wir fanden daher auch in unserem Falle deciduale Umwandlung des Vaginalstromas in der Umgebung der chorionepithelialen Wucherung. — Unklar ist die Bedeutung der *Intimahyperplasie* der Blutgefäße, die normalerweise bei der Plazentation an den Uteringefäßen in nächster Nähe des NITABUCHSchen Streifens beobachtet wird und die wir auch in unserem Falle in dem an die fibrinoide Grenzzone anschließenden Gebiete des vaginalen Gewebes deutlich ausgeprägt fanden. Ob diese Intimahyperplasie in einem (kausalen?) Zusammenhang mit der Fibrinoidisierung steht, ist schwer zu entscheiden.

Das *Inkrafttreten* dieser Abwehrvorgänge am Orte der Embolie benötigt aber einen verschieden langen Anlauf. Und gerade die am besten wirksame Abwehrfunktion der Fibrinoidisierung scheint sich erst zuletzt auszubilden — wie wir ja auch an der Plazentationsstelle diesen Vorgang erst nach einer gewissen Latenz in Erscheinung treten sehen.

Diese kurze Zeitspanne aber, die bis zum Wirksamwerden der lokalen Regulationsfaktoren vergeht, ist die Chance, die dem embolisierten, konservierten und enthemmten Chorionepithel zur Wucherung in seiner ursprünglichen Gestalt und Funktion gegeben ist.

Die *biologische Wertigkeit der Chorionepitheliosis*: Es handelt sich dabei um eine ektopische Wucherung embolisierten Chorionepithels, die durch temporäre Insuffizienz allgemeiner und lokaler Regulationsfaktoren des mütterlichen Organismus ermöglicht wird. Diese wuchernden Chorionepithelien verhalten sich morphologisch und funktionell wie das physiologische Chorionepithel bzw. wie das Chorionepitheliomgewebe. Von entscheidender Bedeutung ist aber, daß die mütterlichen Abwehrkräfte der Blutbahn und am Orte der Chorionepitheliosis nach ihrem temporären Unwirksam- bzw. Noch-nicht-wirksam-sein bald eine Hochfunktion wieder erlangen, die zur Hemmung, Eindämmung und schließlich zur völligen Vernichtung dieser lokalen Wucherung führt. Chorionepitheliosis ist also biologisch gesehen das Geschehen von dem Augenblick an, in dem verschlepptes ruhendes Chorionepithel am Orte der Embolie seine Wucherung wieder aufnimmt, bis zu dem Zeitpunkt, in dem es durch die Regulationsfaktoren des mütterlichen Organismus nach einer gewissen Zeitspanne der Wucherung der restlosen Vernichtung anheimfällt.

Die *formale Genese der Chorionepitheliosis*: Im histologischen Bilde sind verschiedene Stadien (I—V) zu unterscheiden je nachdem, in welchem Zeitpunkt des biologischen Ablaufes wir den chorionepithelialen Herd zu Gesicht bekommen. Am Anfang steht offenbar das Einwuchern der embolisierten Chorionepithelien mit oder ohne Zusammenhang mit dem eventuell vorhandenen Zottenstroma in die Gefäßwand nach Art der chorialen Invasion (I). Die vollendete mechanische oder fermentative Arrosion der Gefäßwand von innen her kennzeichnet sich durch die Bildung eines Hämatoms, darin die embolisierten Zellen, deren Wucherungstendenz dabei morphologisch noch nicht einmal ausgesprochen sichtbar zu sein braucht (II). Ein weiteres Stadium wäre dadurch gekennzeichnet, daß die in der Peripherie des Hämatoms liegenden chorialen Zellen als mehr oder minder breite wuchernde Randzone destruierend in das umgebende Gewebe in geschlossenen oder lockeren Verbänden vordringen (III). Diesem, gewissermaßen als Blütestadium der Chorionepitheliosis anzusprechenden Bilde, folgt die Rückbildung der Wucherung unter dem Einfluß der erwachenden Gewebsabwehr. Unter Auflösung der Zellverbände kommt es zur Entwicklung einer fibrinoiden Randzone mit verdämmernden deciduellen und chorialen Zellen in Analogie zum NITABUCHSchen Fibrinoidstreifen (IV). Das Ausheilungsstadium kennzeichnet sich in einer hyalinen Schwielenbildung mit eingeschlossener Blutpigmentablagerung (V).

*Das Vorkommen der Chorionepitheliosis:* Bevorzugt sind 3 Hauptgebiete: Beckenvenen, Lungenkreislauf und Paravaginalvenen. Unter diesen wiederum sind die Fälle von Chorionepitheliosis der Vagina die häufigsten. Dies wird durch die besonderen Strombahnverhältnisse verständlich. Die Chorionzellenembolie in die Lungen ist zwar viel häufiger, doch scheinen die Verhältnisse im Lungenkreislauf normalerweise keine günstige Vorbedingung für die Entstehung chorionepithelialer Wucherungen zu bieten, möglicherweise infolge der besseren O<sub>2</sub>-Versorgung.

Die Häufigkeit der retrograden Zellendeportation in die Vagina und Vulva wird erklärt: a) durch die weiten klappenlosen Anastomosen zu den Beckenvenen und b) durch die Stase und Umkehr der Strömungsrichtung in diesem Gebiet bei Gravidität, sowie bei Betätigung der Bauchpresse und bei sexueller Erregung. Mit der *Stase* finden wir aber einen großen Teil der für die Entstehung einer Chorionepitheliosis disponierenden Faktoren gegeben (vgl. S. 373). Andererseits verhindern die besonderen anatomischen Verhältnisse in diesem Strombahngebiet anscheinend eine Zeitlang die sekundäre Einschwemmung des wuchernden Chorionepithels vom Orte der vaginalen Chorionepitheliosis in den großen Kreislauf. Und außerdem scheint dem Vaginalstroma eine beträchtliche Potenz zur lokalen Gewebsabwehr mit deciduärer Umwandlung und Fibrinoidisierung verliehen zu sein. Gerade dieser aber müssen wir es (im Verein mit der wiederkehrenden bzw. erhalten bleibenden Wirksamkeit der Cytolyse im übrigen Kreislauf) verdanken, daß aus dem biologischen Geschehen der Chorionepitheliosis kein Ch. m. entsteht.

So ist das *Venengebiet der Vagina und Vulva* der Ort, an dem sich zwei gegenteilige biologische Vorgänge abspielen: Es ist das Gebiet, in dem am leichtesten und häufigsten aus der einfachen Zottenembolie eine chorionepitheliale Wucherung entsteht und zugleich die Stelle des mütterlichen Organismus, an der nach den Lungen am ehesten infolge der besonderen Strombahn- und der lokalen Gewebsabwehrverhältnisse dieser Vorgang biologisch gesehen auf das Entstehen und Vergehen einer Chorionepitheliosis beschränkt bleibt. Die Tatsachen des relativ häufigen Auftretens und der relativen klinischen Gutartigkeit dieser vaginalen chorionepithelialen Wucherungen stehen also in keinerlei Gegensatz. Diese Sonderstellung der Vagina und Vulva ist so eindeutig, daß HITSCHMANN bereits folgerte, daß die hier lokalisierte „Metastase trotz ihrer Identität mit allen andern Metastasen eine eigene klinische Dignität besitzt, die wohl mit der Lokalisation zusammenhängt und die von den sonst geltenden Erfahrungen über Metastasen abweicht“.

Es ist anzunehmen, daß es sich bei den in der Gravidität nicht allzu selten auftretenden „Varixknoten“ der Vagina größtenteils um solche vaginalherde mit einer Chorionepitheliosis handelt.

Im folgenden werden aus der Literatur einige jeweils andersgedeutete Fälle zusammengestellt, die wir, soweit man das lediglich nach den Berichten ohne eingehende Kenntnis aller Nebenumstände des einzelnen Falles vermag, wohl unter den Begriff der Chorionepitheliosis einreihen können.

L. PICK (1894/97): 1894 im Mens IV Exstirpation eines blutenden varixähnlichen Vaginalknotens. Einige Tage später Abgang einer Blasenmole. Histologisch (Vagina): Blasenmolenzotten mit syncytialen Wucherungen, eingeschlossen in ein Hämatom. — 1897 kommt PICK zu der Ansicht, daß es sich um ein vaginales Ch. m. gehandelt habe. Nachforschungen ergeben aber, daß die Pat. sich in bestem Gesundheitszustand befindet, gravide im Mens IV. Deshalb betrachtet PICK den Vaginalherd nunmehr als Metastase einer Blasenmole. Bewertung nach HITSCHMANN, ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

SCHAUTA-NEUMANN (1897): Im Mens III Uterinblutung und Auftreten eines kirschgroßen Vaginalknotens. Ausräumung einer Blasenmole. Excision des Scheidenknotens. Histologisch (Vagina): Ch. m. — Daraufhin Exstirpation des Uterus. Dieser ist völlig normal. Pat. bleibt gesund. Bewertung nach SCHAUTA-NEUMANN, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

SCHLAGENHAUFER, Fall I (1899): Ohne klinische Angaben wird im Eingangsmaterial ein nußgroßer Vaginalknoten untersucht. Histologische Diagnose: Varixknoten. Drei Monate später werden in den Schnitten Wucherungen von Syncytien und Langhanszellen an der Peripherie eines großen Hämatoms gefunden, die vereinzelt oder in Gruppen nach Art der chorionalen Wanderzellen in das Vaginalstroma vordringen. Nunmehr Diagnose: Metastase eines Ch. m. Man bittet die Klinik um den Sektionsbefund. Die Pat. befindet sich aber bei bester Gesundheit. Aus dem exstirpierten Knoten hatte es nach Abort geblutet. Bewertung nach SCHLAGENHAUFER, ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

LANGHANS (zit. nach HÖRMANN) (1901): Nach normaler Geburt wird ein walnußgroßer Scheidenknoten ausgekratzt und geätzt. Nach 14 Tagen Rezidiv. Dieses bricht auf, stößt einen Schorf ab und heilt innerhalb von 8 Tagen spontan aus. Histologisch (Vagina): Nekrosen und syncytiale Plasmastränge und in deren Netzwerk deutliche Abkömmlinge der Langhanszellschicht. — Gesundung. Bewertung nach LANGHANS, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

NOBLE (zit. nach HÖRMANN): Es wurden bei der Operation Teile eines mit der Blasenwand verwachsenen chorionepithelialen Tumors zurückgelassen. Die Frau war noch 16 Monate später gesund. Bewertung nach ROB. MEYER: ektopisches Ch. m.

ZAGORJANSKI-KISSEL (1902): Zwei Wochen nach Abort bohnen- und doppeltbohnen großer Scheidenknoten im Verein mit Schüttelfrösten und Bluthusten. Excision der Knoten. Histologisch (Vagina): Im großen Tumor eingeschlossen in koaguliertes Blut Zotten mit gewucherten Langhanszellen und Syncytien, die mit „typischem Chorionepitheliomgewebe“ in Zusammenhang stehen, das am Rande des Hämatoms infiltrierend, destruierend und die Gefäße arrodierend in das Vaginalstroma eindringt. Im kleinen Tumor keine Zotten, sonst dasselbe Bild. — Abrasio: negativ. Diagnose: ektopisches vaginales Ch. m. mit Lungenmetastasen. Nach der Excision der vaginalen Knoten sistieren Schüttelfröste und Bluthusten. Gesundung. Bewertung nach ZAGORJANSKI-KISSEL, ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

H. SCHMIT, Fall I (1900): Nach Spontanausstoßung einer Blasenmole eigroßer ulcerierter und haselnußgroßer unversehrter Vaginalknoten. Exstirpation derselben. Histologisch (Vagina): Großes Blutkoagulum mit eingeschlossenen ver-

dämmernden chorialen Zellen und gefäßlosen geschrumpften Chorionzotten mit deutlichem doppeltem Zellbelag und keulenartig gewucherten Protuberanzen des Syncytiums. Die Wandung des Blutkoagulums wird von reich vascularisiertem Granulationsgewebe gebildet, in das syncytiale Zellen *unter Gerinnung* eindringen. Diagnose: Ch. m. — Abrasio negativ. Auf Grund des gutartigen Verlaufes der Fälle PICK und SCHLAGENHAUFER läßt SCHMIT den Uterus zurück. Die Frau bleibt 13 Jahre gesund. Bewertung nach ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

H. SCHMIT, Fall 2 (1901): Entfernung eines Vaginalknotens nach Abort. Histologisch (Vagina): In einem Blutkoagulum blasige Zotten mit Wucherungen des Chorionepithels. Im Randgewebe des Hämatoms keine Wucherungen, sondern nur mäßige choriale Invasion in das rundzellig infiltrierte Vaginalgewebe. — Abrasio: negativ. Gesundung. Bewertung nach ROB. MEYER, H. SCHMIT: ektopisches Ch. m.

POTEN-VASSMER (1901) (zit. nach GYGAX): Bei Blasenmole im Mens IV zwei blutende Vaginalknoten. Histologisch: Blasig entartete Chorionzotten mit „sicherer Malignität“. — Daraufhin Exstirpation des Uterus. Dieser enthält eine „gutartige Blasenmole“. Heilung. Bewertung nach POTEN-VASSMER: Beginnendes Syncytium mit Metastase bei Blasenmolenschwangerschaft. Bewertung nach GYGAX: Blasenmolenmetastase. Bewertung nach ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

MOLTRECHT (1902): Vier Monate nach Abort apfelgroßer blutender Vaginalknoten. Klinische Diagnose: Ch. m. — Exstirpation des Knotens und Total-exstirpation des Uterus mit Adnexen. Histologisch (Vagina): Ch. m. typicum mit Überwiegen der Syncytien und Blutung in das Vaginalgewebe. — Uterus und Adnexe makro- und mikroskopisch ohne pathologischen Befund. Bewertung nach MOLTRECHT, ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

BURDSZINSKY (1904) zwei fast gleichartige Fälle: Nach Blasenmole blutende Vaginalknoten. Histologisch: Ch. m. typicum. Gesundung in beiden Fällen. Bewertung nach BURDSZINSKY, ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

BÜRGER, Fall 2 (1905): Nach unvollständiger Entfernung zweier Tumoren im Genitalbereich, die histologisch als Ch. m. diagnostiziert wurden, tritt Heilung ein. Diese Scheidenknoten waren vermutlich nach Abort aufgetreten. Bewertung nach BÜRGER, ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

SCHICKELE (1906): 19jährige Pat., Uterus in Nabelhöhe. Exstirpation eines haselnußgroßen Vaginalknotens. Histologisch: Ch. m. — Daraufhin Totalexstirpation des Uterus und der Adnexe. Uterus enthält lediglich eine Blasenmole. Bewertung nach SCHICKELE, ROB. MEYER, NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

HEITZ (1909): Nach Ausstoßung einer Blasenmole Exstirpation zweier bohnen-großer Vaginalknoten. Histologisch: in thrombosierte Gefäße eingeschlossene Chorionzellen, die stellenweise infiltrierend in die Gefäßwand und die Umgebung vordringen. — Gesundung. Bewertung nach GYGAX: Blasenmolenmetastase. Bewertung nach NÜRNBERGER: ektopisches Ch. m.

OPOCHER (zit. nach GYGAX): Im Mens IV Blutungen aus einem nußgroßen Vaginalknoten. Entfernung desselben. Histologisch: Syncytium, Langhanszellen, Molenbläschen. — Daraufhin Ausräumung einer Blasenmole. — Gesundung. Bewertung nach GYGAX: Blasenmolenmetastase.

HEINRICIUS (1912): Entfernung eines stark blutenden Scheidenknotens im Mens III. Histologisch: in ein großes Hämatom eingebettet typische Chorionzotten. — Daraufhin Uterusexstirpation. Dieser enthält lediglich eine „gutartige Blasenmole“. Bewertung nach HEINRICIUS, ROB. MEYER: ektopisches Ch. m. Bewertung nach GYGAX: Blasenmolenmetastase.

H. SCHMIT (1913): Nach Abort Blutung aus einem Vaginalknoten. Uterus und Adnexe klinisch ohne pathologischen Befund. Histologisch (Vagina): in einem Hämatom Chorionzotten mit starker Epithelwucherung. — Heilung ohne weitere Maßnahmen. Bewertung nach H. SCHMIT: ektopisches Ch. m.

LIEBE (1926): Nach einem histologisch nicht untersuchten Abort tritt ein apfelgroßer Vaginalknoten auf. Incision desselben entleert Blasenmolenzotten. — Heilung. Bewertung nach LIEBE, GYGAX: Blasenmolenmetastase.

ASCHHEIM (1927): Fünf Wochen nach Ausräumung einer Blasenmole Exstirpation eines Vaginalknotens. Histologisch: Blasenmolenzotten in einem Hämatom. — Gesundung. Bewertung nach ASCHHEIM: Blasenmolenmetastase.

HALTER (1930): Blutender Vaginalknoten. Uterusvergrößerung entsprechend einer Gravidität Mens III. Breite Excision des Knotens. Histologisch: Hämatom und Nekrosen. „Erst bei näherem Zusehen“ finden sich im Hämatom und vereinzelt an der Peripherie desselben Chorionepithelien. Histologische Diagnose: ektopisches Ch. m. — Daraufhin Totalexstirpation des Uterus mit Adnexen. Nach 8 Tagen Exitus letalis. Sektion: Lungenembolie, Lungeninfarkte, Pleuraempyem. *Keine Metastasen!* Operationspräparat: Uterus enthält eine Blasenmole ohne chorionepitheliale Wucherung. Bewertung nach HALTER: ektopisches Ch. m.

SUNDE (zit. nach HALTER): Entfernung eines Vaginalknotens während der Gravidität. Auf die histologische Diagnose: Ch. m. erfolgt die Totalexstirpation des Uterus. Dieser enthält lediglich eine Blasenmole. Bewertung nach ROB. MEYER: ektopisches Ch. m.

GYGAX (1931): Uterinblutung und starke Blutung aus einem Vulvaknoten. Histologisch: Chorionzotten zwischen Blutgerinnseln und „Fibrinstreifen“. In die kapselartige Umgebung des Hämatoms vordringende Langhanszellen, die nur in den zentralen Abschnitten des Hämatoms Mitosen zeigen, während die Chorionepithelien der Peripherie mehr oder minder weitgehend degeneriert sind. — Totalexstirpation des Uterus. Dieser enthält lediglich eine Blasenmole. Tod an Peritonitis. Bewertung nach GYGAX (post mortem): Blasenmolenmetastase.

WEGELIN (1936): Bei Blasenmole varixähnlicher Knoten am rechten Labium minus. Histologisch: choriale Epithelzellen in der Wand eines Blutgefäßes und im umgebenden Gewebe. — AZR 160 000 M. E./L. — Abrasio: negativ nach  $4\frac{1}{2}$  Monaten. — Genesung. Bewertung nach WEGELIN: Blasenmolenmetastase.

PODLESCHKA (1938): 10 Monate nach Frühgeburt Exstirpation eines heftig blutenden Vaginalknotens. Histologisch (ROB. MEYER): inmitten eines Hämatoms deutliche Chorionzotten und intra- und perivascular gelegenes Chorionepithel = retrograde Zottenembolie. — FRIEDMANN-Test: zweimal negativ. Im weiteren Verlauf: Entleerung eines parametranen Abscesses. — Gesundung. Bewertung nach ROB. MEYER: retrograde Zottenembolie ohne Rückschluß auf destruiierende Neubildung. Bewertung nach PODLESCHKA: ektopisches Ch. m. (trotz histologischer Diagnose!).

Von den 25 Fällen entstanden im Bereich der Paravaginalvenen je einer nach normaler und Frühgeburt, dagegen 6 bzw. 7 Fälle nach Abort. Die überwiegende Mehrzahl trat mit 15 Fällen bei oder nach Blasenmole auf. Bei einem Fall (NOBLE) war uns die klinische Vorgeschichte unbekannt. In 8 Fällen wurde auf Grund des histologischen Vaginalbefundes die Exstirpation des Uterus vorgenommen, der dann lediglich eine Blasenmole enthielt oder gänzlich gesund war!

Neben diesen Fällen gibt es sicherlich noch weitere, die uns in der reichlichen Literatur des Ch. m. und der Blasenmole entgingen oder als



ausländische Literatur nicht zugänglich waren. Im Verhältnis zu den Fällen von Chorionepitheliosis der Vagina und Vulva findet man in der Literatur kaum solche mit Chorionepitheliosis im Bereich der Beckenvenen. Daß sie aber auch in den Lungen vorkommen, beweisen die Zufallsbefunde von SCHMORL (S. 372).

Die *Diagnose der Chorionepitheliosis*: Die mikroskopische Untersuchung erfordert im wesentlichen eine Differentialdiagnose gegenüber 3 histologisch ähnlichen, biologisch aber andersartigen Vorgängen: 1. der einfachen Embolie von Chorionepithelien, Chorionzotten oder Blasenmolenzotten in die Paravaginalvenen, bei der die Placentarteile nur innerhalb der unversehrten Gefäßwände liegen, 2. gegenüber dem Ch. m. ektopicum und 3. dem Ch. m. metastaticum vaginae.

Für eine Chorionepitheliosis sprechen die auf S. 374 als Stadium I, II, IV und V bezeichneten Bilder. Selbstverständlich können die Stadien I und II auch den Beginn einer metastatischen Wucherung eines echten Ch. m. anzeigen. Doch empfiehlt es sich trotzdem, die *histologische Diagnose Chorionepitheliosis* zu stellen, über deren Berechtigung letzten Endes (wie bei *jeder* chorionepithelialen Wucherung!) nur unter Berücksichtigung aller klinischen Nebenumstände des Einzelfalles entschieden werden kann.

Das Stadium III mit den mehr oder minder breiten Säumen peripher infiltrierend und destruierend in den Mantel des Hämatoms einwuchernder chorionepithelialer Zellverbände läßt histologisch keine zuverlässige Trennung zwischen Ch. m. und Chorionepitheliosis zu. In diesem mikroskopischen Bilde wird gewissermaßen *die* Phase der Auseinandersetzung zwischen dem embolisierten wuchernden Chorionepithel und dem mütterlichen Organismus festgehalten, in der der Kampf unmittelbar vor der Entscheidung steht: entweder Übergang in das biologische Geschehen des Ch. m. oder Beginn der Spontanheilung einer Chorionepitheliosis — ohne daß der Histologe in diesem Stadium die Möglichkeit besitzt, aus dem mikroskopischen Aufbau der Wucherung vorherzusagen, wie die Entscheidung ausgehen wird.

Die histologischen Bilder, die wir als Stadium IV und V bezeichneten (Fibrinoidisierung), zeigen uns bereits die vollzogene Entscheidung zu Gunsten des mütterlichen Gewebes d. h. mit der Wendung zum Guten an und damit die am sichersten für die Diagnose Chorionepitheliosis verwertbaren Befunde.

Nicht eindringlich genug kann aber davor gewarnt werden, sich bei der Beurteilung des Einzelfalles allein auf die histologisch gestellte Diagnose chorionepithelialer Wucherungen zu verlassen (vgl. v. FRANQUÉ, KRÖMER, ROB. MEYER, HITSCHMANN-CHRISTOFOLETTI, ASCHOFF, MARCHAND, RISEL, PICK, ZAGORJANSKI-KISSEL, SCHLAGENHAUFER u. v. a.). Die histologische Diagnose ist nur der „erste Schritt“

innerhalb des Werdegangs der Diagnose und ihr Ergebnis muß mit dem Gesamtergebnis aller anderen Untersuchungsmethoden in Übereinstimmung gebracht werden. *Ziel der Diagnostik* muß sein, das *biologische Gesamtgeschehen im mütterlichen Organismus* durch Kombination aller diagnostischen Möglichkeiten zu erfassen. Für die biologische Differentialdiagnose: Ch. m. (metastaticum oder ektopicum) oder Chorionepitheliosis könnte man folgende Richtlinien geben:

Es spricht für

Chorionepithelioma malignum ektopicum  
oder metastaticum

Chorionepitheliosis

I. a) Wenn der Vaginalherd auftritt:

nach einer Latenz von mehr als 2 Monaten nach Ablauf der letzten Plazentation

während einer Plazentation (Optimum im Mens I—IV) oder im Puerperium (innerhalb von 8 Wochen nach Ablauf der Plazentation).

b) Wenn der lokale Vaginalherd:

völlige Enthemmung zeigt,

mäßige Enthemmung zeigt.

Dies wird erkennbar 1. histologisch:

kompakte stromafreie Wucherungen lebensfrischer Langhanszellen und Syncytien mit reichlichen Mitosen.

wenig Langhanszellen, Überwiegen der Syncytien oder hauptsächlich choriale Invasion. Wenig Mitosen, mangelnde Lebensfrische der Zellen (Stadium I—II).

Fehlen der fibrinoiden Umwandlung dafür Verflüssigung des Gewebes: Colliquationsnekrose.

Gute Wirksamkeit der Gegenregulation im mütterlichen Grenzgewebe. Deutliche deciduale Fibrinoidbildung in der Grenzzone (Stadium IV—V).

2. biologisch:

AZR positiv oder stark positiv (mehr als 100000 M. E./L. Urin sind sehr verdächtig).

AZR negativ oder positiv, aber weniger als 100000 M. E./L. Urin.

II. Aber auch über die *allgemeine Abwehrlage des mütterlichen Organismus* muß man sich ein Urteil bilden. Hier haben wir es mit der Diagnostik von Funktionen zu tun, über deren Wirksamkeit wir sehr mangelhafte Kenntnis besitzen (HITSCHMANN) und zu deren Erfassung bisher auch nur wenige Methoden zur Verfügung stehen. So ist z. B. beim Ch. m. die FRANKLSche Probe, eine Modifikation der FREUND-KAMINERSchen Reaktion, diagnostisch verwertet worden (FRANKL, H. O. NEUMANN, ZIMMERMANN).

Unterstellt man, daß mit der Methodik dieser Probe tatsächlich die *in vitro* vorhandenen „Cytolysine“ (positiver Ausfall) bzw. ihr Fehlen (negativer Ausfall) mit einiger Exaktheit nachgewiesen werden können, so ist damit noch nichts ausgesagt über den Funktionszustand der Cytolyse *in vivo*. Es zeigt sich z. B., daß die Wirkung der Hämolysine *in vivo* etwa 200mal schwächer ist als *in vitro* (PONDER, HYMAN und WHITE), was man auf im Organismus vorhandene Hemmungsstoffe, sowie auf leichtere Zerstörbarkeit der Lysine und Adsorption derselben durch das Gewebe zurückführen will. Übertragen wir diese Beobachtung

auf die Syncytiolyse, so darf ein positiver Ausfall der FRANKLSchen Probe nicht unbedingt als Beweis der ausreichenden Cytolyse in vivo gelten. Ein negativer Ausfall in vitro würde aber besagen, daß die Cytolyse in der Blutbahn noch 200mal schwächer ist. — Wertlos ist die einmalig angestellte Probe. Der negative Ausfall der FRANKLSchen Probe ist lediglich der Beweis dafür, daß im Augenblick der Blutentnahme keine Syncytiolysine im Serum am Orte der Blutentnahme vorhanden waren. Dies könnte auf einem zufälligen temporären Mangel im Zeitpunkt der Blutentnahme beruhen. Erst die *fortlaufende Kontrolle* vermag bei konstantem negativem Ausfall Aufschluß zu geben über das permanente Fehlen der cytolytischen Funktion der Blutbahn als Zeichen der Disposition zur Generalisierung chorionepithelialer Wucherungen — wenn Chorionepithel im Organismus überhaupt anwesend ist.

Es spricht für:

Chorionepithelioma malignum ektopicum  
oder metastaticum

Konstant negativer Ausfall der FRANKLSchen Probe. Fragliche Beeinflussung durch operative Entfernung des Vaginalherdes.

Chorionepitheliosis

Konstant positiver Ausfall oder Positivwerden der FRANKLSchen Probe nach anfänglich negativem Ausfall. Nach Entfernung des Vaginalherdes konstant positiver Ausfall.

III. Von großer Wichtigkeit ist ferner die Beachtung aller klinischen Nebenumstände des Einzelfalles.

Im klinischen Gesamtbild spricht für:

Chorionepithelioma malignum ektopicum  
oder metastaticum

1. Das Vorhandensein einer orthotopen chorionepithelialen Wucherung = metastatisches vaginales Ch. m.!
2. Das Bestehen des Vaginalherdes ohne Anhalt für weitere Absiedelungen = ektopisches vaginales Ch. m. oder Chorionepitheliosis?
3. Bei rasch auftretendem Rezidiv nach Entfernung des Vaginalherdes = metastatisches oder ektopisches vaginales Ch. m.?
4. Das Bestehen eines Vaginalherdes mit nachweisbaren Absiedelungen in anderen Organen ohne orthotope chorionepitheliale Wucherung = metastasierendes ektopisches vaginales Ch. m.!
5. Klinische Zeichen einer progressiven funktionellen Allgemeinschädigung des mütterlichen Organismus als Beweis der biologischen Malignität.

Chorionepitheliosis

1. Das Bestehen eines Vaginalherdes ohne Anhalt für weitere Absiedelungen in anderen Organen.
2. Ein normaler Schwangerschaftsbefund oder
3. Ein Zustand nach Blasenmole oder
4. Nach Abort.
5. Kein Anhalt für orthotope chorionepitheliale Wucherung.
6. Kein Rezidiv nach Entfernung des Vaginalherdes.
7. Keinerlei Zeichen einer biologischen Malignität.

Betrachten wir unseren Fall rückblickend unter diesen Gesichtspunkten, so ist er pathologisch-histologisch und klinisch-biologisch aufzufassen als perforierte Chorionepitheliosis der Vagina im histologischen Stadium IV bei intakter junger Gravidität Mens IV (wenig

Langhanszellen, reichlich Syncytien, keine Mitosen, gute Gegenregulation im mütterlichen Grenzgewebe mit Fibrinoidisierung der decidualen Randzonen. — Völlige Ausheilung trotz unvollständiger Entfernung des Vaginalherdes. — AZR einfach positiv, in Verdünnung 1:100 negativ). Leider mußte aus äußeren Gründen auf die FRANKLSche Probe verzichtet werden.

Die *Prognose der Chorionepitheliosis* ist bedingt benign. Für gewöhnlich ist mit einer Vernichtung der Wucherung zu rechnen, die durch einfache operative Maßnahmen eingeleitet oder unterstützt werden kann. Andererseits ist bei der Chorionepitheliosis jederzeit der Übergang in ein echtes malignes Geschehen möglich. Mit einem guten Ausgang wird aber immer stärker zu rechnen sein, wenn 1. kein Rezidiv nach Entfernung des Wucherungsherdes auftritt, 2. die FRANKLSche Probe konstant positiv ausfällt, 3. wenn die AZR langsam negativ wird und bleibt.

Für die *Therapie* ist die unterscheidende Diagnose zwischen einer Chorionepitheliosis und einem Ch. m. gerade *innerhalb der Gravidität* von besonderer Wichtigkeit und Schwierigkeit zugleich. Die *biologische* Diagnose einer Chorionepitheliosis berechtigt keineswegs zur Entfernung des Schwangerschaftsproduktes oder gar des Uterus, es sei denn, es handelte sich um die Ausräumung einer sichergestellten Blasenmole. Bei der Chorionepitheliosis genügt die möglichst umfassende Entfernung der lokalen Wucherung, während beim Ch. m. intra graviditatem die rücksichtslose Entfernung der Gebärmutter samt Inhalt angezeigt ist, ohne Rücksicht darauf, ob das Schwangerschaftsprodukt noch „normal“ ist oder nicht.

Als unterstützende Therapie sollte auch bei der Chorionepitheliosis die Bluttransfusion hinzutreten, wie SEARS sie beim Ch. m. gefordert hat (vgl. RICHTER). Auch das Stilbroestrol scheint eine günstige Wirkung auf die Hebung des Allgemeinzustandes und die Rückbildung der chorionepithelialen Wucherungsherde auszuüben (Fall KULLANDER).

In unserem Falle führte die biologische Betrachtungsweise zu der Diagnose einer Chorionepitheliosis der Vagina intra graviditatem und erlaubte damit ein konservatives Verhalten gegenüber der Schwangerschaft. Die Richtigkeit dieses Vorgehens wurde durch die Geburt eines gesunden Kindes und das völlige Wohlbefinden der Patientin 14 Monate nach der Entfernung des Scheidenknotens bewiesen.

#### *Zusammenfassung.*

Im Verlaufe einer normalen Gravidität trat eine chorionepitheliale Wucherung in der Vagina mit Perforation der Vaginalwand und starker Blutung auf, die nach unvollständiger Excision spontan ausheilte. Die Patientin blieb ohne weitere Therapie gesund.

Dieser Fall wird mit 25 ähnlich gelagerten Fällen aus der Literatur nicht als Chorionepithelioma malignum ektopicum sondern als *Chorionepitheliosis* gedeutet.

Eine eingehende Erörterung der formalen und kausalen Genese chorionepithelialer Wucherungen unter biologischen Gesichtspunkten führt zu dem Ergebnis, das Chorionepithelioma malignum (Ch. m.) zu definieren als: biologische Wechselbeziehung zwischen dem physiologischen aber durch Insuffizienz der mütterlichen Regulationskräfte enthemmt wuchernden Chorionepithel und dem mütterlichen Organismus mit der Potenz und Tendenz zur Vernichtung des letzteren. Beim Chorionepitheliom handelt es sich nicht um einen Spontantumor, sondern um eine besondere Art von Impftumor.

Die Erfahrung der letzten 5 Jahrzehnte hat gelehrt, daß es neben dem echten Ch. m. der Vagina auch lokale chorionepitheliale Wucherungen gibt, die bisher nach dem histologischen Bild als malignes Chorionepitheliom angesehen werden, die aber im biologischen Sinne nicht mit einem malignen Geschehen im mütterlichen Gesamtorganismus verbunden sind.

Dem Begriff der benignen chorialen Invasion (ROB. MEYER) für die orthotop sitzenden chorionepithelialen Wucherungen ohne biologische Malignität wird der Begriff der Chorionepitheliosis gegenübergestellt für die ektopischen (bisher unter uneinheitlicher Diagnose laufenden, zumeist als ektopisches „Ch. m.“ gedeuteten) lokalen chorionepithelialen Wucherungen, die nicht mit einer Malignität im biologischen Sinne verbunden sind.

Da diese Wucherungen am häufigsten und diagnostisch sehr leicht faßbar im Bereich der Paravaginalvenen auftreten, im übrigen Körper aber diagnostisch zumeist nicht zugänglich sind oder lediglich als Zufallsbefunde bei Obduktion entdeckt werden, sind in klinisch-praktischer Hinsicht unter Chorionepitheliosis zu verstehen: alle isolierten ektopischen chorionepithelialen Wucherungen im Bereich der Vagina und Vulva mit charakteristischem histologischem Befund, die klinisch nicht mit den Zeichen einer progressiven funktionellen Allgemeinschädigung des Organismus als Beweis für ein malignes biologisches Geschehen einhergehen.

Die kausale und formale Genese, die biologische Wertigkeit, das Vorkommen, die Diagnose, die Prognose und Therapie dieser chorionepithelialen Herde der Vagina und Vulva werden besprochen.

Bei den während oder auch nach einer Gravidität zu beobachtenden, meist als Varixknoten diagnostizierten Vaginalherden handelt es sich wohl in der Mehrzahl der Fälle um solche Vaginalherde mit umschriebener Chorionepitheliosis.

Der Beitrag soll darauf hinweisen, daß nicht jede *ektopische* chorion-epitheliale Wucherung in biologischer Hinsicht als maligne zu betrachten ist, und somit die operative Entfernung eines womöglich noch intakten graviden oder nur eine Blasenmole enthaltenden Uterus bei der Diagnose Chorionepitheliosis unterbleiben kann.

### Literatur.

(Ausführliche Literaturangaben bei den mit \* bezeichneten Autoren.)

- ALBRECHT: Frankf. Z. Path. **1**, 581. — BAUER: Z. Immunit.forsch. **61**, 309 (1929). — BLAIR, BELL: J. Obstetr. **35** (1928). — Z. Krebsforsch. **28** (1929). — \*CLAUBERG, VEIT-STÖCKEL: Handbuch der Gynäkologie, Bd. 9, S. 495. 1930. — \*FRANKL, O.: Ber. Gynäk. **33**, 385 (1937). — FRIEDHEIM: Virchows Arch. **272**, 217. — GOLDSCHMIDT-FÜRSTNER: Arch. Gynäk. **147**, 113 (1931). — GROSSER: Z. Anat. u. Entw.gesch. **76**, 304 (1925). — \*In HALBAN-SEITZ, Handbuch der Biologie des Weibes. Bd. VI/I, S. 1. 1929. — GYGAX: Arch. Gynäk. **147**, 129 (1931). — HEUCK u. HANSER: Z. Geburtsh. **117**, 1. — \*HINSELMANN: In VEIT-STÖCKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 6/I, S. 1108. 1930. — \*HITSCHMANN: In HALBAN-SEITZ Handbuch der Biologie des Weibes, Bd. VII/II. 1929. — HUECK: Virchows Arch. **314**, 137 (1947). — KAHLSTORF: Z. Krebsforsch. **26**, 420. — \*KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen Pathologie. 1631. 1938. — KLEINE, H. O.: Arch. Gynäk. **145** (1931). — KULLANDER: Lancet **1948**, 944. — MEYER, ROBERT: Z. Geburtsh. **95**, 178. — Berl. klin. Wschr. **1909**, 1162. — \*In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 7/I. 1930. — Zbl. Gynäk. **1930**, 427. — \*In VEIT-STÖCKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 6/I, S. 954. — MICHEL: Frankf. Z. Path. **59**, 1. — NEUMANN, H. O.: Arch. Gynäk. **147**, 426 (1931). — Z. Geburtsh. **108**, 25 (1934). — \*NEVINNY: Arch. Gynäk. **136** (1929). — \*NÜRNBERGER: In VEIT-STÖCKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 5/II, S. 657. — \*PANKOW, O.: In VEIT-STÖCKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 6/II, S. 730. — PODLESCHKA: Zbl. Gynäk. **1938**, 1424. — PONDER, HYMAN u. WHITE: Zbl. Path. **1941**, 99. — REINER u. FISCHER: Z. Immunit.forsch. **61** (1929). — RICHTER: Zbl. Gynäk. **1939**, 1567. — SCHMAUCH: Zbl. Gynäk. **1909**, 579. — \*SCHOENHOLZ: In VEIT-STÖCKELS Handbuch der Gynäkologie, Bd. 6/II, S. 691. — SCHWALM: Z. Geburtsh. **108**, 419. Zbl. Gynäk. **1934**, 1212. — \*SIEGMUND: Zbl. Gynäk. **1934**, 1097. — STAEMMLER: Beitr. path. Anat. **84**, 460. — STAUDER: Zbl. Gynäk. **1927**, 1560. — \*STRAUSS: Med. Klin. **24** (1928); **26** (1930). — VIGNES: Sem. Hôp. Par. **1947**, 215f. Ref. Kongr.zbl. inn. Med. **118**, 272 (1948). — WEGELIN: Ber. Gynäk. **33**, 581 (1937).