

(Aus der gynäkologischen Abteilung des Krankenhospitals zu Allerheiligen
[Primärarzt: Geheimrat Prof. Dr. *Asch* †] und aus dem pathologischen
Institut zu Breslau [Direktor: Prof. Dr. *F. Henke*].)

Zur Pathologie der Gewächse mit morphogenetischen Einflüssen.

Spätrezidiv eines Eierstockkrebses und Verjüngung der Uterusschleimhaut.

Von

Wilhelm Arnold, Johannes Koerner und Ernst Mathias.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. Oktober 1929.)

Vor etwa 20 Jahren hat *Askanazy* durch seine Darlegungen über „Chemische Ursachen und morphologische Wirkungen bei Geschwulstkranken, insbesondere über „sexuelle Frühreife“ die damaligen Erfahrungen auf dem Gebiete der Funktionsfortsetzungen durch die Zellen von Gewächsen der Blutdrüsen gesammelt und daraus neue Aussichten für manche Fragestellung auf dem Gebiete der inneren Sekretion, wie auch in der Lehre von den Gewächsen selbst geschaffen. *Askanazy* erwähnt eine ganze Reihe von schon bekannten einschlägigen Beobachtungen, die aber erst einer Sammlung unter seinen grundsätzlichen Gesichtspunkten bedurften. Schon damals konnte gezeigt werden, daß es Gewächse gibt, welche einen hormonalen Einfluß ausüben können. In dieser Untersuchung greift *Askanazy* auf einen bedeutsamen Satz von *Bard* zurück: „Les cellules néoplasiques continuent à produire leurs sécrétions physiologiques.“

Nur einzelne Punkte von *Askanazys* Untersuchung haben sich im Laufe der Zeit als verbesserungsbedürftig gezeigt. Gerade die Erfahrungen der letzten Jahrzehnte haben es für alle Inkretorgane dargelegt, daß sie das Ausgangsgewebe von Gewächsen mit einer Funktionsfortsetzung und Übertreibung werden können. Der Begründer dieses Forschungsgebietes ist *Askanazy*. *Parkes-Weber* hat erst neuerdings diese Erscheinungen übersichtlich dargelegt, so daß hier nur einige Beispiele genannt werden sollen. Für den Interrenalismus berichtete *Sir Humphrey Rolleston* von einem 6jährigen Mädchen, daß bei diesem Kind sich eine Mischung von Frühreife und andersgeschlechtlichen Merkmalen zeigte. Es wurde daraufhin ein Hypernephrom angenommen und operativ entfernt (Fall von *Jennings Marshall* und

Piney). Es kam zu einer Rückbildung der Veränderung von Körperbau und Geschlechtsmerkmalen. Als aber nach $1\frac{1}{2}$ Jahren das bösartige Gewächs wiederkehrte, da zeigte sich dies nicht nur durch örtliche Erscheinungen einer Geschwulst der retroperitonealen Lymphknoten, sondern auch durch ein erneutes Auftreten männlicher Merkmale, wie Bartwuchs und Klitorisvergrößerung. Dies Beispiel ergab für die Nebennierenrinde den gleichen Vorgang, wie ihn *von Eiselsberg* 1894 bereits für die Schilddrüse beschrieben hat. Bei einer Frau schloß sich an die vollständige Entfernung des ganzen Organs wegen eines kolloidbildenden Adenocarcinoms ein Myxödem an, das sich nach Auftreten eines Rezidivs im Brustbein auffallend besserte, um nach Entfernung dieser Knochenmetastase wieder in Erscheinung zu treten. Im weiteren Krankheitsverlauf blieb das Myxödem trotz anderer Knochenmetastasen dann bestehen.

Von Gewächsen der Blutdrüsen können aber auch rein hormonale Einflüsse ausgehen, ohne daß sich damit eine Beeinflussung der Körperform verbindet. Hierfür ist eine Beobachtung von *Russel M. Wilder* über ein Gewächs der *Langerhansschen* Inseln ein lehrreiches Belegstück. Es handelte sich um einen 40 jährigen Arzt, der an Hypoglykämie erkrankte. Bei diesem fand *W. J. Mayo* operativ ein Pankreasgewächs und *Robertson* bei der späteren Sektion eine Inselgeschwulst, bei dem 100 g Geschwulstgewebe von Lebermetastasen zumindest 40 Insulineinheiten lieferten. Dieser Kranke konnte nur durch stündliche Tag und Nacht fortgesetzte Zuckergaben vor dem Verlust des Bewußtseins durch Hypoglykämie bewahrt werden. Das angloamerikanische Schrifttum enthält übrigens eine Reihe ähnlicher Fälle, die man nach einem Ausdruck *Franks* als „Antidiabetes“ bezeichnen könnte. Mit diesen Beobachtungen war eine seinerzeit von *Askanazy* theoretisch erhobene Forderung, wenn auch in unerwarteter Abwandlung, durch ein „experimentum naturae“ erfüllt worden. *Askanazy* hatte nämlich ausgeführt, es könnte einmal gelingen, experimentellen Pankreasdiabetes durch Material von einem Pankreascarcinom wenigstens zeitweise zu unterdrücken. Grundsätzlich könnte tatsächlich, ganz der Forderung *Askanazys* entsprechend, mit Geschwulstgewebe eines solchen Inselgewächses ein therapeutisch brauchbares Insulin hergestellt werden.

Gewächse der Eierstöcke, bei denen die Zellen einen hormonalen Einfluß auf die Körpergestaltung oder auf die Funktion anderer Organe zeigen, sind sonach ein Kapitel aus dem großen Gebiet der Neubildungen in den Blutdrüsen mit allgemeinen hormonalen Wirkungen. *Termeer* hat unter Leitung *Berblingers* die Geschwülste der Eierstöcke zusammengestellt, welche in einem Lebensalter vor Eintritt der Geschlechtsreife Erscheinungen von Fröhreife hervorrufen und welche im späteren Lebensalter Änderungen des Körperbaues und der Geschlechtsmerkmale nach der andersgeschlechtlichen Seite bewirken.

Diesen merkwürdigen Erkrankungen muß eine Gruppe von Eierstocksgewächsen gegenübergestellt werden, welche nach eingetretenem Klimakterium Verjüngungserscheinungen der Uterusschleimhaut auslösen. Diese zeigen sich morphologisch in einer Drüsenwucherung, funktionell in Gestalt von menstruationsähnlichen Blutungen. Diese Gewächse sind besonders von *Robert Meyer* und seiner Schule zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht worden. Auf eine Anregung von *Henke* hin hat *K. Tietze* aus dem Breslauer pathologischen Institut über einen

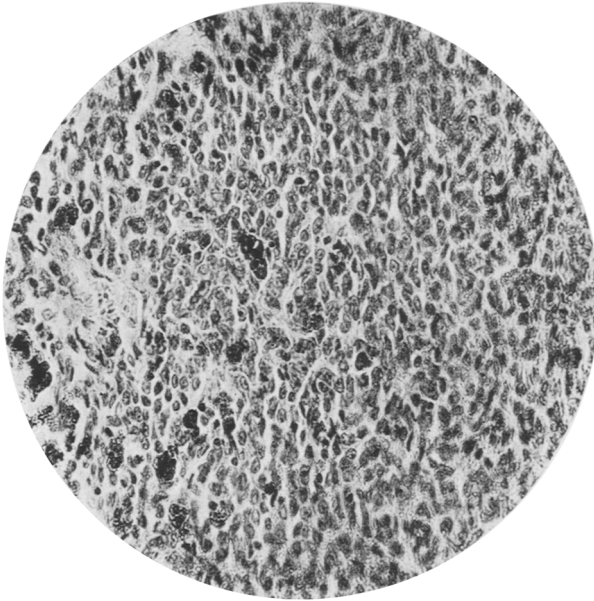


Abb. 1. Netzmestastase, Operationspräparate von 1924.

„Granulosazelltumor und heterotope Tiefenwucherung der Uterusschleimhaut“ berichtet. Die einschlägigen Fragestellungen werden dadurch verwickelt, daß nicht nur epitheliale, sondern anscheinend auch bindegewebige Eierstocksgewächse Blutungen hervorrufen. Mit dieser Frage müssen wir uns noch später auseinandersetzen.

Als Ursache uteriner Blutungen bei postklimakterischen Frauen spielen Gewächse der Eierstöcke mit Verjüngung der Uterusschleimhaut zahlenmäßig eine nur geringe Rolle. Es ist dies aber kein Grund, ganz über das Ereignis hinwegzugehen. In einer Untersuchung über „Ätiologie und Klinik der korporalen Blutungen in der Menopause“ hat *Benthin* erklärt: „Wichtig genug erscheint mir schon der Nachweis, daß die Ansicht zu Unrecht besteht, das Vorhandensein von Ovarialtumoren erkläre die im Greisenalter auftretenden Blutungen“. Die Auseinandersetzung auf

diesem Gebiete ist zwar eine vorwiegend klinische Aufgabe. Es muß aber der Pathologie vorbehalten bleiben, einige Beweise gegen *Benthins* Ansicht zu geben. Blutungen aus innersekretorischen Ursachen sind im Greisenalter gewiß kein häufiges Ereignis. Sie mögen begünstigt werden durch die gleichzeitige Sklerose der uterinen Gefäße, durch allgemeine Blutdruckerhöhung, durch Stauung. Aber die Hyperplasie der Uterusschleimhaut und die Veränderungen an ihr sind endokrinen Ursprunges und sie geben die anatomische Grundlage für die Blutungsbereitschaft im einschlägigen Fall.

Der hier dargelegte Fall enthält Einzelheiten, die ihm eine Sonderstellung sichern, ihn vielleicht sogar für den Eierstock zum gleichen experimentum naturae machen, wie die eingangs genannten Beobachtungen von *Eiselsberg*, *Rolleston* und *Wilder*. Es lassen sich nämlich die Krankheitsvorgänge über 20 Jahre verfolgen.

Als die 63jährige, von *Mathias* im Jahre 1928 seziierte Frau 43 Jahre alt war, trat bei ihr ein Eierstockkrebs auf, der 1908 durch einen inzwischen verstorbenen Frauenarzt (Dr. *Biermer*) zunächst erfolgreich operiert wurde. Nach 16 Jahren, 1924, erkrankte sie an einem Geschwulstrezidiv. Operation auf der Abteilung von *Asch*. Der damalige Befund wurde von *Koerner* unter dem Leitgedanken eines Spätrezidivs in der Breslauer gynäkologischen Gesellschaft vorgestellt. Die histologische Untersuchung wurde von *Mathias* vorgenommen. Die Operation des Spätrezidivs war unvollständig. Die Kranke hielt sich dann noch 4 Jahre, um schließlich an allgemeinen Krebsmetastasen zu sterben. In ihrem Allgemeinzustand und besonders an ihrem Uterus kam es zu eigenartigen Erscheinungen hormonal bedingter „Organverjüngung“. Schon unter den Gesichtspunkten der Geschwulstpathologie wäre dieser Verlauf eigenartig genug. Denn Eierstockkrebs sind meist recht bösartig. Die Zahl der Spätrezidive ist, wie bei allen Gewächsen, die häufig frühe Rezidive und Metastasen haben, gering.

Krankengeschichte.

Erste Menses mit 16 Jahren. Periode immer unregelmäßig in Abständen von 4—9 Wochen und von 8—10 Tagen Dauer. 5 normale Geburten, letzte 1897. Mit 39 Jahren Aufhören der Periode, bei körperlichen Anstrengungen und seelischen Bewegungen jedoch immer wieder kurze Blutungen. April—Juni 1908 fortdauernde Blutung mit geringen Unterbrechungen. Deshalb Operation durch Sanitätsrat *Biermer*, der eine vom linken Eierstock ausgehende Geschwulst fand. Das Gewächs platzte beim Vorwölben aus der Bauchhöhle und entleerte eine schmutziggrüne Flüssigkeit. Rechter Eierstock makroskopisch unverändert, wurde mitentfernt. Uterus groß und weich, in der Bauchhöhle belassen. Damalige Untersuchung durch *Ponfick* ergab ein zweifelsfreies Carcinom. Die von Dr. *Biermer* aufbewahrten Präparate wurden bei der Wiederkehr des Gewächses mit denen des Rezidivs verglichen: weitgehende Ähnlichkeit in Zellform und teils medullärem, teils drüsigem Aufbau. Später waren die Präparate uns nicht mehr zugänglich. Von 1908—1924 Wohlbefinden der Frau. Nach Auftreten starker Unterleibschmerzen und erheblicher Abmagerung Aufnahme ins Allerheiligen-Hospital.

Befund: Glatte Laparotomienarbe, bis fast in Nabelhöhe reichendes, längsgestelltes, mäßig bewegliches Gewächs. Dieses ist von der Mittellinie etwa je 3 Querfinger breit, läßt sich von unten besser bewegen als von anderen Stellen und verschwindet hinter der Schoßfuge. Oberhalb davon, anscheinend in den Bauchdecken, ein kirschgroßer, harter Knoten. Neben dem Uterus hartes, kindskopf-

großes Gewächs. Schwierige Entfernung in Lumbalanästhesie, danach ein kleiner glatter Uterus ohne Adnexe sichtbar. Ein Netzknoten wird abgetragen. Leber, Gallenblase, Magen frei von Gewächsen. Dagegen im Netz und Bauchfell zahlreiche Knoten. Guter Allgemeinzustand nach der Operation, Gewicht 53—55 kg.

Dieser Teil des Krankheitsverlaufes war nur unter dem Gesichtspunkt des Spätrezidivs eines Eierstockkrebses bemerkenswert. Der Bericht darüber findet sich im Zentralblatt für Gynäkologie, 1925, Seite 1504. Aus der damaligen Krankheitsgeschichte sei die Abmagerung besonders hervorgehoben. Der rein palliative Eingriff bei diesem Spätrezidiv erwies sich insofern als erfolgreich, als die Kranke damit noch weitere 4 Jahre lebte. Zur Frage der Spätrezidivfälle sei hier eingeschaltet, daß sie nicht immer den Ausdruck für eine nur bedingte Bösartigkeit bilden. Es geschieht gelegentlich, daß ein nach langen Jahren rezidiviertes bösartiges Gewächs nach Auftreten der Neuerscheinungen ganz im Gegensatz zu seinem früheren Verhalten ein durchaus stürmisches Wachstum zeigt. Januar 1925 Nachuntersuchung ohne wesentlichen Befund. Mai 1928 erneute Blutung aus dem Uterus. Untersuchungsbefund: Allgemeinzustand gut, Gewichtszunahme von 10 kg seit 1925. An den Geschlechtsteilen kein krankhafter Befund. Nur der Uterus für Alter und Allgemeinzustand der Frau reichlich groß. Ein kleiner Knoten am oberen Ende der ersten Laparotomienarbe gegen 1924 unverändert. In der Magengrube schien eine reichlich nußgroße Geschwulst tastbar. Es bestand bei der jetzt 62jährigen Frau die Möglichkeit, daß die uterine Blutung hervorgerufen war durch arteriosklerotische Veränderungen. Doch mußte immerhin auch eine Blutung durch ein Geschwulstrezidiv in Frage gezogen werden. Am 13. Mai deshalb Abrasio, dabei wurde eine Sondenlänge von 8 cm im Uterus gemessen. Im Muttermund ein kleines, polypöses Gebilde. Die reichlich ausgeschabte Schleimhaut ergab das Bild einer cystischen Hyperplasie. Diese für das Alter von 63 Jahren viel zu junge Schleimhaut führte im Verein mit der Vorgeschichte der Krankheit zur Diagnose eines hormoneale Eigenschaften besitzenden Rezidivs. Der weitere Verlauf bestätigte es, daß es sich um eine Art von Verjüngung des Uterus und um Blutungen aus der Schleimhaut gehandelt hätte. Das rasch fortschreitende Krebsleiden führte in einigen Wochen zum Ende. Wegen der Allgemeinbeschwerden und der Schmerzen in der linken Seite Verweisung der Kranken an die poliklinische Abteilung von Prof. *Ercklentz*. Dort Verdacht auf Geschwulstmetastasen in Leber, Wirbelsäule und Rippen. Am 5. Juli Aufnahme der sterbenden Frau in die gynäkologische Abteilung. Erheblicher, rasch zunehmender Kräfteverfall, deutlicher Ikterus, aufgetriebener Leib. Oberhalb des Nabels, anscheinend mit der Leber verwachsen, faustgroßer, runder und harter Knoten. Uterus groß, fast einer Schwangerschaft im 3. Monat entsprechend, Größenzunahme innerhalb der letzten 8 Wochen ganz augenfällig.

Tod am Tage der Aufnahme.

Sektionsbefund. *Mathias*: S. 142, 1928. (Auszug; nur die für den Fall wichtigen Befunde angegeben. Sektion des Zentralnervensystems verboten.)

Leiche einer am ganzen Körper sehr fetten Frau. Für das Alter die Formen der Brust ungewöhnlich gut erhalten. Handbreit unter der rechten Brustwarze eine akzessorische mäßig starke Brustwarze. Gelbliche Hautverfärbung. Operationsnarbe. Über der Bauchfascie eine 5—7 cm dicke Fettschicht. Über dem Brustbein das Fett 4—5 cm dick. Im Netz, auf dem Gekröse und in der Dünndarmserosa zahlreiche teils rot, teils blaviolett durchschimmernde Knoten. Auch das Gekrösefett übermäßig reichlich entwickelt. Brustdrüsen ohne von innen makroskopisch erkennbares Drüsengewebe, ausschließlich aus gelblichweißem, recht weichem Fettgewebe bestehend.

Herzbeutel reichlich mit Fett bewachsen, *Herzmuskel* namentlich rechts stark von Fettgewebe durchwachsen.

Nach Entfernung der Brustorgane erscheinen unter dem Rippenfell links in der 2.—5. Rippe höckerige Vorwölbungen, die sich aus den Rippenknorpeln

entwickelt zu haben scheinen. Die *Rippen* hier ganz von markigen Geschwulstmassen durchsetzt und mit dem Messer schneidbar. Auch rechterseits in mehreren Rippen flache, umschriebene Geschwülste von weicher Beschaffenheit. Auf dem Gekröse, auf der *Serosa der Darmschlingen* und der parietalen Bauchwand sehr zahlreiche, teils rote, teils weiße markig und ziemlich harte Geschwulstknoten. Auf der Schnittfläche sind sie von gleichmäßiger Beschaffenheit. Eine besonders große Gruppe solcher Geschwulstknoten im *Ileocöcalwinkel*, wo sie teils der Darmserosa von Dünn- und Dickdarm, teils dem Mesenterium aufsitzen. *Leber* stark vergrößert, unter ihrer Kapsel und in ihrem Parenchym teils dunkelrote, teils auch weißlichmarkige Knoten. Lebergewebe von braunroter Farbe. In der *Gallenblase* mehrere Bilirubin-kalksteine. Unter der Serosa zahlreiche, meist hämorrhagische Geschwulstknoten. *Rechte Nebenniere* fast vollständig in eine mit der Leber zusammenhängenden Geschwulstmasse aufgegangen.

Beide Eierstöcke fehlen. An ihrer Stelle neben dem Uterus große, hämorrhagisch zerfallene, mit der seitlichen Beckenwand verwachsene Gewächsknoten. *Uterus* selbst vergrößert. Etwa wie bei einer Schwangerschaft im 2.—3. Monat. Die uterine Schleimhaut verdickt und wulstig, auch die Muskulatur des Uterus verdickt.

Wirbelsäule von ungeheuer zahlreichen meist hämorrhagischen Metastasen durchsetzt.

Krankheit: Carcinoma ovarii, Spätrezidiv.

Todesursache: Carcinosis universalis.

Diagnose: Status post exstirpationem ovariorum. Metastases cavi Douglasii. Hyperplasia polyposa mucosae uteri. Hypertrophia uteri. Metastases permultae et permagnae hepatis. Metastases lymphoglandularum peritonealium, retroperitonealium, mesenterialium, portae hepatis. Metastases subserosae intestini, praecipue regionis ileocecalis. Metastases vertebrarum et costarum. Carcinosis universalis. Cholelithiasis. Mamma accessoria. Adipositas universalis.

Histologischer Befund: In den Metastasen durchweg ein besonders kleinzelliges und zell dichtes Carcinom. Zwei Typen von Metastasen vorhanden: in den makroskopisch weiß und markig ausgehenden Knoten zahlreiche medullär aneinander gereihe Krebszellen; in der hämorrhagischen zahlreiche dünnwandige, zum Teil zerrissene Capillargefäße, so daß die Gewächszellen vereinzelt und haufenweise in Mengen von Erythrocyten eingelagert sind. Form der Krebszellen in der Grundform kugelig, daneben spindelförmige und vieleckige Gestaltungen. Anordnung stellenweise fast an den Bau eines Lymphosarkoms erinnernd. Die Kerne füllen die Zellen derart aus, daß nur ein schmaler Protoplasmasaum bleibt, Kernfärbung stark und gleichmäßig. Ebenso die Größe des Kerns ganz einförmig. Die Krebsnatur durch das Auftreten vereinzelter, aber sicherer Drüsenformen und kurzer Tubuli gesichert.

Die Untersuchung von Muskel-Schleimhautstücken des Uterus ergibt ein stark entwickeltes Myometrium, eine Hyperplasie der uterinen regelmäßig gebauten Drüsen sowie eine *ausgesprochene großzellige Decidua* von geradezu klassischem Aussehen.

Aus den Krankheitserscheinungen hebt sich die im Widerspruch zur allgemeinen Carcinose stehende Fettsucht um so mehr ab, als zur Zeit des Rezidivs 1924 Abmagerung als Krankheitszeichen besonders vermerkt wurde. Man könnte daran denken, daß es sich um eine Kastrationsfettsucht handelte, wenn nicht die Tatsache einer Gewichtszunahme von ungefähr 10 kg erst in der letzten Zeit zu verzeichnen gewesen wäre und wenn die Entfernung der Eierstöcke nicht 20 Jahre zurückläge. Irgendwelche besonderen inkretorischen Einflüsse scheinen hier nicht

ursächlich für den Fettansatz in Frage zu kommen, sondern vielmehr ein Vorgang, der später von *Mathias* in einer gesonderten Arbeit behandelt werden soll. Es hat sich nämlich bei einer größeren Zahl von auffallend fetten Krebskranken die Feststellung treffen lassen, daß diese Fettsucht stets vergesellschaftet war mit einer schweren Blutarmut. Anatomisch lassen sich dabei zwei Ursachen solcher Anämie erkennen: einmal fortgesetzt blutende Carcinome etwa des Magens, der Portio, dann zweitens

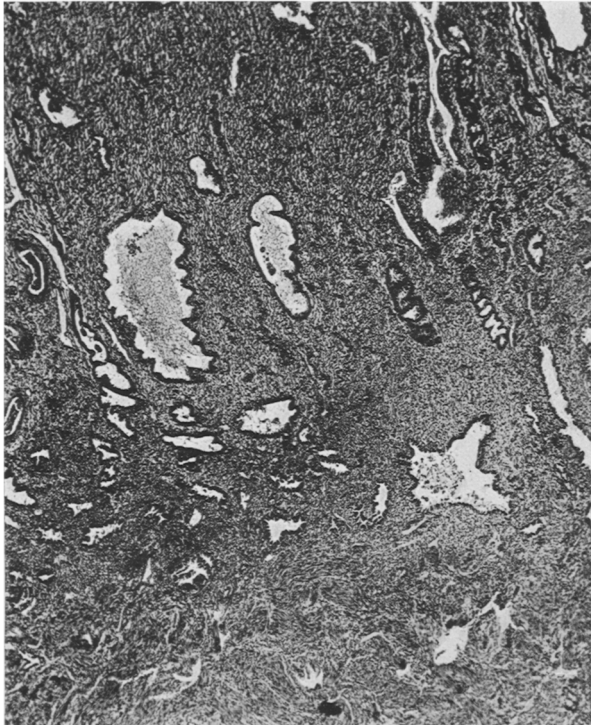


Abb. 2. Uterusschleimhaut mit Drüsenhyperplasie. Sektionspräparat vom Uterus.

Carcinome mit einer ausgiebigen Metastasierung in das Skelettsystem und dadurch mit einer Zerstörung blutbildenden Gewebes. Bei unserer Kranken ist beides vorhanden, sowohl die Knochenmetastasierung als der Blutverlust aus uterinen Blutungen, allerdings scheint die ungewöhnlich starke Knochenmetastasierung an Wirbelsäule und Rippen für ein Vorwiegen der Störung der Blutbereitung zu sprechen. (Es war aus äußeren Gründen leider nicht möglich, Oberschenkel und andere Röhrenknochen nachzusehen.) Die Fettsucht mancher Krebskranker wird in dieser Auffassung dem Fettansatz bei anderen schweren Anämien gleichgesetzt und als „anoxhämische Fettsucht“ erklärt. Diese steht manchmal

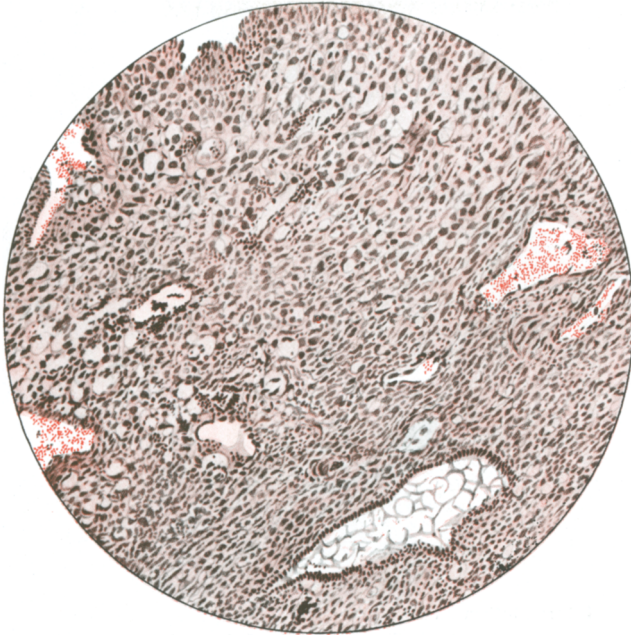


Abb. 3. Deciduale Umwandlung der Uterusschleimhaut, Sektionspräparat.

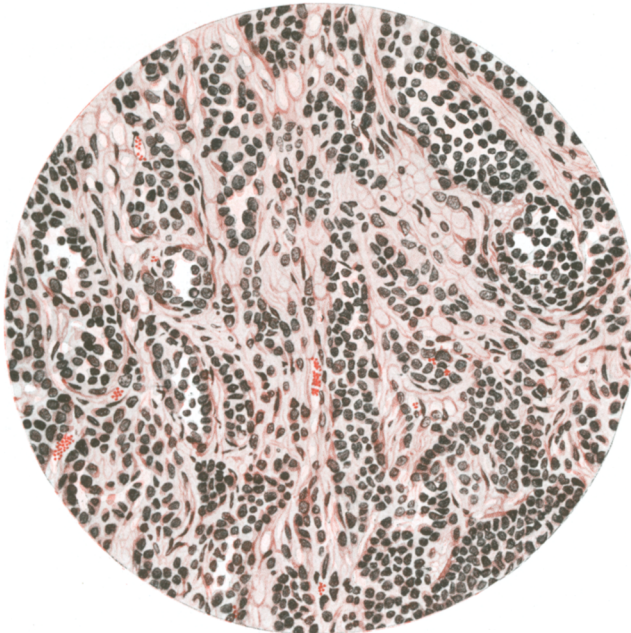
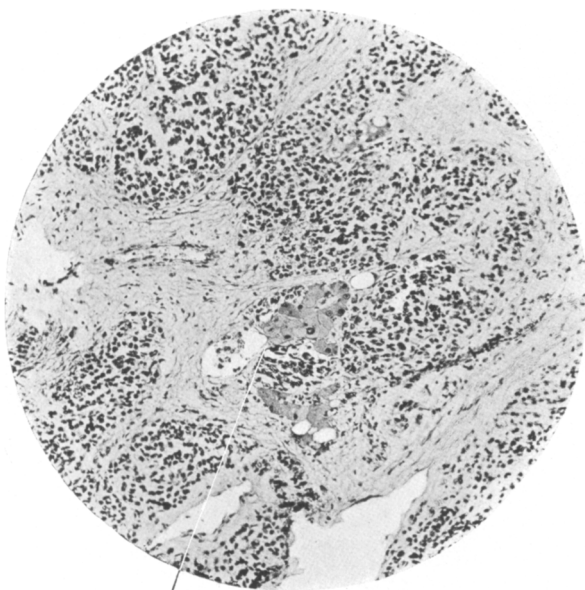


Abb. 4. Strukturbild einer Metastase des Gewächses, Sektionspräparat.



Leberzellbalken im Krebsgewebe

Abb. 6. Bindegewebsreiche Lebermetastase.

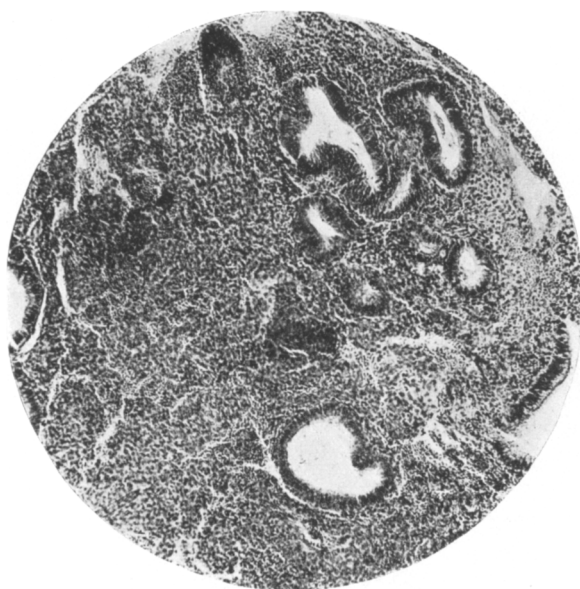


Abb. 6. Uterusschleimhaut mit gewundenen Drüsen.
(Abrasiopräparat, cf. Seite 52.)

gewissermaßen in Widerspruch zu der an sich zu erwartenden Kachexie. *Wohlwill* hat in einer eingehenden Untersuchung sich mit gegen die Erwartung fettgebliebenen oder gewordenen Carcinomfällen befaßt und hat histologisch feststellen können, daß örtliche metastatische Ursachen in der Hypophyse, Hypophysengegend und Mittelhirn oft, aber durchaus nicht immer vorliegen, wenn er sie auch in einem erheblichen Prozentsatz feststellen konnte.

Die Annahme scheint berechtigt, daß die in unserem Falle gerade in der letzten Lebenszeit aufgetretene Fettsucht nicht mit inkretorischen Wirkungen des Gewächses, sondern eher mit Allgemeinerscheinungen und mit der Entstehung einer sekundären Blutarmut in Zusammenhang zu bringen ist¹. Die anderen wesentlichen Krankheitserscheinungen bestanden zunächst nur in dem Geschwulstwachstum, hormonale Wirkungen traten erst in den letzten Monaten hervor. Diese uterinen Blutungen der letzten Monate sind auf das Spätrezidiv des Eierstockkrebses zurückzuführen. Histologisch kann die Übereinstimmung zwischen dem ersten Gewächs 1908, dem Spätstückfall 1924 und dem Carcinom bei der Autopsie als sicher angesehen werden. *Es müssen die Zellen des bösartigen Gewächses also eine Fähigkeit ihres Muttergewebes aufgenommen haben, die zeitlich dem Lebensalter der Krebsentstehung und nicht den 63 Jahren der Frau zur Zeit ihres Todes entspricht.* Man kann dies vielleicht durch ein Jüngerbleiben der Krebszellen im alternden Organismus erklären, die die Eigenschaften der Eierstockzellen fortsetzen, in dem sie im 43. Jahre zur Zeit der ersten Geschwulstentstehung gewesen sind. Es ist eine allgemeine Erfahrung der Geschwulstpathologie, die vielleicht am besten beleuchtet wird durch das Auftreten eines gewissen, übrigens kleinen Prozentsatzes morphogenetisch wirksamer Gewächse der Nebennierenrinde, daß Geschwülste der Blutdrüsen fakultativ mit der Möglichkeit der Funktionsfortsetzung und Übertreibung begabt sind. Auch am Eierstock ist es nur ein kleiner Teil der Krebse des postklimakterischen Alters, der auf den Uterus eine verjüngende Wirkung ausübt. Neben den Schleimhautveränderungen im Sinne einer drüsig-cystischen Hyperplasie ist eine diffuse gleichmäßige Vergrößerung des Organes zu verzeichnen. Es sind aber nach der 2 Monate vor dem Tode der Patientin vorgenommenen Abrasio weitere Änderungen der Schleimhaut eingetreten. Diese sind im interstitiellen Gewebe bis zu einer Deciduabildung gediehen. In den Abbildungen werden die drüsig-hyperplastischen Vorgänge, wie sie bei der Abrasio, und die Deciduabildung, wie sie im Sektionspräparat festgestellt wurde, wiedergegeben. Die Arbeiten von *Fraenkel* und seiner Schule haben gelehrt, daß die Deciduabildung abhängig ist vom Corpus luteum. Luteinzellen sind es, welche sowohl die Deciduabildung bei der Menstruation, als auch in der Schwangerschaft bewirken. Es sprechen diese Tatsachen dafür, daß es

¹ Leider mußte die Schädelsektion unterbleiben.

sich in unserem Falle um ein Carcinom handelt, welches hormonale Luteinzellwirkungen entfaltet. Morphologisch erinnert das Carcinom auch in seinem kleinen Rundzelltypus am ehesten an Thecazellen.

Während eine Verjüngung des Uterus und seiner Schleimhaut durch Eierstockgewächse ein durchaus nicht seltenes Ereignis ist, gehört eine Deciduabildung im Greisenalter zweifellos zu den größten Seltenheiten. Sie ist aber grundsätzlich nur eine Weiterbildung der Verjüngung unter den sich steigernden morphogenetischen Einflüssen. Dieser Übergang des Gewächses von der reinen Fähigkeit zum geschwulstmäßigen Wachstum bis zur trophischen Anregung der Uterusschleimhaut und von dort bis zur Deciduabildung ist wohl im Sinne eines funktionellen Rückschlages der Krebszellen auf Thecazellen zu erklären. Bemerkenswert ist es allerdings, daß sich dieser über einen Zeitraum von 20 Jahren erstreckt und auf die in dieser Zeit erfolgte Alterung des Organismus keine Rücksicht nimmt. Der ganze Habitus der Frau, namentlich die plastische Gestaltung der Brustdrüsen kann als viel jünger, wie es dem Alter entspricht, bezeichnet werden. Allerdings kommt hier als nachwirkender Umstand in die Formbildung des kranken Körpers der Fettansatz hinein, dessen Ursache, wie oben ausgeführt, wohl auf anderem Gebiete zu suchen ist.

Wenn man das Schrifttum über Eierstockgewächse mit solchen Wirkungen auf die Uterusschleimhaut, daß diese verjüngt wird, zusammenstellt, dann fällt es auf, daß neben epithelialen Gewächsen auch mesenchymale mit gleichen Fähigkeiten begabt sind. Entweder kann es sich dabei um eine spindelförmige Umgestaltung epithelialer Zellformen handeln, welche Mesenchymnatur vortäuscht, oder um einen echten Übergang von Follikelepithel in Bindegewebe, wobei den Bindegewebszellen die Fähigkeit zur Hormonbildung erhalten bleiben müßte. *Tietze* hat bereits hierauf hingewiesen und die Schwierigkeit, die dieser Vorstellung innewohnt, erwähnt. Auch dies wäre ein Grund, die Aufmerksamkeit der Annahme zuzuwenden, daß es einen Übergang vom Epithel zum Bindegewebe gibt, wenigstens bei den Granulosazellen.

Neben der verjüngenden Wirkung auf die in Ruhe gekommene Uterusschleimhaut alter Frauen wird aber auch manchen Ovarialgewächsen die Fähigkeit zugeschrieben, das Wachstum der Uterusschleimhaut menstruierender und klimakterischer Frauen auf dem Wege über Hyperplasie und atypische Formen dieser bis zum bösartigen infiltrativen Wachstum steigern zu können. So berichtet *Anderes* über eine 39jährige Frau, bei der 1925 ein Eierstockgewächs operiert wurde.

Bei der nachträglichen histologischen Untersuchung wurde an einer Stelle Carcinom festgestellt. Die Kranke wurde daraufhin mit Röntgenstrahlen stark nachbestrahlt und blieb 3 Jahre amenorrhöisch. Dann stellten sich uterine Blutungen ein. Eine Abrasio wurde untersucht und in ihr Krebs gefunden. Bei der Exstirpation des Uterus wurde in dem bei der ersten Operation zurückgelassenen Eierstock ein Gewächs von 6 : 4 : 5 cm gefunden und mitentfernt. Der Uterus war

7 : 4 : 1,5 cm. Die Schleimhaut teilweise stark verdickt und eigentümlich gelb gefärbt. An einer Stelle ist ein carcinomatöses Verhalten der Drüsen festzustellen.

Anderes weist auf die zwei in diesem Falle möglichen Vorstellungen hin: einmal, daß die Hyperplasie der Uterusschleimhaut zurückzuführen sei auf den vorhandenen Eierstockkrebs. Er hält dies für die ungezwungenste Erklärung. Man muß dann allerdings annehmen, daß die hyperplastische Uterusschleimhaut an einer Stelle zum Carcinom verwildert ist. Ein ähnlicher Fall ist übrigens von *Robert Meyer* veröffentlicht. Immerhin führt *Anderes* auch eine andere Möglichkeit vor. Nach dieser müßte die zuerst operierte Eierstockgeschwulst bereits eine Metastase des schon 1925 vorhandenen Uteruscarcinoms gewesen sein. Durch die im Anschluß an die damalige Operation vorgenommene starke Bestrahlung wäre dann das primäre Carcinom zum vorläufigen Stillstand gekommen, um alsdann wieder aufgeflackert zu sein.

Diese zweite Möglichkeit erscheint so konstruiert, daß sie doch hinter der ersten Auffassung wohl zurücktreten muß. Dem Fall *Anderes* ist der von *Henke* untersuchte und auf dessen Anregung von *Tietze* veröffentlichte recht ähnlich.

Es handelte sich um eine 33jährige Frau. Der Uterus war vergrößert, die Schleimhaut hatte eine vollkommen unebene und zottige Oberfläche in deutlichem Gegensatz zum Cervixepithel. Aus der Schleimhaut im Uterus cavum heben sich polypöse Gewebswucherungen ab. Histologisch wurden polypös-zottige zylindrische Epithelwucherungen festgestellt. Es besteht ein gewisses Gedränge von Kernen, verbunden mit Kernreichtum und Epithelvorbuchtungen. An der Grenze zwischen Endo- und Myometrium unregelmäßige, stellenweise tief einwuchernde, zumeist verzweigte Drüsenschläuche, die in Haufen zwischen schmalere und breitere Muskelmassen eingeschoben sind. Im linken Eierstock eine kleine, von einer Kapsel umgebene Geschwulst, die histologisch aus Bindegewebe und einer besonderen Art epitheloider Zellen besteht. Dieses Eierstockgewächs wird als ein Carcinoma folliculoides ovarii angesprochen, also jener Geschwulsttyp, wie er namentlich durch *v. Kahlden* gekennzeichnet worden ist.

In das gleiche Kapitel gehört ein von *Schröder* in der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie gezeigtes Granulosazellgewächs des Eierstocks mit glandulär-cystischer Hyperplasie des Endometrium und mit beginnendem Carcinom auf diesem Boden.

Bei einer 45jährigen Frau hatten sich starke Blutungen seit 4 Monaten gezeigt. Im rechten Eierstock ein gänseeigroßer, weicher Knoten, der histologisch als Granulosazellgewächs angesprochen wurde. Die Schleimhaut war eigentümlich fungös; wenn auch ein ausgeprochenes Einbrechen in das Myometrium nicht vorhanden war, so war doch in der ausgesprochenen Mehrschichtigkeit des Epithels in eigentümlichen Veränderungen von Zellform, Protoplasmafarbbarkeit und Drüsenabzweigungen ein Carcinom zu diagnostizieren.

Dieser Auffassung hat sich auch *Robert Meyer* bei Durchsicht der einschlägigen Präparate angeschlossen. *R. Meyer* und seine Schule haben sich vielfach mit den Gewächsen des Eierstocks, welche Einfluß auf die Gestaltung der Uterusschleimhaut gewinnen, befaßt.

So berichtet *Babes* über eine 60jährige Frau mit vergrößertem Uterus, bei der im rechten Eierstock sich ein faustgroßes, weiches Knötchen fand, das auf dem Bruch ein blätteriges, zum Teil auch papilläres Gefüge trägt. Histologisch wurde dies Gewächs als kleinzelliges Sarkom angesprochen. Die Schleimhaut des Uterus erwies sich als stark hyperplastisch, die Drüsen zum Teil cystisch erweitert. Ihre oberen Schichten waren abgestoßen. In der gleichen Arbeit berichtet *Babes* über eine Frau von 54 Jahren mit einem Fibrom und einem daran anschließenden Folliculoma cylindromatosum. Die Uterusschleimhaut zeigt Hyperplasie mit sehr verschieden gestalteten Drüsen und mit Cystenbildung. Ursächlich werden die Eierstocksgewebe verantwortlich gemacht.

Die Schleimhautveränderungen im Uterus brauchen zwar nicht carcinomatös zu sein, sind es aber in nicht so ganz seltenen Fällen. *H. O. Neumann* berichtet aus der *Straßmannschen* Klinik über eine als Carcinoma folliculoides bezeichnete Eierstockgeschwulst, die eine polypöse Hyperplasie der Uterusschleimhaut zur Folge hatte, die makroskopisch carcinomverdächtig erschien, histologisch aber nur eine starke Hypertrophie und Hyperplasie der Drüsen des Endometriums erkennen ließ. 1925 stellte *Robert Meyer* bereits sieben einschlägige Beobachtungen zusammen, von denen hier noch einige erwähnt werden sollen.

Bei mehreren Frauen von 60 Jahren fanden sich Hyperplasien der Uterusschleimhaut, teilweise mit Cysten. In den Eierstöcken wurden verschieden geformte Geschwülste, in zwei Fällen Granulosazellgeschwülste, in einem Fall ein Carcinoma folliculoides und im letzten ein angiomatöses Sarkom gefunden. In diesen histologischen Verschiedenheiten der Eierstockgewächse liegt ganz gewiß eine nicht zu verkennende Schwierigkeit.

Moulouquet-Dolérès, der selbst 7 Fälle von Eierstockgeschwülsten mit postklimakterischen Blutungen erlebt hat und der fünfmal dabei eine Schleimhauthypertrophie fand, hat gleichfalls die verschiedensten soliden oder cystischen Gewächse gefunden. Er glaubt seinerseits, daß es sich um Druckwirkungen auf Nerven am Ovarialhilus handeln könnte. Es ist nicht unmöglich, daß eine Erscheinung wie die Schleimhauthypertrophie des greisenden Uterus uneinheitliche Ursachen hat, aber so wenig es zulässig sein kann, alle Fälle von Hyperplasie durch hormonale Wirkungen ovarieller Gewächse zu erklären, ebensowenig erscheint es zulässig, den Vorgang stets auf nervösem Wege erklären zu wollen, wie dies *Moulouquet-Dolérès* versucht.

Trotz der grundsätzlich ablehnenden Stellungnahme gegenüber einer Beeinflussung der Uterusschleimhaut von Greisinnen durch Gewächse des Eierstocks im Sinne von Hyperplasie und von Blutungen hat *Benthin* in seinem Material unfreiwillig Beispiele geliefert. Unter seinen 25 Fällen von Schleimhautblutungen alter Frauen ohne Corpuscarinom fand sich (l. c. S. 120) bei einer 54jährigen, seit 9 Jahren nicht mehr menstruierenden Frau ein gutartiges, faustgroßes Eierstockgewächs. Bemerkenswert ist, daß gerade *Benthin* von einer gelegentlich gefundenen deciduellen Umwandlung im Stroma spricht. Ein weiterer Fall von *Benthin* betrifft eine 62jährige Frau mit vergrößertem Uterus, dieser zeigt eine polypöse

Hyperplasie und „eine auffällig starke Entwicklung der ganzen Schleimhaut. Die Drüsen sind z. T. korkzieherförmig gewunden, in deutlicher Sekretion begriffen. Einige Drüsen tragen mehrschichtiges Epithel. Das Stroma ist sehr saftreich, decidual in den obersten Schichten, wie kurz ante menses durchblutet. Die Capillaren sind stark gefüllt, das Oberflächenepithel ist zum Teil mehrschichtig“.

Wenn irgendwo inkretorische Einflüsse auf die Gewebsbildung der Uterusschleimhaut anatomisch bewiesen sind, dann in den wenigen Fällen mit decidualem Stroma. Eine Decidua kann nur unter follikulären Einflüssen entstehen. Ihr Auftreten ist gebunden an Schwangerschaft und Menstruation und nur in seltenen pathologischen Fällen kann eine dritte Möglichkeit, nämlich Geschwulstbildungen des Eierstocks die gleichen Wirkungen entfalten. Sicher beweiskräftig wäre hier eine Operation, durch die nur die Eierstockgeschwulst entfernt würde und der Uterus sich selbst überlassen bliebe. Bei einer gutartigen ovariellen Neubildung wäre dieser Eingriff als die kleinste Operation zu bevorzugen. Es ist kaum zu bezweifeln, daß die Uterusschleimhaut nach Beseitigung krankhaft-hormonaler Einflüsse in das normale Altersstadium eintreten müßte. In allen Fällen dagegen, die nach dem autoptischen oder operativen Befund eine bösartige Eierstockumbildung vermuten lassen, müßten beide Ovarien und auch der Uterus entfernt werden. Die Uterusexstirpation scheint um so mehr angezeigt, weil aus Fällen, wie sie *Anderes* und *Tietze* beschreiben, es hervorgeht, daß die hyperplastische Uterusschleimhaut ihrerseits in teils ortsfremdes, teils sogar in ein bösartiges krebsiges Wachstum hineingeraten kann.

Schiffmann, gegen den *Benthin* polemisiert, berichtet auch über altes einschlägiges Erfahrungsmaterial. Es sei hier eingeschaltet, daß eine hypertrophische Uterusschleimhaut im Greisenalter mit ihren Drüsenhyperplasien, ihren Cystenbildungen und ihren flach-polypösen Entartungen nicht immer bluten muß, aber wo sie menstruationsähnliche Änderungen erleidet, ganz besonders deciduale Umwandlungen, kann man auch menstruationsähnliche Blutungen oft erwarten. Die Deciduabildung ist nur in wenigen Beobachtungen verzeichnet. Es muß daher als ein besonders günstiger Zufall angesehen werden, daß in unserem Falle zunächst drüsig-cystische Hyperplasie und nach 2 Monaten eine, wie die Abbildungen zeigen, geradezu klassische Decidua an Stelle des kleinzellig-cytogenen Stromas entstanden war.

Schiffmann bringt 5 einschlägige Fälle:

Erstens 66jährige Frau, uterine Blutungen, deshalb vaginale Totalexstirpation. Im Uterus makroskopisch und mikroskopisch kein Krebs. Nach 2 Jahren ein alveolärer Eierstockkrebs festgestellt. Keine Sektion. Zweitens 70jährige Frau, seit 18 Jahren Menopause, seit 4 Wochen blutiger Ausfluß, in einer Abrasio hypertrophische Schleimhaut mit teilweise cystisch erweiterten Drüsen. Im rechten Eierstock ein Krebs.

Drittens 53jährige Frau, seit 3 Jahren Menopause, eine vereinzelte Blutung. In der Abrasio kein Krebs. 5 Wochen danach operativ ein Eierstockkrebs mit reichlicher Bauchfellaussaat. Nach weiteren 3 Wochen Tod an allgemeiner Carcinose mit Gehirnmetastasen.

Vierter Fall. 60jährige Jungfrau. Seit 6 Jahren Menopause, eine vereinzelte Blutung. 2 Jahre danach Tod an Eierstockkrebs.

Bei einem fünften Fall ist über die uns angehenden uterinen Blutungen leider nichts bemerkt.

Schiffmann sagt mit Recht, daß die Kenntnis des Zusammenhanges von Blutung aus den Geschlechtsteilen und bösartigem Eierstocksgewächs bei alten Frauen keineswegs Gemeingut der Gynäkologen ist. Immerhin hat er bei der Durchsicht der Lehrbücher einige Hinweise gefunden. Richtig ist auch die von *Schiffmann* gezogene Parallele zwischen den uterinen Blutungen kleiner Mädchen bei Ovarialgeschwülsten und den Blutungen von Matronen bei dem gleichen Ereignis. *Schiffmann* geht so weit, daß er es empfiehlt, in solchen Fällen genitaler Blutungen alter Frauen, bei denen das Untersuchungsergebnis an Uterus und Scheide negativ ausfällt und bei denen die histologische Stückchendiagnose versagt, einen dringenden Verdacht auf bösartige, meist krebsige Eierstockerkrankung klinisch zu berücksichtigen.

In das gleiche Gebiet der uterinen Blutungen durch Schleimhauthyperplasie bei Eierstockgeschwülsten gehört zweifellos ein Fall von *Wehse* aus der Klinik von *Fraenkel*¹.

Es handelt sich um eine 59jährige Frau, die bis zum 50. Lebensjahr regelmäßig menstruiert hat. 10 Geburten und 4 Fehlgeburten. 6 Jahre nach Eintritt der Menopause vorübergehende starke Blutungen. Nach 3 weiteren Jahren wegen erneuter Blutungen in die Klinik aufgenommen. Bei einer Abrasio reichliche Schleimhautmassen entfernt. Histologisch eine cystische Hyperplasie der Uterusschleimhaut. Einige Zeit nach dieser Abrasio erneut Blutungen. In erneuter Abrasio „zahlreiche Drüsen von verschiedener Ausdehnung, an einzelnen Stellen dicht gedrängt, miteinander kommunizierend“. „Das Epithel vorwiegend einschichtig, nur an ganz vereinzelter Stellen mehrzeilig. Die einzelnen Zellen sind gleichartig, das Zwischengewebe ist mäßig stark mit Rundzellen infiltriert“. Bei einer Laparotomie wegen eines Eierstockgewächses werden Uterus und Adnexe durch Laparotomie entfernt. Rechter Eierstock in eine taubeneigroße Geschwulst verwandelt, die auf der Schnittfläche homogen, ockergelb und fest erscheint. Das Gewebe der Neubildung wird beschrieben „Von dem Ovarialstroma deutlich abgegrenzt durch einen bindegewebigen Streifen sieht man ein Gewebe einer Neubildung, deren Grundsubstanz aus wirr durcheinander geflochtenen, spindelförmigen, meist etwas plumpen Zellen verschiedener Größe besteht. Kernarme, vorwiegend fibröse Partien wechseln mit Zellzügen und Inseln oben beschriebener Zellen in dichter Anordnung ab. Der Tumor ist von zahlreichen Blutgefäßen mit erhaltenem Endothel und gut abgegrenzter Wand durchzogen. Die größten Blutgefäße finden sich am Rande, auch Lymphspalten sind vorhanden. Der Tumor ist als Fibrosarkom vom Charakter der Rund- bis Spindelzellen anzusprechen.“

¹ Für die freundliche Überlassung des Befundes sei Herrn Prof. *Fraenkel* bestens gedankt.

Die Schwierigkeit dieses Falles liegt entschieden in der histologischen Zusammensetzung des Eierstockgewächses. Es ist reichlich unwahrscheinlich, daß es sich um eine epitheliale Neubildung mit ausschließlich spindelförmigen Zellen und mit der Gewebsanordnung wie in einem Fibrom handelt. Diese Annahme einer Umwandlung von Follikelzellen in Bindegewebszellen mit einem Beibehalten der spezifischen Fähigkeiten der Follikelzellen sollte einmal weiter geprüft werden.

Seiner ersten Mitteilung konnte *Schiffmann* schon nach einem Jahre 2 weitere Fälle, die in das gleiche Gebiet gehörten, folgen lassen.

Im ersten Fall wurde eine Blutung im Postklimakterium infolge negativen Ergebnisses im Befund der Abrasio nicht beachtet. Als später eine Probeparotomie gemacht wurde, wurde ein inoperables Ovarialcarcinom gefunden. Der zweite Fall war im Verlauf recht ähnlich. Bei einer 59jährigen Frau wurde 9 Jahre nach dem Klimakterium wegen einer Blutung eine Abrasio gemacht. Mikroskopisch keine Anzeichen von Bösartigkeit. 4 Monate später wegen erneuter Blutung der Uterus vaginal entfernt. Auch jetzt kein besonderer Befund an ihm zu erheben. Nach einem Jahr wurde bei einer Laparotomie ein inoperabel gewordener Eierstockkrebs gefunden.

Schiffmann hat daraufhin seine erwähnten älteren Fälle, soweit Präparate aufgehoben waren, einer erneuten Durchsicht unterzogen und in zweien von ihnen den Bau des Granulosazellgewächses festgestellt. Ganz im Gegensatz zu *Bentlin* betont *Schiffmann* auch die erhebliche praktische Bedeutung der endokrinen Zusammenhänge zwischen Eierstockgewächsen und Blutungen der Matronen. Er hält jede postklimakterische Blutung, die nicht durch den Uterusbefund als solchen geklärt ist, für eierstockgeschwulstverdächtig. Hierbei wird sich allerdings der Verdacht oft genug auf Frauen mit Blutungen aus arteriosklerotischen Ursachen erstrecken.

Es ist eine immer wieder beobachtete Tatsache, daß jede seltene Krankheit, sobald erst die allgemeine Aufmerksamkeit auf sie gerichtet ist, durch immer zahlreichere Fälle belegt wird. Dies gilt ganz gewiß auch für die Eierstockgewächse mit Schleimhautwucherungen des Uterus bei postklimakterischen Frauen und mit uterinen Blutungen im Greisenalter. So berichtet *Wetterwald* aus dem Kantonspital in St. Gallen über 3 zugehörige Fälle.

Fall 1. Menopause seit 2 Jahren, seit 6 Monaten alle 4 Wochen leichte Blutungen. Bei der Untersuchung ein doppelfaustgroßes, rechtsseitiges Eierstocksgewächs gefunden und entfernt. Histologisch: Granulosazellengewächs (*Helly*).

Fall 2. 66jährige Kranke. Menopause mit 52 Jahren, seit 3 Monaten Zunahme des Leibesumfanges, leichte Blutungen. Gewächs wird unter Belassung des Uterus entfernt. Papilläres, glanduläres Ovarialcystom mit teratoiden Bildungen (Untersuchung durch *Helly*).

Fall 3. 47jährige Patientin. Mit 47 Jahren Menopause. Vor mehr als einem halben Jahr starke Blutung, vor 3 Monaten 18tägige Blutung. Kindskopfgroßes Eierstockgewächs. In der Abrasio eine Menge Material, in dem Gewächszellen nicht festgestellt werden können. Da nach der Abrasio die Blutung weitergeht, wird die

Geschwulst unter Belassung des Uterus entfernt. Es wird also geradezu experimentell dargelegt, daß die Blutung vom Eierstock ausgelöst wird. Histologische Untersuchung durch *Helly*: zu den sog. Ovotestisgewächsen gehörige Neubildung.

Mit Recht fordert *Wetterwald*, daß systematische, vergleichende Untersuchungen einer großen Zahl solcher postklimakterischen Endometrien und der entsprechenden Eierstockgewächse notwendig sind. In einer Übersicht auch des älteren Schrifttums kann *Wetterwald* feststellen, daß immer wieder einzelne Mitteilungen über uterine Blutungen gemacht worden sind, die aber, weil die grundsätzlichen Gesichtspunkte fehlten, in ihrer Zeit keine Beachtung fanden. So z. B. die Arbeiten von *Lewers*, *Bouilly* und *Julius Neumann*. *Muret* in Lausanne ist der Frage nachgegangen, wie oft unter postklimakterischen Blutungen aus den Geschlechtsteilen ein Eierstockgewächs die Ursache ist. Er fand unter 312 einschlägigen Fällen 7 Eierstockgewächse. Nach Abzug der nicht zugehörigen Beobachtungen bleiben noch rund 188 Uterusblutungen übrig, so daß in etwa 3,7% postklimakterische Blutungen auf eine Eierstockgeschwulst zurückgehen. *Muret* teilt mit, daß von den 7 Geschwülsten 4 gutartig und 3 bösartig waren. Allerdings war in einem Fall ein kleiner Portiopolyp vorhanden. *Tenconi* hat aus dem großen Material der Frauenklinik in Mailand nicht weniger als 19 Fälle von Uterusblutungen bei Eierstockkrebsen bekannt gegeben. Nicht leicht zu erklären ist die Beobachtung, daß metastatische Ovarialkrebse bei Frauen in der Menopause uterine Blutungen hervorrufen sollen.

Den von *Robert Meyer* beschriebenen Fällen aus der Klinik von *Mackenrodt* fügt *Isbruch* eine weitere Beobachtung zu, die übrigens auch durch *Robert Meyer* untersucht worden ist.

50jährige Frau aus stark krebsselasteter Familie bekam nach einer Menopause von 13 Monaten 7 Monate vor der Behandlung mehrfach sich wiederholende Blutungen. Uterus größer als es dem Alter entspricht, neben ihm ein ziemlich großes, weiches Gewächs, krebssverdächtiges Eierstockgewächs. Bei der durch Verwachsungen erschwerten Operation Uterus und Adnexe beider Seiten herausgenommen. Uterus im ganzen sklerotisch. Seine Schleimhaut und Muskulatur verdickt. Histologisch: das Bild hyperplastischer Drüsen mit aufgelockertem Stroma. Im linken Eierstock ist wegen Sklerose in der Markschiebt eine diffuse fast fibromähnliche Hyperplasie des Stromas festzustellen; am rechten eine Granulosazellgeschwulst, wie sie *Robert Meyer* besonders beschrieben hat.

Nicht unerwähnt sei, daß trotz der zweifelsfreien epithelialen Herkunft der Eierstockgeschwulst eine gewisse Sarkomähnlichkeit vorhanden ist. An anderen Stellen erinnert gerade dieses Gewächs in den beigegebenen 4 Abbildungen an unseren Fall, nur daß in unserem Fall die Verwilderung ganz besonders ausgesprochen ist, so daß eine sichere, beweiskräftige Herleitung wohl besser unterbleiben muß.

Stübler und *Brandes* erwähnen in ihrer Abhandlung über Eierstockgeschwülste, die ein Material von insgesamt 670 Patientinnen umfaßt, 1 Endotheliom und 3 Carcinome, in welchen nach Eintritt der Menopause Blutungen auftraten.

Bei dem „Endotheliom“ handelt es sich um eine 57jährige Frau mit sieben Kindern, die 6 Jahre in der Menopause war und 9 Monate vor der klinischen Behandlung zu bluten begonnen hatte. Bei der Operation neben und hinter dem faustgroßen myomatösen Uterus eine vom linken Eierstock ausgehende fast kindskopfgröße, weiche, in der Hauptsache solide Geschwulst. Uterus und Adnexe entfernt. 11 Jahre nach der Operation die Patientin gesund. Der mikroskopische Befund macht es zweifelhaft, ob es sich wirklich um ein Endotheliom gehandelt hat. Er sei deshalb hier wiedergegeben. „In einem spärlich entwickelten bindegewebigen Stroma liegen Zellkomplexe, die sich teils alveolär anordnen, teils in schmalen, perlschnurartigen Zügen verbreiten, die Zellen sind verhältnismäßig klein, haben meist kubische Form und chromatinreiche Kerne. Diese Zellketten umschließen häufig kleine Gefäße. Gelegentlich sind die Zellen auch so angeordnet, daß sie entfernt an Drüenschläuche erinnern. Diagnose: Lymphangioendotheliom.“

Unter 64 nach der Menopause entstandenen Krebsen der Ovarien von verschiedenem histologischen Typus fanden sich 3 mit Blutungen in der Menopause. Während *Lippert* und *Glockner* bei den in der Menopause aufgetretenen Ovarialcarcinomen in 14,7% wieder den Eintritt der Blutungen feststellen konnten, fanden *Stübler* und *Brandes* nur 2,4%.

Einen charakteristischen Fall uteriner Blutungen bei einer 60jährigen Frau teilt *Lahm* mit.

Die Patientin bekam nach 9 Jahren Menopause Blutungen. Eierstockkrebs in Verbindung mit einer adenomatösen Hyperplasie der Uterusschleimhaut. Die Drüsen gut entwickelt, leicht geschlängelt und stellenweise sezernierend. Auf der Schleimhaut Reste einer Abstoßung und Regenerate von stehengebliebenen Stümpfen der Drüsen erkennbar, also eine postmenstruelle Schleimhaut. Neben dem Carcinom konnte in einem Eierstock ein alterswidriger, verhältnismäßig frischer, cystischer Gelbkörper gefunden werden.

Man muß sich den Fall hier nicht so denken, daß das Carcinom direkt auf die Uterusschleimhaut gewirkt hat, sondern auf dem Umwege über die Luteinzellen. Ganz allgemein sei zu dieser Frage bemerkt, daß die sicherste Beweisgrundlage für eine direkte morphogenetische Einwirkung der Geschwulstzellen auf die uterine Schleimhaut sich aus Beobachtungen ergibt, in denen die Eierstöcke entfernt sind und in denen die Zellen eines Rückfalls diese Aufgabe erfüllen. Solchen Bedingungen genügt gerade unser Fall, in dem durch die Kastration vor 20 Jahren jede Möglichkeit einer Beeinflussung des Uterus durch die Eierstöcke beseitigt war. Wenn auch der Eierstock der postklimakterischen Frau mit verhältnismäßig geringen Ausnahmen nicht mehr Follikelreifungen zustande bringt, so bleibt er doch ein innersekretorisches Organ. Die Matrone ist selbstverständlich nicht einer Kastratin gleichzusetzen. An einer ovariellen Störung kann der Beweis solcher Altersfunktionen des Eierstocks erbracht werden. Unter diesem Gesichtspunkte verdient eine Beobachtung aus der Schule von *Asch* erhebliche Aufmerksamkeit.

Markus berichtete über eine Frau, welche seit 13 Jahren an einer Osteomalacie litt. Diese war so hochgradig, daß die postklimakterische Kranke seit 1½ Jahren bettlägerig war. Nach Kastration trat eine weitgehende Besserung der Knochenverbiegungen und des Kalkansatzes ein, also diese Kastration hob einen Schädigungsfaktor, der aus dem greisenhaften Eierstock kam, auf.

Unserer Beobachtung in der Länge des Krankheitsverlaufes nahestehend ist ein Fall von *L. Arnsperger*, der histologisch allerdings als „Sarcoma fusocellulare“ bezeichnet wird.

Es handelte sich um eine Frau, die im Alter von 47 Jahren 1890 durch *Czerny* wegen eines Eierstockgewächses operiert wurde. Ein Vierteljahr nach der Operation hörte sie zu menstruieren auf. Die damalige Krankengeschichte ist von *Zange-meister* in dessen Arbeit über Ovarialsarkome wiedergegeben. 12 Jahre nach der Operation, als die Kranke 59 Jahre alt war, begann sie wieder zu bluten. Diese Blutungen setzten sich nach *Arnsperger* von 1902 bis 1905 fort, sie waren offenbar ausgelöst von einem Rezidiv des Gewächses. Der Uterus wird bei der Operation als verdickt beschrieben, der eine Eierstock war bereits 1890 entfernt worden, der andere wird als geschrumpft geschildert. Die Uterusschleimhaut war hyperplastisch, ihre Veränderungen wurden als „Endometritis mit gutartiger Proliferation der Uterusdrüsen“ aufgefaßt. Die Histogenese der damaligen Geschwulst läßt sich an Hand der Diagnose nicht mehr klar ableiten. Es muß fraglich erscheinen, ob es sich nicht doch vielleicht um ein Carcinom gehandelt haben kann.

Wir verdanken *Robert Meyer* neben den Beiträgen zur Lehre von den Ovarialgewächsen mit Beeinflussung der Uterusschleimhaut auch eine Untersuchung zu deren Histogenese. Die Bezeichnung und Ableitung ist durch *v. Kahlden*, *Mengershausen*, *von Werdt* etwas verschieden aufgefaßt. Sie sind auch durch *Carl*, einem Schüler *Henkes*, als „Cylindroma ovarii“ bezeichnet worden. Im wesentlichen lassen sie sich vom Granulosaepithel herleiten und diese Abkunft deckt sich auch am besten mit den Funktionen solcher Geschwülste.

Unter den von *Carl* unter den Gesichtspunkten der histogenetischen Erforschung mitgeteilten Beobachtungen befindet sich eine, die ihren Krankheitszeichen nach zu der Gruppe der im späteren Alter durch Ovarialgewächse blutenden Frauen gerechnet werden muß.

57jährige Frau, Mensesbeginn mit 18 Jahren, nach zahlreichen Geburten mit 44 Jahren Menopause. Seit dem 54. Jahr schwache mit kurzen Unterbrechungen auftretende Blutungen. Bei ihr wurde in der Klinik von *Winter* ein mannskopf-großes Eierstockgewächs entfernt. Eben dieses beschreibt *Carl* als „Cylindrom“. Sowohl die Abbildung wie auch die eingehende Beschreibung des geweblichen Aufbaues lassen das Gewächs wohl mit Sicherheit als kleinzelliges Carcinom erkennen. Auch *Robert Meyer* hat zu einer späteren Arbeit die Präparate zur Untersuchung bekommen und den Standpunkt vertreten, daß es sich um ein Carcinom handelt. Er schreibt darüber (l. c. S. 223), daß „der Fall große follikuloide Haufen enthält, die voneinander mehr oder weniger vollkommen durch breite Bindegewebssepten getrennt sind“

..... und *Henkes* Fall wird direkt Cylindrom genannt; dieses mit mehr Berechtigung, da hier die Bindegewebszüge in den Carcinommassen zum Teil hyalin degenerieren.“

Wahrscheinlich werden sich im Schrifttum auch noch weitere gleichsinnige Beobachtungen finden lassen; es kam hier nur darauf an, darzutun, daß wohl gar nicht so selten von Eierstockgewächsen des späten Alters verjüngende Wirkungen auf die uterine Schleimhaut ausgehen können. Freilich darf nicht gleich jede uterine Blutung des Greisenalters hierauf zurückgeführt werden. Größere Eierstockgewächse können

rein mechanisch den venösen Blutabfluß vom Uterus stauen. Es war wesentlich zu zeigen, daß unter den Krankheitszeichen der Ovarialgewächse des späten Alters auch Blutungen der verjüngten Schleimhaut eine Rolle spielen können. In dieser Erscheinung liegt eigentlich eine Ergänzung und Gegenüberstellung zu den Eierstockgewächsen des Kindesalters, die Fröhreife machen. Es konnten im Schrifttum immerhin über 70 einschlägige Beobachtungen gefunden werden.

In diesem Zusammenhang sei auch die Studie von *Oppenheimer* (unter Leitung von *Stahr*) erwähnt, welcher darauf hinwies, daß die Hyperplasie des Endometriums beim geschlechtsreifen Weibe wahrscheinlich auf Störungen der inneren Eierstockabsonderung zurückzuführen ist.

Eine ganz andere Auffassung wurde von *Konschegg* vertreten.

Hier handelt es sich um eine 22jährige Patientin, welche seit dem 16. oder 17. Jahr menstruiert war. Bei ihr fand sich ein etwa dem 4.—5. Schwangerschaftsmonat entsprechend großer Uterus. Muskelschicht $2\frac{1}{2}$ —3 cm dick, Schleimhaut mit ganz ungewöhnlich zottiger Hyperplasie. Grenze zwischen Schleimhaut und Muscularis scharf. Beide Eierstöcke auf fast das Doppelte vergrößert, waren in der Bauchhöhle belassen worden. Ein halbes Jahr danach starb die Patientin an einer bösartigen Geschwulst im kleinen Becken. Von den Eierstöcken war zunächst nichts mehr zu finden. Histologisch war die Geschwulst aus 2 Teilen zusammengesetzt, einem großzelligen Rundzellsarkom und einem krebsigen Anteil.

Hieraus schließt *Konschegg* auf eine teratoide Herkunft der Geschwulstbildung. Er lehnt es durchaus ab, daß es sich um mit „Uterushypertrophie einhergehende ovarielle Blutungen“ handeln könnte, und er nähert sich damit der älteren Auffassung von *Askanazy* bei Zirbelgewächsen.

Wenn man die Frage aufwirft, welche Schlußfolgerungen aus unserer Beobachtung und aus dem vorhandenen Schrifttum gezogen werden dürfen, so muß zunächst gesagt werden, daß es sich um ein ungewöhnlich problemreiches Gebiet handelt, dessen größte Schwierigkeit in der ungleichen histogenetischen Herleitung der auf die Uterusschleimhaut wirksamen Eierstockgewächse liegt. Es läßt sich aber doch im Gegensatz zu der Auffassung von *Benthin* eine bestimmte Krankheitsform bei der postklimakterischen Frau aufstellen: *Es gibt Eierstockgewächse, welche eine Hypertrophie der Uterusschleimhaut auslösen und zu einer Verjüngung des Uterus mit Blutungen führen können. Dieser Krankheitsvorgang erreicht seinen Gipfel in der Deciduabildung alter Frauen unter dem Einfluß hormonbildender Geschwulstzellen.* Das Schleimhautbild bei der Abrasio dieser Fälle scheint diagnostisch durchaus verwertbar. Jede diffuse Hyperplasie der Uterusschleimhaut bei einer blutenden Greisin ist als ein durchaus brauchbarer Hinweis auf die Möglichkeit eines Eierstockgewächses anzusehen. Eine Deciduabildung — wenn man die Fälle von verspätetem Klimakterium fortläßt — ist wohl nur durch hormonale Störungen zu erklären. Das Ausgangsgewebe solcher

Hormone sind die Zellen, welche im Eierstock physiologisch die Ernährung der Uterusschleimhaut steuern. Gewächse solcher Zellen können die Tätigkeit ihres Ausgangsgewebes übernehmen und die entsprechenden morphogenetischen Wirkungen entfalten.

Eine völlige Gleichheit zwischen der Funktion eines Gewächses und der Funktion seiner normalen Ausgangszellen wird man nicht erwarten dürfen. *Askanazy* hat dies in den sehr richtigen Satz gekleidet: „Es ist ein leider nicht genügend gewürdigter Punkt in der Biologie der Geschwulstzelle, daß sie nur eine Partialfunktion der Stammzellen ausüben, ja übertreiben kann.“

Mit seltenen Ausnahmen können wir jetzt hormonbildende Gewächse nur an ihren morphogenetischen Wirkungen erkennen. Völlig entscheidend ist aber nur die Gewinnung der Hormone aus den Geschwulstzellen und ihre Erprobung im biologischen Versuch, wie dies im Inselzellgewächs von *Wilder* bereits möglich war. Bei unserem Stand der Kenntnisse vom Eierstockhormon müßte es eigentlich gelingen, in klinisch dem unseren ähnlichen Fällen einen brauchbaren Extrakt zu gewinnen und ihn im Tierversuch zu erproben.

Literaturverzeichnis.

- Anderes*: Schweiz. med. Wschr. **1929**, 583. — *Arnsberger (L)*: Festschrift für *Arnold*. Beitr. path. Anat. Suppl. **7**, 283. — *Askanazy*: Z. Krebsforschg **9**, 393. — *Babes*: Arch. Gynäk. **122**, 448. — *Benthin*: Mschr. Geburtsh. **80**, 117. — *Bouilly*: La gynécologie **1899**, 97. — *Carl*: Zit. nach *R. Meyer*: Arch. Gynäk. **109**, 222. — *Frh. v. Eiselsberg*: Arch. klin. Chir. **48**, 489. — *Isbruch*: Zbl. Gynäk. **1926**, 89. — *v. Kahlden*: Zbl. Path. **6**, 257. — *Konschegg*: Virchows Arch. **242**, 212. — *Lahm*: Zbl. Gynäk. **1927**, 2743. — *Lewers*: Lancet **1897**, 23; **1906**, 1674. — *Lippert u. Glockner*: Mschr. Gynäk. **72**, 410. — *Markus*: Berl. klin. Wschr. **1913**, 134. — *v. Mengershausen*: Inaug.-Diss. Freiburg 1894: „Über Carcinom des Ovariums mit Ausschluß des carcinomatösen Cystoms.“ — *Meyer, Robert*: Arch. Gynäk. **109**, 212. — Zbl. Gynäk. **1925**, Nr 30. — *Moulonguet-Dolérès*: Gynéc. et Obstétr. **9**, 493. — *Muret*: Gynéc. et Obstétr. **15 I** (1927). — *Neumann, H. O.*: Zbl. Gynäk. **1925**, 2695. — Arch. Gynäk. **121**, 69. — *Neumann, Julius*: Mh. Geburtsh. **1895**, 246. — *Oppenheimer*: Frankf. Z. Path. **26**, 275. — *Parkes-Weber*: Proc. roy. Soc. Med. (Section of Medicine) **22**, 9 (1929). — *Rolleston*: West Lond. med. J. (Cavendish Lecture) **30**, 105 (1925). — *Schiffmann*: Zbl. Gynäk. **1925**, 2229; **1926**, 1065. — *Schröder, R.*: Zbl. Gynäk. **1922**, 195. — *Stübler u. Brandes*: Würzburg. Abh. N. F. **1**, H. 9 (1924). — Zur Pathologie und Klinik der Ovarialtumoren. — *Tenconi*: Ann. Ostetr. Juni **1927**. — *Termeer*: Arch. Gynäk. **127**, 431. — *Tietze, Konrad*: Z. Geburtsh. **91**, 111. — *Wehse*: Inaug.-Diss. Breslau 1924: „Verhalten der Uterusschleimhaut bei malignen Ovarialtumoren.“ — *v. Werdt*: Beitr. path. Anat. **59**, 453. — *Wetterwald*: Schweiz. med. Wschr. **1928**, 37. — *Russel, M. Wilder*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1928, 223. — *Wohlwill*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **105**, 62. — *Zangemeister*: Brun's Beitr. **16**, 397 (Fall 32 der dortigen Übersicht).