(Aus dem pathologisch-anatomischen Institute in Christiania.)

Casuistische und kritische Beiträge zum sogenannten „Folliculoma ovarii“.

Von

Dr. Alexandra Ingier.

(Hierzu Tafel IX.)

Es sind in den letzten 15 Jahren verschiedene Ovarialtumoren beschrieben, deren besonderes Interesse in Gebilden liegt, die Ureiern und Primärfollikeln analog gestellt sind, und welche von einer Reihe von Carcinomen Anlass zur Aufstellung einer neuen Form von Ovarialcarcinom — des sogenannten „Folliculoma“ — gegeben haben d. h. auf Primärfollikelneubildung basirte Carcinomentwicklung.

Diese Neubildung ist auch zur Erforschung der Genese der Ovarialcarcinome verwerthet worden, doch haben die erbrachten Beweise sich nicht in einheitlicher Weise deuten lassen. Während nämlich einige Autoren diese Neubildung als eine werthvolle Stütze für die Hypothese von dem Follikelepithel als genetischen Ursprung des Ovarialcarcinoms betrachten, sehen andere darin einen Ausdruck für eine maligne Proliferation des Keimepithels, und wäre auch die Deutung des morphologischen Befundes richtig, d. h. sind die beschriebenen Gebilde wirklichen Ureiern und Primärfollikeln gleich zu stellen — was, als wir später sehen werden, aus mehreren Gründen sehr zu bezweifeln ist — so bleibt doch dabei die Frage nach der Genese der Ovarialcarcinome wie vorher eine offene.

Was wir nämlich von den prärendirten Ureiern und Primärfollikeln fordern müssen, ist erstens, dass sie die morphologischen Merkmale solcher zeigen, da sie auf andere Weise nicht identificirt

werden können, und zweitens ist natürlich auch das Vorkommen solcher Gebilde am genauesten mit der Frage verbunden, ob post-fötale Neubildung von Eiern und Primärfollikeln überhaupt stattfinden kann, mag sie physiologisch oder pathologisch sein. Wie später gezeigt werden soll, stellen neuere morphologische Untersuchungen diese beiden Fragen in ein ganz anderes Licht wie frühere. Zuerst will ich die diese Arbeit interessierende Litteratur kurz referieren.

Zum ersten Mal wurde eine Neubildung von Ureiern in einem proliferierenden (malignen?) Kystom 1890 von Acconci (1) beschrieben und da der Verfasser dieses Vorkommen als eine „directe Gegenprobe der Waldeyer'schen Theorie“ auffasst, ist es von Interesse, die damals leitende Anschauung Waldeyer's sowohl von den charakteristischen Merkmalen der Ureier, wie von der umstrittenen postfötalen Neubildung von Ureiern und Primärfollikeln herzustellen.

So charakterisirt Waldeyer (16) in seinen grundlegenden Untersuchungen über das Ovarium [1870]¹⁾ die Primordialeier, d. h. die noch im Keimepithel liegenden Eier) als „durch ihre Grösse und die Grösse ihrer Kerne“ gekennzeichnet, „sowie durch ihre mehr rundliche Form“, „ihr Protoplasma ist sehr feinkörnig“. „Kerne sowohl wie Kernkörperchen sind stets schön und scharf ausgeprägt“ — Merkmale, die nach neueren Untersuchungen der Eientwicklung nicht mehr ausreichen. Und während Waldeyer ebendasselbst die von Pflüger (11) aufgestellte Hypothese von einer periodischen nachembryonalen Neubildung von Ovarialschläuchen und Primärfollikeln unter normalen Verhältnissen widerlegt — „sie geht weder vom Oberflächenepithel des Eierstockes noch vom Follikel-epithel aus“ — hat er doch unter pathologischen Verhältnissen die Frage offen gelassen; er glaubt wenigstens²⁾, „dass jede nachembryonale Entwicklung von Epithelmassen der eben bezeichneten Art im Eierstocke“ (Gebilde, die fötalen rundlichen Epithelballen oder Pflüger'schen Schläuchen ähnlich sind, doch ohne die Eizelle zu enthalten) „etwas Pathologisches ist und stets zur Bildung abnormer Dinge, wie Kystome, Adenome, Carcinome führt, niemals aber zu echten Graaf'schen Follikeln mit Eiern“.

Wie aus der Beschreibung des genannten Tumors hervorgeht,

1) Eierstock und Ei S. 22.

2) Die epithelialen Eierstocksgeschwülste. 1871. S. 289.

befindet sich die Geschwulst in stark degenerativem Zustande; doch identificirt Acconci seinen Befund mit wirklichen Primordial-eiern, wie sie Waldeyer beschrieben hat.

„... und ihre Aehnlichkeit mit physiologischen Ovis zu deutlich, als dass ein Irrthum möglich wäre, auch wenn man die Betrachtung bei Seite lässt, dass das Organ, in welchem die Neubildung ihren Sitz hat, ihr epithelialer Bau und die Art der Entwicklung selbst den Grund abgeben, warum in ihnen diese besonderen Bildungen auftreten können.“

Mit diesem Befunde Acconci's scheint die postfötale Neubildung von Ureieren in der Pathologie Bürgerrecht gewonnen zu haben und mehrere ähnliche Befunde sind ihm gefolgt.

So hat Emanuel (3) 1893 zwei Fälle von Ureierbildung in Carcinomen beschrieben, in welchen die „Ureier“ dieselben charakteristischen Merkmale tragen, wie von Waldeyer angegeben — „eigenthümlich grosse, kreisrunde Zellen“; „die Kerne sind sehr gross, bläschenförmig, eigenthümlich glänzend“, und glaubt „mit Recht diese eigenthümlich grossen Zellen als Primordialeier ansprechen zu dürfen“.

Kworostansky (7) beschrieb 1899 „grosse, vereinzelt oder gruppenweise liegende Ureier in einem Dermoidcystom in Verbindung mit einem multiloculären Cystom, und in einem anderen Dermoidcystom einen vom Follikelepithel ausgehenden folliculären Adenom „mit aus grossen Zellen bestehenden Inseln“, die „Ureier in verschiedenen Entwicklungsstadien sind“. (S. 21)

Während das Vorkommen von „Ureieren“ in verschiedenen Formen von Ovarialtumoren angenommen wird, ist Neubildung von Primärfollikeln nur für Carcinome beschrieben, und diese Form des Carcinoms ist zum ersten Male als eine eigenartige, von den übrigen soliden Carcinomen unter besonderem Namen getrennte, von v. Mengershausen (9) 1894 aufgestellt. 1893 soll von Pozzi und Beaussenat ein ähnlicher Fall beschrieben worden sein. Da ich leider des Originals nicht habhaft werden konnte, und da kein Referat davon in den übrigen Abhandlungen über dieses Thema vorkommt, ist es mir unmöglich gewesen diesen Fall näher zu erörtern.

In seiner Inaug.-Dissert. „Ueber Carcinom des Ovariums“ beschreibt v. Mengershausen einen aus der Privatsammlung des Prof. Dr. Ziegler stammenden Tumor und stellt ihn als besondere Form des Carcinoma ovarii unter dem Namen Adenocarcinoma folliculare ovarii dar. Mikroskopisch fallen in diesem Tumor zwei verschiedene Partien auf, von denen die eine

„durch ganz regelmässige, dicht neben einander liegende rundliche Anhäufungen von Epithelzellen“ charakterisirt ist, von welchen man sagen kann „der Tumor baut sich aus Bildungen auf, die alle Charaktere eines Primärfollikels tragen mit Ausnahme des Einzelkernes“.

Die zweite Partie des Tumors erinnert an tubuläre Formen des Carcinoms. Beide Partien sind durch ein breites bindegewebiges Septum von einander getrennt. „Das Charakteristische dieses Tumors liegt darin, dass der Krebs nach Art eines Adenoms wächst.“ —

Soweit ich sehen kann, ist es der nämliche Tumor, der 1895 v. Kahlden (6) dazu veranlasst hat, „das bis jetzt noch nicht bekannte Adenom der Graaf'schen Follikel aufzustellen, welches durch seine ganze Structur, vor allem aber durch die vollständig mangelnde Neigung zur Cystenbildung einen Gegensatz zum Adenocystom darstellt“. Dieses „Adenom der Graaf'schen Follikel“ soll durch Proliferation der Primärfollikel gebildet sein und ein benignes Vorstadium der malignen carcinomatösen Neubildung darstellen.

Mit Rücksicht auf die Genese des von ihm beschriebenen Tumors meint v. Kahlden in dem Entwicklungsmodus desselben einen Beweis dafür gefunden zu haben, dass das Ovarialcarcinom, obschon nicht direct, doch vom Follikelepithel und nicht vom Keimepithel stammt. Später hat v. Kahlden doch seine Meinung dahin geändert, dass er nach Voigt (s. S. 99) diesem „zu der Mittheilung ermächtigt, dass er (v. Kahlden) jetzt die Abstammung seiner Geschwulst vom Keimepithel für wahrscheinlich hält, dass ihm aber nochmalige Prüfung seiner Präparate und weitere angefertigte Schnitte einen vollgültigen Beweis dafür nicht hat erbringen lassen“.

Auch vom Follikelepithel ausgehend beschrieb Schröder (12) [1901] ein Ovarialcarcinom, das „eine weitgehende Uebereinstimmung“ mit den Fällen v. Kahlden's und v. Mengershausen's darbot.

In seiner Geschwulst befand sich „inmitten der Epithelzellen . . . kleine kugelige, follikelähnliche Gebilde, die eine radiäre Umrahmung des Epithels tragen und in ihrer Mitte eine verschieden grosse, meistens rundliche, scharfrandige, homogene oder leicht gekörnte oder mit Balkenwerk durchzogene Protoplasmakugel besitzen“.

Gestützt auf den Befund Stoeckel's (14), wo zwei in einem Primärfollikel eines erwachsenen Ovariums vorkommende Eier als Beweis einer postfötalen Nachbildung von Eiern aufgefasst ist, nimmt Schroeder die postfötale Neubildung wie eine „Thatsache“ an und meint demnach (S. 225),

„dass es sich in unserem Falle um die versuchte Neubildung von Follikeln und Eizellen handelt. Es ist aber bei dem Versuch geblieben,

da ja die eingeschlossenen Protoplasmakugeln eine Heteroplasie zeigen. . . . die Bildung ist missglückt, ist nicht vollkommen“.

In Betreff der Genese nimmt Schroeder das Follikelepithel als Ausgangspunkt an, für welche Annahme er sich im Stande glaubt, den

„bis jetzt vermissten einwandsfreien Nachweis liefern zu können, dass unser Tumor und die epithelialen Tumoren im Allgemeinen auch vom Follikelepithel abstammen“.

In dem chronisch-entzündeten linken Ovarium konnte Schroeder nämlich in einem echten Graaf'schen Follikel das Vorkommen der typischen encystirten Gebilde zwischen den Follikelzellen, ja selbst im Discus, nachweisen, an anderen Graaf'schen Follikeln auch die Weise wahrnehmen, in welcher diese Gebilde zu Stande kamen — dadurch nämlich, dass kleine Partien der basalen Follikelzellenschicht sich ösenförmig hinauswölbt und kleine Inseln von Tunica interna-Gewebe abschnürt und in sich einschliesst.

Dass es sich in diesem Falle um die gegebene Genese der im Tumor encystirten Protoplasmakugeln wirklich handelt, scheint mir bei nichts bewiesen. Ganz ähnliche Gebilde wie die im Follikel-epithel des linken Ovariums vorkommenden encystirten follikel-ähnlichen sind gewöhnlich in wachsenden Graaf'schen Follikeln zu sehen. Bei zerstreut vorkommender Verflüssigung des Follikel-epithels bei der Bildung des Liquor folliculi bekommt man oft solche Gebilde, die aus einer centralen runden „homogenen, leicht gekörnten oder mit Balkenwerk durchzogenen“ Protoplasmascheibe (d. h. aus verflüssigtem Protoplasma) von radiär gestelltem Follikel-epithel umgeben, bestehen. Diese Gebilde können auch im Epithel des Discus vorkommen. Sie sind auch bei Palladino (10) (Fig. 42) dargestellt.

Diese Radiärstellung des Epithels um eine centrale Höhle (mit Flüssigkeit oder Zellen gefüllt) ist ein reguläres, physikalisches Vorkommen, das, wie später gezeigt werden soll, die diesen Tumoren eigenartige Structur erklärt.

Auch ösenförmige Auswüchse der Follikelwand in die Theca interna habe ich oft bei wachsenden Follikeln gesehen, besonders bei Neugeborenen.

Der Beschreibung nach hat der Fall Schroeder's mit dem Falle v. Kahlden's und v. Mengershausen's verglichen gewiss eine morphologisch ähnliche Structur. Doch trotzdem Schroeder die von ihm beschriebenen Gebilde als das Product einer „versuchten“, aber „missglückten“ Neubildung von Follikeln und Ei-

zellen selbst ansieht, lässt er doch „den Bildungsmodus“ constatiren, dass die „missglückte Eizelle“, eine ganz andere Herkunft hat, als es für eine Eizelle überhaupt vorkommen kann, mag sie auch „missglückt“ sein.

Während bei v. Kahlden und v. Mengershausen die sogenannten „Follikelzellen“, sowie auch die in den Follikeln eingeschlossenen Zellen doch wenigstens Epithelzellen sind, sind in dem Falle Schroeder's die Follikelzellen gewiss echt, die eingeschlossene „missglückte Eizelle“ aber nur degenerirte Zellen der Theca interna. Es können darum diese Gebilde noch weniger Anspruch auf den Namen Primärfollikel machen, da das Wesentliche eines Primärfollikels — die Eizelle — in diesem Falle einen jeden Schein von Realität vermissen lässt, und ja nicht jede Radiärstellung von Follikelzellen einem Primärfollikel gleichzustellen ist.

Schroeder hat seine Geschwulst mit dem Namen „Folliculoma malignum ovarii“ bezeichnet, ein Name, den er „da auch das Wesentliche unseres Tumors in der versuchten Neubildung und Neubildung von Follikeln gesehen wird“, (S. 235) trotz „grossen Verschiedenheiten“ nach Gottschalk adoptirt hat, der auch (1899) einen Fall von Ovarialcarcinom mit der vermeintlich gleichen Structur und demselben genetischen Ausgangspunkt beschrieben hat (siehe weiter unten).

Diese 4 Fälle, die von v. Mengershausen, v. Kahlden, Gottschalk und ihm selbst beschriebenen fasst Schroeder zu einer Gruppe zusammen, die „ihrer gemeinsamen Eigenschaften halber mit dem passenden Namen „Folliculoma“ als eine neue Klasse der Ovarialneubildungen sich in den Rahmen des bestehenden Schemas einfügen liesse. Wie in dieser dann die einzelnen Fälle als Unterarten einzureihen wären, kann wohl erst später ein grösseres Material zeigen.“

Der von Gottschalk 1899 beschriebene kleincystische Tumor, der im Vergleich mit dem mikroskopischen Befund v. Kahlden's „formell und biologisch recht verschieden“ vom Verfasser gefunden wurde, „wenn sie auch ein gemeinschaftliches Muttergewebe haben“, scheint nach Pick und Anderen mit einem Struma ovarii colloides identificirt zu sein. Dieser Fall braucht aus diesem Grunde hier nicht näher erörtert zu werden.

Der nächste Fall wurde 1901 von Lönnerberg (8) beschrieben.

„In einem Bindegewebeegerüst sind die Maschenräume mit Epithelhaufen ausgefüllt, die nicht miteinander communiciren. Die kleinsten

Maschen werden je von einer einzigen Zelle oder von 2 bis 3 Zellen ausgefüllt. Die Zellen zeigen oft Degeneration mit gequollenem vergrössertem Leib und mit napf- oder sichelförmigen Kernen. In grösseren Zellcomplexen sieht man oft „eine derartige Anordnung, dass eine grosse, runde, gequollene, blass gefärbte Zelle von kleineren, stärker tingierten, umgeben wird. Das Bild ist dann nicht selten dem eines Primordial-follikels ausserordentlich ähnlich.“

Lönnberg parallelisirt seinen Tumor vollständig mit dem von Kahlden's, indem der Unterschied zwischen ihnen nur „ein rein gradueller“ ist. Darum können diese Tumoren „zweckmässig als Ovarialkrebs mit follikelähnlichem Typus des Krebsgewebes oder kurz als Carcinoma folliculoides bezeichnet werden.“ Schon im Namen kennzeichnet sich in diesem Falle ein gewisser Zweifel an der Realität der für die „Folliculome“ als typisch aufgestellten Gebilde, und dies kommt auch in der wo möglich noch vager hervortretenden Schilderung der für Eier und Primärfollikel charakteristischen Merkmale zum Vorschein, doch ist der Typus der früher aufgestellten „Folliculome“ noch beibehalten.

Trotzdem Lönnberg keinen directen Beweis hat für die Abstammung des Carcinoms entweder vom Follikelepithel oder vom Oberflächenepithel, giebt er doch die Möglichkeit zu, dass das Oberflächenepithel — in Analogie mit der von Seydel (13) für die gutartigen Geschwülste angeführten Anschauung — der genetische Ursprung sein kann, und dass die centrale oder die centralen different aussehenden Zellen eine weitere Differentiation des Keim-epithels sind, „so dass also innerhalb der Follikel eine Differenzierung in Eizelle und Mantelzellen zu Stande gekommen ist.“ Diese Möglichkeit hat seiner Meinung nach eine gute Stütze in dem Befunde Amann's (2) von postfötaler Neubildung von Eiern im senilen Ovarium. Doch nimmt Lönnberg Abstand von einem definitiv abgemachten Standpunkt.

Einen von den bis jetzt beschriebenen Tumoren wesentlich differenten Typus scheint mir der Tumor zu haben, den Voigt 1902 beschrieben hat. Die ersten Anfänge der Geschwulstbildung sieht Voigt (15) in

„Anhäufungen von rundlichen Gebilden von der Grösse und dem Aussehen eines Primordialfollikels, die aber kein Ei enthalten, sondern eine homogene Scheibe. Bei weiterem Wachsthum werden die follikelähnlichen Gebilde zu drüsenähnlichen.“ „In den drüsigen Gebilden sehen wir, wenn sie noch klein sind, bisweilen noch die homogene, centrale Scheibe, bei vorgeschrittenem Wachsthum aber häufiger eine

oder mehrere aufgeblähte „eähnliche Zellen“. Aus dem adenomatösen Vorstadium entwickeln sich nun einerseits wirkliche Cysten und Cysten mit pseudomucinösem Epithel und Inhalt, andererseits tritt bei anderen eine Umbildung ein, die den Beginn der malignen Entartung darstellt, nämlich die Neigung der einzelnen Zellen sich zusammenzuschliessen, Riesenzellen und Plasmodien zu bilden und unregelmässig zu wuchern.“

Trotzdem nun der Verfasser diese „eähnlichen Zellen“ als gequollene Epithelzellen richtig erkennt, sieht er doch „wegen der grössten Aehnlichkeit seiner Anfangsstadien mit Primordialfollikeln und des Vorkommens „eähnlicher Bildungen“ (?) bei dem weiteren Wachsthum des Tumors“ in diesem Tumor „eine eigenartige carcinomatöse Neubildung — das Adenocarcinoma folliculoides“. Und „wenn auch der directe Beweis nicht zu erbringen ist“, nimmt der Verfasser Einsenkungen und Proliferation des Oberflächenepithels als genetischen Ursprung der Geschwulst an.

Der Unterschied dieses Falles von dem vorher beschriebenen Typus scheint mir darin zu liegen, dass in diesem (Typus I) solide Geschwulstalveolen ohne nennenswerthe Zeichen der Degeneration durch ihre Grösse sowie durch die Anordnung ihrer Epithelzellen: eine mehr oder minder deutlich ausgesprochene radiäre Anordnung von peripheren Zellen um ein centrales Gebilde — ein mehr oder weniger missglücktes „Ei“ —, einen Primärfollikel vortäuschen können, während im Falle Voigt's (Typus II) durch Degeneration und mehr oder weniger vollständigen Zerfall der centralen Partie mikroskopische Cysten gebildet sind, in deren Lumina unverkennbar gequollene Epithelzellen als „eähnliche Bildungen“ fungiren.

Da ich glaube eine andere Deutung der morphologischen Befunde dieser Tumoren als richtiger aufstellen zu können, werde ich zur Illustration der 2 Typen 2 analoge Fälle referiren, welche aus der pathologisch-anatomischen Sammlung in Christiania stammen und mir gütigst vom Vorsteher des Institutes, dem Herrn Prof. Dr. Harbitz zur Untersuchung überlassen sind.

Fall I, der mit dem v. Kahlen's und damit analogen Fällen gleichzustellen ist, wurde von Herrn Dr. Egeberg am 17. October 1903 dem pathologisch-anatomischen Institute zugesandt, während Fall II aus der Privatklinik Dr. Jervell's am 22. November 1906 eingelaufen ist.

Für die Ueberlassung des Materiales, sowie auch der Kranken-

geschichten spreche ich hier den erwähnten Herren meinen ergebensten Dank aus.

Fall I.

26 jährige Krankenwärterin. Menses mit 20 Jahren, regelmässig, zum letzten Mal vor gut zwei Monaten.

Seit 1½ Jahren hat sie einen kleinen Tumor in der rechten Seite des Unterleibes gemerkt, der in dem letzten Monate sehr schnell an Grösse zugenommen hat.

17. 10. Laparotomie. Der Tumor, der mit Leichtigkeit herausgewälzt wurde, ging mit breitem Stiel vom rechten Ovarium aus. Keine Adhäsionen.

Auch das linke Ovarium, das eine faustgrosse Geschwulst bildete, wurde entfernt.

Nach der Operation war die Patientin sehr schwach. Der Puls wurde schnell, klein. Das Bewusstsein war klar.

18. 10. Tod um 7 Uhr p. m.

Makroskopisch. Der grösste Tumor, der von dem rechten Ovarium ausging, hatte ein Gewicht von 2850 g, der linke, faustgrosse 110 g. Beide Tumoren haben trotz ihrer Grösse die Form des Ovariums mit deutlichem, verbreitertem Hilus bewahrt. Die Oberfläche ist etwas knotig mit einigen vernarbten Einziehungen. Der grösste Tumor ist stellenweise kleinknotig mit stark blutüberfüllten Partien von landkart-ähnlicher Begrenzung. Einige dieser Partien zeigen in der Mitte starke Anämie. Die Consistenz ist im grossen ganzen derb mit einigen weichen, auf zwei Stellen beinahe fluctuirenden Partien. Bei Durchschneidung des Tumors fliesst eine klare, schwach grünlich gefärbte Flüssigkeit heraus. Am Hilus ist die Geschwulst derb, graugelb von Farbe; die Schnittfläche ist körnig ohne weichere Partien, während der centrale Theil stark serös imbibirt und aufgeweicht ist; an einigen Stellen werden makroskopische Cystchen gebildet. Die Oberfläche des Tumors ist wieder fester, so dass um die aufgelockerte Mittelpartie eine Schale von derberer, bis 2 cm dicker Geschwulstmasse gelagert ist. Die auf der Oberfläche des Tumors erwähnten hämorrhagischen Partien erstrecken sich wie infarktähnliche Keile bis 1—2 cm in den Tumor hinein. Von Ovarialgewebe ist kein Rest zu sehen.

Der kleine Tumor hat im Ganzen dasselbe Aussehen, doch ist es hier zu keiner so ausgesprochenen Auflockerung des Gewebes gekommen. Seine Oberfläche ist mehr kleinknotig und zeigt einige kleine polypenähnliche Auswüchse.

Um Wiederholung zu vermeiden, will ich gleich die zur mikroskopischen Untersuchung vorbereitende Behandlung dieser Tumoren zusammen mit den aus dem Falle II stammenden vorausschicken, da sie in beiden Fällen wesentlich dieselbe ist. Die Tumoren des Falles I sind in 4 pCt. Formol gehärtet und in 80 pCt. Alkohol aufbewahrt, die des Falles II nach der Methode von Kaiserling behandelt. Nach Einbettung in Paraffin sind Serienschnitte in beiden Fällen mit Weigert's Hämatoxylin gefärbt; Nachfärbung mit Eosin oder v. Gieson.

Schnitte an verschiedenen Stellen der Tumoren des ersten Falles genommen, sowohl vom peripheren, wie vom centralen Theil, wie auch vom Hilus zeigen überall dieselbe mikroskopische Structur. Nach aussen wird der Tumor von einem der Oberfläche parallel verlaufenden mehrschichtigen fibrillären Bindegewebe begrenzt, welches nirgends besonders

dick ist, an vielen Stellen sehr dünn oder sogar von Tumormasse durchbrochen. Oberflächenepithel oder Einsenkungen desselben finden sich nirgendwo, sowie auch nirgends Reste von normalem oder atrophiertem Ovarialgewebe nachgewiesen werden können.

Eine einzige Ausnahme macht der kleinste von den kleinen Polypen des linken Tumors, wo ein Corpus luteum in Rückbildung angetroffen wurde. Die Tumormasse hat den dünnen Stiel mit welchem der kleine Polyp zur Oberfläche des Tumors befestigt war, noch nicht infiltrirt, war aber dicht darunter nachzuweisen. Die anderen kleineren Polypen des Tumors sind von Geschwulstgewebe infiltrirt.

Von der den Tumor begrenzenden Bindegewebeschicht schieben sich breitere und schmalere Septen in den Tumor hinein; diese verzweigen sich und durch reichliches Anastomosiren werden grössere und kleinere Lücken gebildet, die mit Tumorzellen zur Bildung grösserer und kleinerer Alveolen ausgefüllt sind. Die Alveolen können sehr verschiedener Grösse sein und liegen bald vereinzelt, bald zu grösseren Complexen zusammengehäuft unter einander gemischt, was dem Tumor überall dieselbe Structur verleiht.

Zuerst wollen wir den für diese Tumoren am meisten charakteristischen Bestandtheil, die kleinsten Alveolen in Betracht ziehen, weil diese oft eine ganz besondere Structur zeigen und denen analog sind, die in den „Folliculomen“ als Characteristica zur Aussonderung dieser neuen Form verworthen sind. Die Zellen ordnen sich nämlich oft nach Art eines cubischen, bis niedrig cylindrischen Epithels dem umgrenzenden Bindegewebe aufsitzend. Wenn dabei der Kern basal gestellt ist, können diese Gebilde zuweilen quergeschnittenen Drüsen ähnlich sehen (Taf. IX, Fig. 2 a). Nur ausnahmsweise findet man doch ein centrales Lumen, gewöhnlich liegen im Innern eine vom Plasma der umgebenden Zellen nicht scharf abgegrenzte und nicht differente Protoplasmascheibe, die auch einen Kern enthalten kann (Taf. IX, Fig. 2 b) oder auch, was doch sehr selten ist, eine runde, etwas grössere Zelle mit gut tingirtem, beinahe central gelegenen Kern, die von den umgebenden Zellen auch durch ihre geringere Färbbarkeit des Protoplasmas verschieden ist (Taf. IX, Fig. 1 a). Es sind dies die in den „Folliculomen“ nach Art v. Mengershausen's als Primärfollikel gedeuteten Gebilde. Dass sie aber keine solche sind, wird aus dem Bildungsmodus, wie ich ihn später auseinandersetzen werde, hervorgehen.

Am häufigsten findet man jedoch die Mitte dieser Gebilde, wenn sie etwas grösser sind, von mehreren centralen Zellen, die polymorph sind und auf Schnitt einander theilweise decken, ausgefüllt (Tafel IX, Fig. 2 c). Die Zellgrenzen dieser Gebilde, wie auch die der grösseren Alveolen sind durchgehend überall im Tumor undeutlich und mehr oder weniger verwischt. Die beschriebenen Gebilde sehen dann, besonders bei schwacher Vergrösserung, wie homogene, verschieden grosse Protoplasmascheiben mit randständigen und mehr oder weniger reichlichen centralen Kernen aus.

Die Grösse der beschriebenen Alveolen kann recht verschieden sein, von etwa Primärfollikelgrösse bis 4—5 Mal so gross. Die Alveolen liegen entweder ganz vereinzelt im Stroma, oft in einer Breite von ungefähr ihrem eigenen Durchmesser oder mehr voneinander getrennt (Tafel IX, Fig. 2), oder sie sind zu mittelgrossen, ja selbst sehr grossen Conglomeraten zusammengestellt (Tafel IX, Fig. 3). Die bindegewebigen Umhüllungsmembranen der einzelnen Kleinalveolen des Conglomerates

anastomosiren miteinander, sowie auch mit dem umgebenden Stroma, und je nach dem Verhalten des Bindegewebegerüstes können diese Conglomerate ein etwas verschiedenes Aussehen bekommen. Entweder können sie aus beinahe regelmässig runden Alveolen, oft sehr verschiedener Grösse bestehen — dies, wenn das Bindegewebe spärlich ist und nur als kleinste Fibrillen im Innern des Conglomerates vorkommt (Tafel IX, Fig. 3 a) —, oder sie können aus verschiedenen geformten, theils runden, theils länglich tubulären Alveolen bestehen, die durch reichlichere Fibrillenansammlung voneinander getrennt sind (Tafel IX, Figur 3 b). Die tubuläre Form des Kleinalveoles zeigt sich in den Alveolen, in denen das Bindegewebe sich in parallelen Zügen von einer Stelle reichlicher als von einer anderen ausgehend im Innern des Conglomerates befindet. Doch ist der Inhalt dieser tubulären Alveolen dem der runden gleich — randständige, cylinderepithelähnliche Umhüllung eines centralen Inhaltes, der dieselbe homogene Protoplasmascheibe, die eine oder mehrere centrale Zellen enthalten kann.

Manchmal trifft man Gebilde von noch grösserem Volumen, ohne dass sie Fibrillen im Innern enthalten (Tafel IX, Fig. 3 c). Wenn trotzdem auch diese Alveolen, die keine Conglomerate mehrerer Alveolen sind, einen gewissen, kleinfollikelähnlichen Anstrich haben, hat dies nicht seinen Grund in einer Aufstückung durch Bindegewebe, sondern in einem eigenthümlichen Verhalten der Zellen dieser Alveolen. Während die beschriebenen kleineren Alveolen im Allgemeinen keine nennenswerthe Degeneration, höchstens chschwächere Tingirbarkeit und verschwommene Zellgrenzen zeigen, sieht man in diesen eine reichliche Zellendegeneration. Viele zerstreut liegenden Zellen sind gequollen, heller gefärbt und nehmen eine mehr runde Form an, die Kerne sind blasig und haben alles Chromatin sichelförmig in der einen Hälfte angesammelt, während der Rest der Kerne leer ist. Ein Versuch radiärer Anordnung von weniger degenerirten Zellen kommt vor, ist doch recht unregelmässig, und das kleinfollikelähnliche Bild wird daher sehr unvollständig. Die die Alveolen peripher begrenzenden Zellen sind jedoch immer radiär gestellt.

Die bindegewebige Begrenzung dieser Alveolen kann auch ein von der der kleinalveolären Conglomerate etwas differentes Verhältniss zeigen, indem die circuläre Bindegewebemembran mit grossen endothelähnlichen Zellen versehen sein kann, die den Gebilden den Eindruck verleihen, als ob die Epithelzellen sich in präformirten mit Endothel bekleideten Bahnen — in Lymphräumen — in so ausgiebiger Weise vermehrt haben, während die früher beschriebenen, niemals so gross werdenden, einen mehr beschränkten Platz zu ihrer Entwicklung gehabt zu haben scheinen.

Auch diese Alveolen können zusammen liegen, und grenzen dann die Endothelwände aneinander. An vielen Stellen sieht man kein Bindegewebe dazwischen, und die aneinander stossenden Endothelmembranen sehen dann Capillaren ähnlich.

Das Stroma des Tumors ist im grossen Ganzen ein zellarmes, fibrilläres, wenig gefässhaltiges. Wenn grössere Complexe zusammen liegen, zeigt das Stroma immer diesen Charakter, auch sieht man dann ausser hyaliner Degeneration und ödematösen Partien auch viele Blutaustretungen, sowohl interstitielle, wie auch im Tumorgewebe selbst. Diese Blutaustretungen sind besonders im Rindenparenchym sehr ausgebreitet, wo sie sich auch makroskopisch in den bläulich gefärbten Inseln mit landkartenähnlichen Grenzen an der Oberfläche kund geben.

In der Rindenschicht, sowie auch am Hilus ist die durch Ernährungsstörungen bedingte Degeneration niemals so vollständig, dass es zu Cystenbildung kommt, was im mittleren Theil des Tumors der Fall ist, hier können dieselben auch makroskopisch wahrgenommen werden. Die innere Begrenzung der Cysten ist ein mehrschichtiges fibrilläres Bindegewebe.

Zwischen grösseren Complexanhäufungen, von fibrillärem Bindegewebe durchflochten, liegen grössere Bindegewebebalken mit davon verschiedenem Charakter. Das Bindegewebe ist hier immer mehr zellreich und capillarahaltig, wie auch mit Intercellularsubstanz reichlicher ausgestattet, je kleiner und vereinzelter die Alveolen darin zerstreut sind.

In ganz frischem, neugebildetem Bindegewebe kann man die Epithelzellen ganz vereinzelt oder zu 2 bis 3 in einer Bindegewebelücke zusammenliegend sehen. Hier kommen auch die oft aus sehr wenig Zellen bestehenden und zu kleinen „Primärfollikeln“ oder „Drüsenquerschnitten“ geordneten Gebilde vereinzelt liegend vor.

Die Geschwulst giebt bei allen Schnittführungen der Stücke immer dasselbe Bild von vereinzelter Zellen, von kleinen rundlichen Gebilden der beschriebenen Art, von grösseren und kleineren Alveolen, wie von Alveolenconglomeraten.

Zwischen den beschriebenen Gebilden kommen auch Partien vor, in denen die Neubildung eine so diffuse Ausbreitung hat, dass man das Bild eines gewöhnlichen Carcinoms hat.

Epikrise. Wenn man das Totalbild dieses Tumors betrachtet, hat man gewiss ein vom gewöhnlichen Ovarialcarcinom recht verschiedenes Aussehen, das doch einem eigenthümlichen Verhältnisse zwischen Stroma und Parenchym — vielleicht einer sehr schnellen Proliferation des Bindegewebes — seinen kleinalveolären Charakter verdankt.

Die ganz kleinen Alveolen, von welchen vereinzelte zuweilen etwas Aehnlichkeit mit einem Primärfollikel — aus Eizelle, Follikel-epithel und Basalmembran bestehend — haben können, sind es, die die Autoren veranlasst haben, dieser Form eine besondere Stellung zwischen den Ovarialcarcinomen zu geben, auf die Meinung gestützt, dass wirkliche, aber misslungene Bildung von Primärfollikeln eine Entwicklungsphase des Carcinoms ist.

Dass diese Gebilde mit Primärfollikeln nur eine zufällige Aehnlichkeit haben und keine wirklichen Eier enthalten, scheint mir mit aller Deutlichkeit sich aus dem Bildungsmodus herauslesen zu lassen.

Um das Zustandekommen dieses morphologischen Bildes verständlich zu machen, schicke ich folgende Bemerkung über die Wachstumsbedingungen des Carcinoms voraus: Die Entwicklung des Carcinoms geschieht durch stetige Theilung der im neugebildeten Stroma

sich ausbreitenden Carcinomzellen. Die verschiedenen morphologischen Bilder werden dann einen Ausdruck des durch die innere Spannung und durch die Ernährungsverhältnisse bedingten gegenseitigen Verhältnisses zwischen den sich in verschiedenen Lebensphasen befindenden Carcinomzellen in einem begrenzten Raume, indem das neugebildete Bindegewebe nach und nach eine immer mehr passive Rolle zu übernehmen hat.

Die beigegebenen Abbildungen demonstrieren diese Verhältnisse. Fig. 1 $\times$ sieht man, wie die Geschwulstzellen in einem stark proliferirenden Bindegewebe zerstreut liegen. Durch Theilung dieser vereinzelt liegenden Zellen bilden sich dann zerstreut liegende Zellgruppen, die aus 2—3 oder mehreren Zellen in jeder Bindegewebslücke ohne specielle Anordnung bestehen. Wird nun in einem solchen kleinen Epithelhaufen eine Zelle aus irgend einem Grunde — Vorbereitung zur Theilung oder Degeneration — etwas vergrössert, so drängt diese die Nachbarzellen beiseite, indem sie dabei deren Form verändert. Taf. IX, Fig. 1 a hat man ein solches kleines Gebilde, an dem die eine der Epithelzellen grösser als die umgebenden ist. Die Zelle ist rund, hat ein helleres Protoplasma, während der Kern ganz normal scheint. Diese vergrösserte Zelle hat zwei andere Zellen derselben Bindegewebslücke beiseite geschoben und diese werden dadurch circular um die grössere Zelle gelagert, indem sie dabei eine plattgedrückte Form erhalten. Das ganze Gebilde bekommt dabei das Aussehen eines sich bildenden, fötalen Primärfollikels, in welchem nur ein Theil des „Eies“ vom „Follikelepithel“ umhüllt ist. Dies Gebilde giebt einen guten Fingerzeig, scheint mir, von der Art der vermutheten Primärfollikelbildung. Hätte diese Bindegewebslücke mehrere Epithelzellen enthalten, was sie bei weiter vorgerückter Entwicklung haben wird, wäre das Primärfollikelgebilde vollständiger — sozusagen ausgewachsener — gewesen, indem die ganze Peripherie der centralen Zelle von kleinen cubischen Zellen umgeben sein würde.

Trifft man ein solches Gebilde in einer anderen Entwicklungsphase, wo keine grössere Zelle vorhanden ist, wird die Spannung in dem begrenzten Raume der Bindegewebslücke bewirken, dass die Zellen sich radiär auf die begrenzende Bindegewebefibrille gleich einem Cylinder oder cubischem Drüsenepithel anordnen, und je nach dem Verhalten der Anzahl der Epithelzellen zum Raumverhältnisse wird das Centrum entweder durch die in eine Spitze auslaufenden Epithelzellen ausgefüllt — die Gebilde haben dann

eine grosse Aehnlichkeit mit quergeschnittenen Drüsenlumina — oder es befinden sich eine oder mehrere centrale Zellen darin (Taf. IX, Fig. 2).

Während in der ersten Entwicklungsphase dieser Gebilde die Zellen noch scharfe Contouren und gute Kern- wie Plasmafärbung zeigen, werden die Zellgrenzen, je nachdem der Inhalt der einzelnen Bindegewebelücken grösser wird, undeutlicher, und die centralen Zellen zeigen sich dabei wie eine Protoplasmascheibe mit einem oder mehreren Kernen (Taf. IX, Fig. 2).

Taf. IX, Fig. 1 b zeigt 4 benachbarte Carcinomzellen, je eine in jeder Bindegewebelücke. Wenn diese sich nun nach Art der eben beschriebenen vermehren, so kommt das aus ganz kleinfolliculären Gebilden bestehende Conglomerat zu Stande, während Complexe, die aus getrennten Alveolen zusammengeschmolzen sind, auch gröbere, wie auch mehr parallel verlaufende Bindegewebezüge in ihrem Innern beherbergen können. Die erste Andeutung dazu siehe Taf. IX, Fig. 1 c.

Bei immer weiterem Wachsthum der einzelnen Alveolen, sowie bei dem Zusammenfliessen mehrerer Alveolen bilden sich die grösseren Conglomerate, die wieder bei noch weiterer Proliferation ein immer mehr diffuses Aussehen bekommen. Hierzu treten dann bei Blutungen oder Ernährungsstörungen die erwähnten Degenerationen der Carcinomzellen — schlechte Kern- und Plasmafärbung, sichelförmige Kerne —, wie auch Störungen des Bindegewebes — hyaline Degeneration, Oedem.

In diesem Lichte gesehen, wird es einleuchtend sein, dass die als „Eizelle“ fungirende grössere Epithelzelle in den verschiedenen Entwicklungsphasen des „Follikels“ eine differente sein muss, da es immer sich theilende Zellen sind, die sich durch Grösse und Klarheit von den anderen hervorheben und wegen grösseren Platzbedürfnisses die umgebenden Zellen comprimiren, wenn sie nicht degenerirte Zellen sind, die das Wachsthum des Alveols nicht befördern können, sondern schliesslich zu Grunde gehen.

Fall II.

Frl. H. O., 32 Jahre alt. Die Patientin ist früher immer gesund gewesen. Vor einem Monat fing sie an leichte dyspeptische Symptome zu bekommen, die in den folgenden 3 Wochen zunahmen bis sie vor 8 Tagen plötzlich so starke Schmerzen im Unterleib bekam, dass sie ohnmächtig wurde. In den folgenden Tagen wurde der Leib immer mehr aufgetrieben und Erbrechen trat ein. Stuhlgang nur nach Abführmitteln, zum letzten Male vor 4 Tagen. Die Schmerzen haben in

den letzten Tagen etwas abgenommen. Aufnahme in die Klinik am 20. 11. 06.

Der Urin zeigt Spuren von Albumen.

Laparotomie 21. 11. 06 in Aethernarkose. Nach stumpfer Lösung der Adhäsionen im kleinen Becken, wobei einige der Cysten entleert wurden, wurde Exstirpatio ovarii dextri ausgeführt. Auch in dem linken Ovarium befand sich ein Tumor derselben Art, doch etwas kleiner. Auch dieser wurde extirpiert. Als Ursache des starken Meteorismus und Cyanose des Dünndarms und des Coecums wurde eine halbe Umdrehung des Mesenteriums von rechts bis links gefunden. Der Appendix war ausgedehnt und stark hyperämisch; die Schleimhaut, die einen Riss hatte, war durch Flüssigkeit von der Muscularis losgerissen; sie wurde entfernt.

Nach der Operation war der Puls klein. 22. 11. P. 140, regelm. Tp. 39°. Sensorium klar. Flatus abgegangen. Der Leib stark aufgetrieben. 23. 11. 6,30 p. m. Tod.

Makroskopisch. Die beiden exstirpierten Tumoren, von welchen der rechte ein Gewicht von 13—1400 g, der linke ca. 1000 g hat, nachdem die grösseren Cysten entleert waren, sind einander sehr ähnlich, indem beide Tumoren aus nuss- bis kartoffelgrossen, soliden, an der Oberfläche mehr oder weniger hervorragenden Knoten bestehen, die den Tumoren ein stark gelapptes Aussehen geben. Zwischen diesen Knoten finden sich grössere und kleinere Cysten, die halbkugelförmige, bläulich durchscheinende Prominenzen an der Oberfläche bilden. In der Tiefe scheinen am gehärteten Präparat die Cysten nicht vorzukommen. An einigen Stellen zeigt die Oberfläche Reste von Adhäsionen. Einige Partien der Oberfläche haben durch Blutungen im Gewebe ein bläulich marmorirtes Aussehen.

An der Schnittfläche zeigen die soliden Knoten sich durch bindegewebige Septen in grössere und kleinere Felder getheilt. In diesen sind in einer gräulichen Substanz kleine gelbe Pünktchen gelagert, die sich wie Cancerpfropfe herauspressen lassen. In der Rindenschicht kommen, Infarkten ähnlich, Partien von gelécartiger Consistenz vor.

Mikroskopisch sieht man an Schnitten aus Hilus, Mittelpartie und Oberfläche genommen überall dieselbe Structur, nämlich grössere und kleinere mikroskopische, sehr dicht gelegene cystische Alveolen, die durch ein spärliches, zellarmes Bindegewebe von einander getrennt sind. Grössere Gefässe sieht man in diesem Stroma nicht, sehr häufig dagegen Blutkörperchen, theils in Capillaren, theils interstitiell gelegen, besonders dicht unter der Oberfläche.

Mit Ausnahme einiger kleineren Epithelanhäufungen, die noch solid und ohne scharfe Begrenzung im Bindegewebe liegen, sieht man in allen, selbst den kleinsten Alveolen eine beginnende Hohlraumbildung. Der erste Anfang einer solchen giebt sich wie eine Zelldegeneration kund; die degenerirende Zelle wird grösser, bekommt ein klareres, hydropisches Aussehen des Plasmas, das schlechter gefärbt wird, während der Kern oft nur eine leichte Schrumpfung zeigt. In diesen Alveolen sieht man oft die die degenerirenden Zellen begrenzenden Epithelzellen in Radiärstellung angeordnet (Fig. 5 a). Ist die centrale Zelle vollständig degenerirt, bekommt man an deren Stelle ein Lumen und das ganze Gebilde bekommt dadurch, wenn es noch klein ist, ein drüsenähnliches Aussehen, d. h. radiär gestelltes Cylinderepithel mit scharfen Zellgrenzen und basal gestelltem Kern. Die regelmässige und scharfe

Begrenzung nach aussen, wie sie die Drüsen in ihrer Membrana propria haben, kommt bei den kleineren dieser Gebilde nicht vor, da das umgebende Bindegewebe in diesem frühen Stadium sich nicht so scharf concentrisch geordnet hat, wie in späteren Stadien des Alveolenwachstums, weshalb die Epithelzellen mehr oder weniger unregelmässig in das umgebende Bindegewebe hineinragen. Nach innen dagegen sind die das Lumen oder die degenerirte centrale Zelle umgrenzenden Cylinderzellen scharf abgegrenzt.

Noch etwas grössere Alveolen können dasselbe Verhältniss zum begrenzenden Bindegewebe zeigen. Im Innern der Epithelhaufen kommen gequollene Zellen auf mehreren Stellen vor, die wieder je ein Centrum für die von ihnen bei Seite gedrängten Nachbarzellen bilden, indem diese eine Radiäranordnung versuchen.

Erst bei noch weiterem Wachsthum der Alveolen vermag der Inhalt dieser das bei Seite gedrängte Bindegewebe um sich circular zu ordnen; dabei nehmen die Kerne ab und das Bindegewebe wird fibrillär. Im Innern der Epithelhaufen geschieht nun ein immer zunehmender Zerfall der Geschwulstzellen, und je nach der Grösse der Alveolen und der Intensität des Zerfalls bekommt man ein etwas differentes Bild. Tritt die Nekrose in mittelgrossen Alveolen nur central auf, bekommt man ein adenomartiges Gebilde mit einschichtigem, oft ganz oder wenigstens stückenweise vollständig regelmässigem Cylinderepithel, das auf einer Basalmembran sitzt und ein verschiedenes grosses Lumen auskleidet. Dies Lumen kann leer sein oder auch mit mehr oder weniger degenerirten Zellresten von abgestossenem Carcinomepithel gefüllt sein. Oder die Wand dieser Alveolen kann mehrschichtig sein. Man sieht dann in der Wand immer wieder dieselbe fleckweise Degeneration von vereinzelt Carcinomzellen wie in den oben beschriebenen soliden Alveolen. Fallen diese degenerirten Zellen ganz weg, bekommt die mehrschichtige Epithelbegrenzung einen villösen Charakter. Diese „Pseudovilli“ sind jedoch immer sehr niedrig und zeigen niemals centrales Stroma.

Der Inhalt aller dieser von verschiedenen aussehender Wand begrenzten Alveolen ist immer derselbe — abgestossenes Epithel, das verschiedene Degenerationsformen zeigt. Ausser freiliegenden Chromatinbröckeln und kreisrunden, glänzenden mit Eosin homogen rothgefärbten, hyalinen Protoplasmatropfen, die in allen Grössen von Punkt- bis Ureigrösse vorkommen können, hat man auch alle Uebergänge zum frisch abgestossenen Epithel, das seinen normalen Charakter beibehalten hat. Zwischen den von den abgestossenen am besten conservirten Zellen sind einige, die viel grösser als im ursprünglichen Zustande sind — etwa 2½ Mal so gross wie ein Primordialei. Sie haben eine leicht ovale Form; ihr Protoplasma ist schaumig aufgebläht und zeigt mit Eosin ein hellrothes Reticulum, dessen Maschenräume ungefärbt und structurlos sind. Die Zellgrenzen sind scharf und eben. Der Kern dieser Zellen kann ebenfalls scharf begrenzt sein; er ist dann leicht oval, etwas excentrisch gelegen und enthält einen Nucleolus, von welchem das Chromatin sich netzförmig über die ganze Zelle breitet, sowohl im Innern wie an der Unterfläche der Kernmembran, während in anderen Kernen, die etwas degenerirt sind, das Chromatin in Knoten der gerunzelten und geschrumpften Kernmembran entlang gelegen ist. Die Kerne sind trotz der Grösse der Zellen immer kleiner als die der Mutterzellen. Die beschriebenen grossen Zellen sind den von Voigt beschriebenen „eiähnlichen“ Zellen in jeder Hinsicht ähnlich und dass sie

ungebildete gewöhnliche Carcinomzellen sind, kann man an geeigneten Stellen direct wahrnehmen, wo ganze abgestossene Epithelreihen zusammenhängend im Innern liegen. Während eine solche Reihe am einen Ende noch mit dem nicht losgerissenen Epithel in Verbindung steht, sieht man an dem freien Ende eine successiv zunehmende Abrundung und Aufquellung der Cylinderzellen.

In den bisher beschriebenen Alveolen ist die Nekrose nur partiell gewesen; man trifft aber auch Alveolen verschiedener Grösse, in denen alles Epithel in dieser Weise umgebildet ist, so dass man in einem von Bindegewebe begrenzten Hohlraum ausser mehr oder weniger erkennbarem Detritus diese freiliegenden, ovalen, „eiähnlichen“ Zellen das ganze Lumen ausfüllend sieht, oder alles Epithel kann zu einer aus gequollenen Zellen bestehenden Masse zusammen gelaufen sein.

Tritt nun diese totale Degeneration der ganzen Wand nur in einem Theil derselben ein, während der Rest beibehalten ist, und werden die Zellgrenzen der zusammengeballten degenerirten Zellen verwischt, können Riesenzellen und plasmodiale Gebilde, wie sie im Falle Voigt's beschrieben sind, vorgetäuscht werden.

Das Stroma ist wie gesagt überall dasselbe fibrilläre, mehr oder weniger kernarme Bindegewebe; es wird nirgends frische Proliferation gesehen. Durch Atrophie des Zwischengewebes erfolgt Durchbruch zwischen den Alveolen, so dass man grössere Hohlräume bekommt, in welchen die zurückgebliebenen Septen hineinragen. Bei noch grösserer Ausbreitung der Degeneration kommen grössere makroskopische Cysten zu Stande mit circular verlaufender Bindegewebebegrenzung.

Von Resten des Ovarialparenchyms ist in diesem Tumor keine Spur. Die äussere Begrenzung wird von einem kernarmen, welligen Bindegewebe gebildet, dessen Fibrillen der Oberfläche parallel verläuft. Von Oberflächenepithel ist nichts nachzuweisen.

Epikrise: Wie aus der Beschreibung dieses Falles, sowie durch das Zusammenhalten der Abbildungen mit dem Falle Voigt's hervorgeht, hat man hier eine vollständige Uebereinstimmung der beiden Tumoren. Nicht nur die radiär gestellten Epithelzellen um ein Lumen oder eine central gelegene Zelle umher sind da, sondern auch die plasmodialen Gebilde und vor allen Dingen die freiliegenden, grossen, hellen, ovalen „eiähnlichen“ Zellen, deren Gegenwart einen wesentlichen Antheil an der Diagnose hat, bestätigen diese Analogie.

Beurtheilung.

Hat es sich in dieser Weise herausgestellt, dass dieselben Bilder, wie sie in der Folliculomliteratur beschrieben sind, bei mir ein sichergestelltes Product der sich in verschiedenen Lebensphasen befindenden Carcinomzellen — Wachsthum oder Degeneration — sind, wird es auch von Interesse sein, die Merkmale der in den „Folliculomen“ beschriebenen Eier im Lichte der neueren Forschung der Entwicklung der Eier zu sehen. Denn,

wie wir sehen werden, nicht eine jede grosse, runde, mit rundem Kern und deutlichem Kernkörperchen versehene Zelle kann, weil sie im Ovarium vorkommt, ein Ei genannt werden, ebensowenig wie jede Radiärstellung von Epithelzellen ein Primärfollikel ist.

Die späteren Arbeiten über die Organo- und Ovogenese des Säugethierovariums haben nämlich viel Klarheit über die hier berührten Fragen gebracht, sowohl über die Herkunft der „Genitalzellen“, wie über die morphologischen Bilder während ihrer Entwicklung von Oogonie s. Urei bis zu im Primärfollikel eingeschlossenem Oocyte — Stadien, die unverkennbar charakteristisch sind und in sich entwickelnden Eiern niemals vermisst werden können.

Bei den Säugethieren erkennt man nach Felix und Bühler (4) die „Genitalzelle“ als solche in einem relativ späten Stadium der embryonalen Entwicklung, und sie findet sich erst, nachdem die Genitaleiste schon gebildet ist. Sie differencirt sich aus den „Coelomzellen“ einer bestimmten Region der Coelomwand — der medioventralen Fläche der Urniere — heraus, und ist dann den secundären Genitalzellen anderer Wirbelthiere gleichzustellen, im Gegensatz zu den primären, die direct von Furchungszellen abgeleitet sind, und deren Wanderung nach der Genitalregion nachgewiesen ist. Als erkennbare Oogonie s. Urei trifft man sie erst in der bereits differencirten Genitalanlage. Von nun an durchläuft sie nach beendeter Oogonientheilung eine sehr charakteristische Entwicklung, indem der Kern die verschiedenen Stadien der Chromosomenconjugation und Reduction der Chromosomenanzahl durchläuft, bis sie als Oocyte I. Ordnung im Primärfollikel eingeschlossen wird.

Ohne näher auf diese Kernbilder, die so charakteristisch sind, wie sie niemals in den somatischen Zellen vorkommen, einzugehen, sei hier die absolute Nothwendigkeit hervorgehoben, mit welcher irgend eines dieser Stadien der Kernveränderung nachgewiesen werden muss, um die bezügliche Zelle als Eizelle constatiren zu können. Dass dies bei sich entwickelnden Eiern sowohl unter physiologischen wie unter pathologischen Verhältnissen stattfinden muss, versteht sich von selbst.

In den referirten, immer wachsenden, sehr grossen „Folliculomen“, in welchen die Neubildung sozusagen unbegrenzt und immer vor sich geht, wobei die Anzahl der präterdirten „Eier“ das physiologisch Normale weit übertreffen muss, werden noth-

wendiger Weise alle Stadien des Wachstums der Oogonien nachzuweisen sein. Bei keiner einzigen der Beschreibungen scheint mir dies — nicht einmal andeutungsweise — wahrgenommen zu sein, was sehr dafür spricht, dass die erwähnten morphologischen Gebilde ihre richtige Deutung nicht gefunden haben.

Auch die letzte entscheidende Frage, ob eine Neubildung von Ureiern und Primärfollikeln wirklich nachembryonal vorkommt, giebt keine Stütze für die in der Folliculomliteratur gegebene Deutung der erwähnten Gebilde. Obwohl diese Frage nicht definitiv gelöst zu sein scheint, sprechen doch neuere Untersuchungen dafür, dass die Oocytenbildung mit der Embryonalperiode abgeschlossen ist. Von Autoren, die eine postfötale Nachbildung annehmen, wie Palladino und Amann, ist auch der Beweis dafür, dass es sich um wirkliche Eier handelt, nämlich der Nachweis der charakteristischen Kernbilder der physiologischen Wachstumsperiode nicht gebracht. Bei Amann, dessen Originalarbeit nicht zu erhalten war, scheint nach v. Winiwarter (18) die Neubildung von Ureiern im senilen Ovarium sich als Einsenkungen des Keimepithels herauszustellen. Dasselbe gilt auch für die Behauptung Palladino's. Seine eigene Meinung von der nachembryonalen Neubildung von Eiern beim Menschen spricht v. Winiwarter in seinen „Recherches sur“ etc., p. 109, aus, „Chez l'homme la période de multiplication est achevée longtemps avant la naissance“.

Dass das Vorkommen von 2 Eiern in einem Follikel eines erwachsenen Ovariums, wie von Stoeckel hervorgehoben, kein genügender Beweis ist, wie auch ungetheilte Reste der Ovarialschläuche — ebenfalls im erwachsenen Ovarium — es nicht sind, stellt sich aus dem Gesagten mit Nothwendigkeit heraus.

Hat man in dieser Weise für eine nachembryonale Neubildung von Ureiern und Primärfollikeln im normalen Ovarium keine Anhaltspunkte, so ist umso weniger Grund dazu, eine solche unter pathologischen Verhältnissen anzunehmen, besonders in einem Carcinom, wenn hier die pathologische Entwicklung in einer schon differencirten Epithelzelle einsetzt — mag diese eine Oberflächenzelle, eine Follikelzelle oder eine heterogen eingelagerte Epithelzelle sein. Denn obschon die Thatsache besteht, dass Carcinomzellen sehr lange ihre morphologischen wie physiologisch functionellen Charaktere beibehalten können, ist eine progressive Entwicklung einer Carcinomanlage, in diesem Falle noch über

ihr physiologisches Vermögen, bis jetzt durch nichts annehmbar gemacht worden.

Die Genese darf ja nur als hypothetisch angegeben werden, da diese Untersuchungen auch keine Erklärung weder der Entstehung selbst, noch deren Ursachen geben können, und besteht auch keine Nothwendigkeit, die verschiedenen Hypothesen zu prüfen, da die Absicht dieser Arbeit nur diejenige ist, den prärendirten „Ureieren“ und „Primärfollikeln“ eine auf Missdeutung der morphologischen Bildern beruhende Stütze zu entnehmen.

Schluss: Ich glaube daher mit Recht behaupten zu können, dass kein gültiger Beweis dafür geliefert ist, dass die in den „Folliculomen“ als „Ureier“ und „Primärfollikel“ gedeuteten Gebilde zu diesen in Beziehung gesetzt werden können; vielmehr wird es durch die Aehnlichkeit der Beschreibung wie der Abbildungen klar gemacht, dass sie mit den von mir beschriebenen Gebilden identificirt und als degenerirte oder sich theilende Carcinomzellen angesehen werden müssen.

Kommt noch dazu, dass diese Gebilde, die, wie wir gesehen haben, Ausdruck des Wachsthum des Carcinoms sind, in soliden Carcinomen auch anderer Organe vorkommen und den Ovarialcarcinomen keineswegs eigen sind, so tritt das Sinnlose dabei, daraus eine neue Form von Ovarialcarcinom machen zu wollen, noch deutlicher hervor. Es scheint mir deshalb berechtigt, die „Folliculome“ aus der Nomenclatur völlig auszuschalten.

Christiania, im März 1907.

Literaturverzeichniss.

1. Acconci, L., Centralbl. f. allgem. Pathol. u. path. Anatom. 1890. No. 23.
2. Amann, J. A., Festschr. z. 70. Geburtst. v. Karl v. Kupfer. Jena 1899.
3. Emanuel, R., Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1893. Bd. XXVII.
4. Felix u. Bühler, In O. Hertwig's Handbuch der Entwicklungslehre der Wirbelthiere. Bd. III. Theil I.
5. Gottschalk, Dieses Archiv. Bd. LIX.
6. v. Kahlden, Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anatomie. 1905. Bd. III. No. 7.
7. Kworostansky, P., Dieses Archiv. Bd. LVII.
8. Lönnberg, J., Nordiskt medic. Archiv. Bd. 34. 1901. Aufl. I. H. III. No. 17.
9. v. Mengershausen, Chr., Ueber Carcinom des Ovariums. Inaug.-Diss. Freiburg 1894.
10. Palladino, G., Ulteriori ricerche sulla distruzione e rinnovamento continuo del parenchima ovarico nei mammiferi. Napoli 1887.

11. Pflüger, E., Die Eierstöcke der Säugethiere und des Menschen. Leipzig 1863.
12. Schroeder, Dieses Archiv. Bd. 64.
13. Seydel, in Lubarsch-Ostertag. Erg. d. path. Anat. Jahrg. VI. 1901.
14. Stoeckel, Arch. f. mikr. Anat. u. Entw.-Gesch. Bd. 53. 1898.
15. Voigt, M. Dieses Arch. Bd. 70.
16. Waldeyer, W., Eierstock und Ei. Leipzig 1870.
17. Waldeyer, Die epithelialen Eierstocksgeschwülste. Dieses Arch. Bd. I.
18. v. Winiwarter, H., Arch. de Biologie. T. XVII. 1900.

Erklärungen der Abbildungen auf Tafel IX.

Fig. 1, 2 und 3 gehört zu Fall I; Fig. 4 und 5 zu Fall II.

Fig. 1. Präparat nach v. Gieson gefärbt; Leitz Zeichenoc. Obj. 7. In einem neugebildeten, sehr kernreichen und mit reichlicher Intercellularsubstanz versehenen Bindegewebe sieht man einige Carcinomzellen zerstreut liegen (X). a primärfollikelähnliches Gebilde während der Bildung. b 4 zusammenliegende Carcinomzellen, je eine in jeder Bindegewebelücke. c 2 solche Anhäufungen zu einer solchen zusammengeschmolzen, was sich durch die compactere kernhaltige Bindegewebeschart dazwischen kund giebt.

Fig. 2. Präparat nach v. Gieson gefärbt, Leitz Zeichenoc. Obj. 3 zeigt verschiedene Formen der kleinsten Alveolen. a drüsenquerschnittähnliche Alveole. b Alveole mit randständigen Zellkernen und einem centralen Kern. c etwas grössere Alveole mit randständigen Kernen und mehreren Kernen im Innern. Die Zellgrenzen sind in diesen Gebilden sehr undeutlich: d diffuse Anordnung von Carcinomzellen. K = Kapillare.

Fig. 3. Präparat nach v. Gieson gefärbt; Leitz Zeichenoc. Obj. 3. a Conglomerat von Kleinalveolen. Man sieht hier dieselbe Anordnung der Zellen jeder Kleinalveole, wie in den zerstreut liegenden der Fig. 2. b zeigt neben runden auch tubuläre Alveolen durch reichlicheres Bindegewebe getrennt. c grössere Alveolen ohne centrales Bindegewebe mit zerstreut liegenden grösseren degenerirten Zellen.

Fig. 4. Mikrophotographie. Vergröss. ca. 300. Man sieht hier verschiedenen grosse Alveolen, theils solide (a), theils mit centraler Nekrose (b).

Fig. 5. Mikrophotographie. Vergröss. ca. 80. a centrale Nekrose einer Alveole, in welcher eine degenerirte centrale von einschichtigem, cubischem Epithel umgebene Zelle dem Gebilde ein „primärfollikelähnliches“ Aussehen giebt. b Degeneration einer Epithelzelle in der peripheren Wand einer Alveole, der auch centrale Degeneration zeigt. Kommen mehrere degenerirte Zellen auf zerstreut liegenden Stellen der Wand vor, kommen die „Pseudovilli“ zu Stande. c centrale Degeneration einer grossen Alveole. Die degenerirten Zellen sind zusammengehäuft und zeigen mehr weniger wohl beibehaltene Zellgrenzen. d die ganze Hälfte der Epithelwand einer grossen Alveole ist degenerirt in situ. Die Zellgrenzen sind verschwommen, was dem Gebilde einen „plasmodialen“ Charakter giebt.