

D 5840

STUDIA MEDICA SZEGEDINENSIA

EDIT UNIVERSITAS SCIENTIARUM MEDICINAE
SZEGEDINENSIS

REDIGIT AUXILIO CONSILII SCIENTIAS PROMOVENDAS DELECTI
BÉLA KORPÁSSY

TOMUS 1.

FASCICULUS 1.

DIE GESCHLECHTSHORMONE BILDENDEN EIERSTOCKGESCHWÜLSTE

KLINISCHE UND PATHOLOGISCHE BEOBACHTUNGEN

VON
ANTAL JAKOBOVITS



SZEGED

1961

STUDIA MEDICA SZEGEDINENSIA

EDIT UNIVERSITAS SCIENTIARUM MEDICINAE
SZEGEDINENSIS

REDIGIT AUXILIO CONSILII SCIENTIAS PROMOENDAS DELECTI
BÉLA KORPÁSSY

TOMUS 1.

FASCICULUS 1.

DIE GESCHLECHTSHORMONE BILDENDEN
EIERSTOCKGESCHWÜLSTE

KLINISCHE UND PATHOLOGISCHE BEOBACHTUNGEN

VON
ANTAL JAKOBOVITS



SZEGED
1961

Übersetzt von
KLARA HERRLER

SZTE Egyetemi Könyvtár



J000619999
Lektoren

SÁNDOR FEKETE
KURT RECHNITZ



D 5870

© SZEGEDI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM
PRINTED IN HUNGARY

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Einleitung der Sexualhormone bildenden Eierstockgeschwülste	7
I. Feminisierende Mesenchymome (Granulosa- und Thekazelltumoren und ihre luteinisierten Formen)	9
Granulosazellgeschwülste	9
Vorkommen	9
Histogenese	9
Pathologische Anatomie	10
Diagnose	12
Therapie	13
Thekazellgeschwülste	13
Vorkommen	13
Histogenese	13
Pathologische Anatomie	14
Diagnose	15
Therapie	16
Das Vorkommen der feminisierenden Mesenchymome in den verschiedenen Altersklassen	16
Allgemeinsymptome	16
Endokrine Symptome	17
Eigenes Material	22
Die Wirkung der feminisierenden Mesenchymome auf die Gebärmutter- und Eileiterschleimhaut	25
II. Androblastome (Die männlichen Gonaden oder deren Geschwülste nachahmende Ovarialtumoren mit feminisierender bzw. maskulinisierender Wirkung)	33
Arrhenoblastome (virilisierende Androblastome)	33
Vorkommen	33
Histogenese	34
Pathologische Anatomie	34
Symptome	35
Diagnose	36
Therapie	36
Hiluszelltumoren (Diffuse Androblastome)	37
Vorkommen	38
Histogenese	38

Pathologische Anatomie	38
Symptome	39
Diagnose	40
Therapie	40
Feminisierende tubuläre Androblastome (Sertolizelltumoren)	40
Vorkommen	41
Histogenese	41
Pathologische Anatomie	41
Symptome	42
Diagnose	42
Therapie	42
Eigenes Material	43
Die Ätiologie der feminisierenden Mesenchymome und Androblastome (Experimentelle Ovarialtumoren)	58
III. Hypernephroide Ovarialgeschwülste (Maskulinovblastome)	65
Vorkommen	65
Histogenese	65
Pathologische Anatomie	66
Symptome	66
Diagnose	66
Therapie	67
Eigenes Material	67
IV. Anderweitige Sexualhormone bildende Ovarialgeschwülste	70
Eigenes Material	72
Zusammenfassung	75
Schrifttum	77

EINLEITUNG

Die hormonproduzierenden Ovarialgeschwülste bilden ein wichtiges Kapitel der gynäkologischen Endokrinologie. Diese Tumoren verfügen nicht nur hinsichtlich ihrer Funktion, sondern auch was ihren Aufbau anbetrifft, über besondere Eigenschaften. Während nämlich die übrigen Gruppen der Eierstockgeschwülste die gleiche Struktur aufweisen, wie sie auch in anderen Organen vorkommen kann (Karzinom, Sarkom, Fibrom usw.), stellen diese – von wenigen Ausnahmen abgesehen – charakteristische Geschwülste dar, die nur von den Gonaden (Ovarien, Hoden) ausgehen können und meistens mit Geschlechtshormonproduktion einhergehen.

Den hormonproduzierenden Ovarialgeschwülsten wird seit Jahrzehnten grosses Interesse entgegengebracht. Die Ursache hierfür ist nicht nur die hormonale Wirksamkeit, die sie auf die Genitalien und in allgemein körperlicher Hinsicht entfalten, sondern auch die Unsicherheit ihres Ursprungs und ihrer Klassifizierung. Obwohl den endokrinen Eierstockgeschwülsten auch das Ovarialstruma, das Chorionepitheliom und im weiteren Sinne sogar auch die seltenen Karzinoide angehören, wollen wir uns in der vorliegenden Arbeit doch nur mit den sexualhormonproduzierenden Tumoren beschäftigen. Bisher wurden die Geschlechtshormon erzeugenden Ovarialtumoren meistens auf Grund ihrer Hormonproduktion klassifiziert, was sich oft als unzulänglich erwies, da so in gewissen Fällen keine befriedigende Erklärung erhalten wurde, weil sich Widersprüche zwischen den hormonalen Symptomen und dem histologischen Bilde zu ergeben schienen.

Ursprung und Struktur der hormonproduzierenden Ovarialgeschwülste wurden in den letzten Jahren in ein neues Licht gerückt. Es stellte sich heraus, dass ausser dem hormonal meistens inaktiven Disgerminom auch die sexualhormonproduzierenden Tumoren ihre Spiegelbilder in den Hoden haben. Diese Entdeckung war geeignet, eine Erklärung für die oft unverständlich erscheinenden Zusammenhänge, für die Widersprüche zwischen Struktur und Hormonwirkung zu geben. Auf Grund dieser Forschungen entwickelte sich die heutige Auffassung, dass der Klassifizierung und Diagnostik der Ovarialtumoren das histologische Bild zugrunde gelegt werden muss. Es muss auch die sekundäre Hormonwirkung mit in Betracht gezogen werden, als Leitfaden aber hat das histologische Bild zu gelten.

Die vorliegende Arbeit ist einerseits eine Zusammenfassung der neueren Entdeckungen und unseres heutigen Wissens auf diesem Gebiet und andererseits ein Bericht über die Ergebnisse unserer im Sinne dieser Erkenntnisse an menschlichem und tierischem Material durchgeführten Untersuchungen.

Das Material entstammt der *Frauenklinik der Humboldt-Universität (Charité) Berlin*, sowie dem *Pathologischen Institut und der Frauenklinik der Medizinischen Universität Szeged*.

Herrn Professor Dr. Helmut KRAATZ, Direktor der *Frauenklinik an der Charité Berlin* und Herrn Professor Dr. Béla KÖRPÁSSY, Direktor des *Pathologischen Institutes der Medizinischen Universität Szeged*, möchte ich auch an dieser Stelle für ihre freundliche Hilfe und die Überlassung des Materials meinen herzlichen Dank anbieten.

Für die Anfertigung der histologischen Aufnahmen bin ich Herrn Drd. Szabolcs SZEBERÉNYI zu Dank verpflichtet.

EINTEILUNG DER SEXUALHORMONE BILDENDEN EIERSTOCKGESCHWÜLSTE

Auf Grund der Untersuchungen an unserem eigenen Material sowie mit Berücksichtigung der Literaturangaben wurden die funktionierenden Ovarialgeschwülste in folgende Gruppen eingeteilt bzw. behandelt:

- I. Feminisierende Mesenchymome
(Granulosa- und Thekazelltumoren und ihre luteinisierten Formen).
- II. Androblastome
(Feminisierende und maskulinisierende, die Struktur der männlichen Gonaden oder ihrer Geschwülste nachahmende Ovarialtumoren).
 1. Arrhenblastome (virilisierende Androblastome)
 2. Hiluszelltumoren (diffuse virilisierende oder feminisierende Androblastome).
 3. Feminisierende tubuläre Androblastome.
- III. Maskulinovblastome (hypernephroide Geschwülste).
- IV. Hormonaktive Geschwülste ohne spezifische Struktur.



I. FEMINISIERENDE MESENCHYMOE

(Granulosa- und Thekazelltumoren und ihre luteinisierten Formen)

Gemeinsam als feminisierende Mesenchymome werden – nach E. NOVAK – diejenigen, wahrscheinlich aus dem Mesenchym der Eierstöcke hervorgehenden Geschwülste bezeichnet, welche Follikelhormon erzeugen und nach der klassischen Einteilung zwei besondere Gruppen, die der Granulosa- und die der Thekazellgeschwülste bilden.

Granulosazellgeschwülste

Die Bezeichnung Granulosazelltumor wurde von WERDT (1914) eingeführt, doch hatte die erste Veränderung dieser Art schon 1859 ROKITANSKY beschrieben. Später wurden solche von mehreren Autoren unter verschiedenem Namen mitgeteilt, so von MENGERSHAUSEN (1894) als Adenocarcinoma folliculare ovarii, von KAHLDEN (1895) als Adenom der Graafschen Follikel und von SCHRÖDER (1901) als Folliculom. Seit WERDT sind ähnliche Geschwülste von zahlreichen Forschern beschrieben worden, gehören sie doch nicht zu den seltenen Ovarialtumoren.

VORKOMMEN

Was die Häufigkeit der feminisierenden Mesenchymome anbetrifft, gehen die Meinungen auseinander. Während sie nach manchen Autoren (71, 114, 196, 292) 1–4 Prozent der gesamten primären Ovarialgeschwülste ausmachen, kommen sie nach anderen (110, 147, 246) in 3,6–9 Prozent der Ovarialtumoren vor.

HISTOGENESE

Die Frage der Histogenese der Granulosazellgeschwülste ist noch umstritten. Zu ihrer Beantwortung sind verschiedene Theorien entwickelt worden:

1. Entstehung aus normalen Granulosazellen (48), da diese aber in der Menopause gewöhnlich in den Ovarien vermisst werden, sind mit dieser Theorie die bei älteren Frauen entstehenden Tumoren schwer zu erklären.
2. Entstehung aus nicht verbrauchten, überflüssigen Granulosazellen (Granulosaballen), (151, 191, 192).
3. Hervorgehen aus den Prägranulosazellen des undifferenzierten Mesenchyms (48).

4. Nach MCKAY, HERTIG und HICKEY nehmen die menschlichen Granulosazellgeschwülste ihren Ausgang von atretischen Follikeln, welche persistierende Granulosazellen enthalten. Diese Autoren beschrieben einen mikroskopischen Granulosazelltumor, der aus einem atretischen Follikel entstanden war. Sie fanden atretische Follikel im Kindesalter und sogar auch bei totgeborenen Früchten, wodurch eine Erklärung nicht nur für die nach, sondern auch für die vor dem Pubertätsalter erscheinenden Granulosazellgeschwülste gegeben wäre. In diesem Alter stellen die atretischen Follikel offenbar einen Folgezustand dar auf die Wirkung der mütterlichen oder placentaren Hormone eintretenden Follikelreifung dar.

5. A. FISCHEL sprach als erster die Vermutung aus, dass die Granulosa- und Thekazelltumoren aus dem Mesenchym entstehen, und auch NOVAK schloss sich dieser Ansicht an.

Gegenwärtig wird von den meisten Autoren die Theorie FISCHELS akzeptiert, nach der die Granulosazellgeschwülste, aber auch die Thekome, aus den mesenchymalen Elementen der Ovarien hervorgehen. Wir selbst pflichten der Ansicht FISCHELS bei, indem wir annehmen, dass die Mesenchymzellen des Ovariums eine vielseitige Differenzierungsfähigkeit besitzen, d. h. eine Differenzierung zu verschiedenen Zellarten möglich ist und auf gewisse – heute nur noch teilweise bekannte Einwirkungen – aus ihnen Tumoren hervorgehen können. Die verschiedenartigen Strukturen dieser Geschwülste, die oft in ein und demselben Tumor nebeneinander zu beobachten sind, lassen sich lediglich mit der Annahme einer solchen vielseitigen Differenzierungsfähigkeit des Mesenchyms erklären.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Die Grösse der Granulosazellgeschwülste wechselt zwischen einige mm grossen und die ganze Bauchhöhle ausfüllenden, mehrere kg schweren Veränderungen. DOCKERTY und MACCARTY berichten über einen 34 Pfund (15,5 kg) schweren Granulosazelltumor. In der Regel handelt es sich um einseitige Gebilde; bilaterales Vorkommen ist als sicheres Zeichen der Malignität zu werten. Die Oberfläche ist glatt oder gelappt, oder eventuell wegen der Verwachsung mit der Umgebung uneben. Verwachsungen mit den benachbarten Organen pflegen in 10–20 Prozent der Fälle vorzukommen (196). Die Oberfläche ist gewöhnlich von einer grauweissen Bindegewebskapsel umgeben, die von dem oft malignen Tumor auch durchbrochen werden kann.

Ihre Substanz ist mittelmässig kompakt, aber nicht selten finden sich in den nekrotischen, blutinfiltierten und zystischen Gebieten auch weichere Teile. In bösartigen Fällen, die keine Seltenheit sind, kann die tumoröse Wucherung auch auf die Bauchorgane übergreifen, wogegen Fernmetastasen – über die Bauchhöhle hinaus – selten sind. Die Farbe ist grau, rosa oder – für die hormonbildenden Tumoren typisch – gelblich. Die Schnittfläche kann durch blutinfiltierte und nekrotisierte Stellen von rötlichen bzw. graugelben Flecken unterbrochen sein.

Histologisch bestehen die Granulosazellgeschwülste – ähnlich wie andere Tumoren – aus Stroma und Parenchym, deren Verhältnis zueinander, bzw. deren Struktur sehr verschieden sein kann und das mikroskopische Bild sehr abwechslungsreich gestalten können. Wir unterscheiden diffuse, follikuloide, zylindromatöse, pseudoadenomatöse und trabekuläre Gewebstypen. Darüber hinaus begegnet man nicht selten Granulosazelltumoren, deren Struktur keinem dieser Typen eingereiht werden kann und bei denen lediglich die Morphologie der die Wucherung aufbauenden

Parenchymzellen mehr oder weniger den Granulosazellen entspricht. In zahlreichen Fällen sind die Tumoren aus verschiedenen Strukturtypen aufgebaut.

Das Parenchym besteht aus mehr oder minder an die normalen Granulosazellen erinnernden, runden, ovalen oder polygonalen Zellen mit blassem eosinophilen Plasma und ziemlich grossen chromatinarmen oder mässig chromatinreichen Kernen. Die Zellgrenzen sind an vielen Stellen verwaschen und die Zellränder schwer wahrnehmbar. Fettfärbung lässt hie und da intrazelluläre, aber auch extrazelluläre Lipidablagerungen nachweisen.

Das stromabildende Bindegewebe dringt, zuweilen aus der Kapsel austretend und Septen bildend, in das Parenchym vor. In anderen Fällen werden im Parenchym inselartig angeordnete, mehr oder minder umfangreiche Bindegewebestrabekel sichtbar. Silberimprägnation lässt erkennen, dass Retikulumfasern zwar zwischen die Granulosazellgruppen vordringen, nicht aber die einzelnen Zellen umgeben. Die stärkeren Bindegewebestrabekel weisen manchmal hyaline Entartung auf. Im Bindegewebe ziehen gewöhnlich die den Tumor ernährenden Blutgefässe; im Falle bösartigerer, schnellwachsender Geschwülste vermag das Stroma nicht immer mit den wuchernden Parenchymzellen Schritt zu halten und es kommt zu Nekrosen.

In den diffusen Granulosazelltumoren liegen die Zellen dicht nebeneinander oder etwas lockerer angeordnet. Interzellularspalten werden nicht gebildet und das Parenchymzellgewebe wird nur hie und da von dünnerem oder derberem Bindegewebsstroma unterbrochen. Stellenweise sind den Tumorzellen auch gedunsene spindelförmige Thekazellenzüge untermischt.

Als typischste Form ist der folliculoide Typ zu nennen. Hier finden sich häufig kleinere oder grössere Hohlräume (mikro- bzw. makrofollikuloides Bild), welche nach ihren ersten Beschreibern, die in Kaninchenovarien ähnliche Gebilde entdeckten, CALL-EXNERSche Körperchen genannt werden. Diese Hohlräume dürften infolge von Zellverflüssigung entstehen, ihre Gestalt erinnert stark an die der Follikel, daher ihr Name. Stellenweise sind diese Hohlräume von den Granulosazellen rosettenartig umgeben. Die folliculoiden Granulosazelltumoren enthalten ziemlich reichlich Bindegewebsstroma, das nicht selten hyalin entartet.

Den zylindromatösen Typ bilden dicht aneinandergelagerte Granulosazellen, deren Zytoplasmagrenze oft schwer erkennbar oder ganz verschwommen ist. Die Zellen bilden unregelmässig geformte längliche Nester, die von in einer Reihe angeordneten, an kubisches oder Zylinderepithel erinnernden Zellen palisadenartig umgeben sind. Zwischen diesem Saum und dem aus lockerem Bindegewebe bestehenden Stroma können Spalten oder Höhlen sichtbar werden. Diese Hohlräume waren entweder schon ursprünglich vorhanden oder aber sind im Laufe der histologischen Aufarbeitung durch Schrumpfung des Stromas oder Parenchyms oder beider entstanden. Es gibt auch Stellen, wo die Granulosazellen nur aus zwei Zellreihen bestehende gerade oder unregelmässige Stränge bilden – ähnlich dem primitiven Keimstrang –, aber auch hier finden sich zwischen Bindegewebsstroma und Granulosazellen Spalten. Hie und da dringt das Bindegewebe zwischen die einzelnen Zellschichten vor und die unregelmässig verlaufenden Zellreihen können ein moiréartiges Bild zeigen. In dem zylindromatösen Typ werden relativ mehr Gefässe sichtbar. Nach HABBE ist die zylindromatöse Form häufiger als die rein folliculoide.

Bei der pseudoadenomatösen Struktur finden sich aus grossen Granulosazellen bestehende Gebiete, in denen sich kleine Stromainseln befinden. An anderen Stellen werden aus 2–3 Granulosazellreihen bestehende gewundene, im Halbkreis angeordnete, bizarre filiforme Gebilde sichtbar, die Hohlräume oder kleine, von lockerem Binde-

gewebe ausgefüllte Gebiete umgrenzen können. Wenn sie Hohlräume erfassen, erinnern sie gewissermaßen an unregelmässige Drüsenlumina.

In den Geschwülsten trabekulärer Struktur sind die Parenchymzellen in dünneren oder dickeren Bündeln oder Säulen angeordnet; vereinzelt werden auch aus nur zwei Zellreihen bestehende, keimstrangartige Säulen, und zwischen den Säulen lockeres Bindegewebsstroma sichtbar. Die trabekulären Tumoren erinnern oft stark an die weniger differenzierten, gewöhnlich Vermännlichung verursachenden Tumoren.

MORRIS und SCULLY unterscheiden, ähnlich wie bei der von Robert MEYER für die Arrhenoblastome angewandten Einteilung, auch bei den Granulosazelltumoren drei Typen: reife, intermediäre und unreife (sarkomatöse) Formen.

BUSBY und ANDERSON ordnen unter Zugrundelegung der von BRODERS für die malignen Geschwülste eingeführten Einteilung die feminisierenden Mesenchymome ebenfalls in vier Gruppen. In die erste Gruppe gehören Tumoren mit einem Anteil an anaplastischen Zellen von 25 Prozent oder weniger, in die zweite solche mit 25–50 Prozent, in die dritte jene mit 50–70 Prozent und in die vierte die mit mehr als 75 Prozent. Diese Einteilung steht jedoch nicht immer mit dem klinischen Verhalten im Einklang.

Die Häufigkeit der Zellteilungen bewegt sich innerhalb weiter Grenzen und parallel damit ist auch die Malignität der Tumoren verschiedenen Grades. Die Malignität der Granulosazellgeschwülste beträgt etwa 20–30 Prozent (34, 208). Das Vorkommen von Rezidiven ist noch häufiger. In dem Material von KOTTMEIER wurden Rezidive in 40,9 und in dem von HAINES und JACKSON in 53 Prozent der Fälle beobachtet. Aus diesem Grunde spricht NOVAK hier von Granulosazellkrebsen. Im Kindesalter ist allerdings die Bösartigkeit eine geringgradigere.

Diagnostische Schwierigkeiten können sich ergeben, wenn der klinisch benigne Tumor histologisch als bösartig erscheint oder umgekehrt: der histologisch den Eindruck einer gutartigen Veränderung machende Granulosazelltumor sich klinisch als malign erwies (90), d. h. es kann vorkommen, dass die Parallele zwischen histologischem und klinischem Bilde fehlt (60).

Bei bestehender Malignität sind die bevorzugtesten Stellen zur Metastasenbildung nach DIDDLE das Peritoneum, der Darmtrakt, die übrigen Teile der Genitalien, das Ligamentum latum und die Operationsnarbe. Selten sieht man Metastasen ausserhalb der Bauchhöhle, so in der Pleura, in den Lungen oder in den Knochen.

Interessant ist, dass gerade bei den Granulosazellgeschwülsten die Rezidive im Verhältnis zu allen anderen menschlichen Tumoren am spätesten in Erscheinung treten. J. SEEGAR und TELINDE sahen Rezidive 20 und SCIPIADES 11 Jahre nach der Erstoperation. Nach ISRAEL und MUTCH bedeutet beiderseitiges Auftreten eine fatale Prognose, da bei diesen Kranken die Letalität – im Gegensatz zu der bei unilateralen Fällen beobachteten von 25 Prozent – 90 Prozent beträgt. Auftreten von Ascites ist stets ein schlechtes prognostisches Zeichen (49).

DIAGNOSE

Die Diagnostizierung der Granulosazellgeschwülste pflegt 1. auf Grund der Form der Zellen und Kerne, ihrer Färbbarkeit bzw. ihres Verhältnisses zueinander, 2. auf Grund der Anordnung der Zellen und 3. auf Grund ihrer Hormonproduktion zu erfolgen. Letztere Eigenschaft ist jedoch kein unerlässliches Fordernis, sind doch – wie wir es auch in unserem eigenen Material sahen – auch typische Granulosazell-tumoren ohne endokrine Aktivität bekannt.

Differentialdiagnostisch kann die Trennung der Granulosazelltumoren von den ihnen ähnlichen Krebsen Schwierigkeiten bereiten. Hier denken wir in erster Linie an das Adenokarzinom der Ovarien, dessen Acini den folliculoiden Gebilden ähnlich sehen können, aber gewöhnlich nicht so regelmässig gebildet sind und nur bei oberflächlicher Betrachtung Zweifel aufkommen lassen. Gründlichere Untersuchung schafft bald Klarheit in dieser Frage.

THERAPIE

Therapeutisch ist im jugendlichen Alter der möglichst konservative Eingriff (einseitige Entfernung der Adnexe) das Mittel der Wahl. DUBRAUSZKY empfiehlt in Fällen, in welchen die Symptome erst seit kürzerer Zeit bestehen, die Ovarialgrenzen nicht unberührt sind und die anaplastischen Zellen mehr als 50 Prozent ausmachen, die radikale Operation mit anschliessender Strahlenbehandlung. Nach KOTTMEYER ist bei Rezidiven wiederholte Röntgentherapie und manchmal Relaparatomie auch dann noch hilfreich, wenn beide Ovarien entfernt wurden, da die Rezidive häufig umschrieben sind.

Thekazellgeschwülste

Thekazelltumoren – als eine besondere Geschwulstart – wurden 1932 von LÖFFLER und PRIESEL unter dem Namen „Fibroma thecacellulare xanthomatodes“ und vor ihnen von ROKITANSKY als „Corpus luteum-Fibrom“ bzw. von BÖSHAGEN als hypertrophisches „Corpus fibrosum“ beschrieben. Vor LÖFFLER und PRIESEL wurden diese Veränderungen – wie wir auch in unserem eigenen Material sehen – vereinzelt als Granulosazelltumoren diagnostiziert.

VORKOMMEN

Die Thekazellgeschwülste sind weitaus seltener als die Granulosazelltumoren, doch kommen unter ihnen die sogenannten reinen Formen, in denen granulosazellige Partien nicht sichtbar sind, häufiger vor. Im Schrifttum sind rund ein Viertel soviel Thekome bekannt als Granulosazelltumoren. In 18 unserer eigenen 66 feminisierenden Mesenchymome war der Tumor vorwiegend aus Thekazellen aufgebaut. Diese Verteilung entspricht den Angaben in der Literatur.

HISTOGENESE

Die Entstehung der Thekazelltumoren ist auch heute noch umstritten. Als Möglichkeiten kommen in Frage: Entstehung aus den Stroma- oder Thekazellen sowie Luteinisierung von Granulosazelltumoren. WOLL, HERTIG und SMITH sowie STERNBERG und GASKILL und auch wir selbst haben bei Thekom-Kranken im Ovarium der anderen, nichterkrankten Seite hochgradige Stromahyperplasie feststellen können. Nach MCKAY, HERTIG und HICKEY gehen die Thekazelltumoren aus einer kortikalstromalen Hyperplasie der Ovarien hervor, welche Annahme sie durch die von ihnen beobachteten Übergangszustände zwischen kortikaler Stromahyperplasie und Thekome bewiesen glauben. Unseres heutigen Wissens besteht jedoch kaum ein Zweifel darüber, dass auch die Thekome dem Mesenchym der Ovarien entstammen (auch das

Stroma ist ja ein Abkömmling des Mesenchyms). Nach anderer (34, 208) und auch nach unserer eigenen Meinung sind die Thekome und die Granulosazellgeschwülste wegen ihrer gemeinsamen Abstammung aus dem Mesenchym in eine Gruppe zu ordnen.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Die Thekome sind vorwiegend einseitige Geschwülste, beiderseitiges Vorkommen ist selten. Ihre Grösse ist – ähnlich wie die der Granulosazelltumoren – ziemlich variabel: während sie vereinzelt nur mikroskopische Ausmasse erreichen, haben die meisten Faust- oder Neugeborenenkopfgrosse und – besonders die zystischen Formen – können sogar die Grösse eines Menschenkopfes überschreiten.

Die Oberfläche ist gewöhnlich glatt, manchmal gelappt. Adhäsionen mit der Umgebung sind selten und Verwachsungen mit den benachbarten Organen kommen nur ausnahmsweise vor. Die Bindegewebskapsel verleiht der Oberfläche grauweisse Farbe.

Die Substanz ist gewöhnlich – ähnlich wie die der harten Fibrome – sehr kompakt, kann aber durch zystische Anteile auch weich, und im Falle grösserer zystischer Räume sogar fluktuierend sein. Die Schnittfläche ist graugelb, kanariengelb oder orangefarben und kann von grauweissen Bindegewebssepten kreuz und quer durchwachsen sein.

Histologisch bestehen die Thekome aus gequollenen länglichen Zellen mit stumpfen Polen, die in manchen Fällen an Bindegewebs- und in anderen an epitheloide Zellen erinnern. Letzteres ist besonders bei Luteinisationen der Fall. Das Zytoplasma färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin blassrosa und ist wegen der herausgelösten Lipoiden vakuolisiert, da es reich an doppelt lichtbrechenden Lipoiden ist. Fettfärbung beweist, dass die Tumoren nicht nur intra-, sondern auch extrazelluläre Lipoiden enthalten, welche auch die auffallend gelbe Farbe der Schnittfläche verursachen – eine diagnostisch wertvolle Erscheinung –, da der Nachweis der Lipoiden das *sine qua non* der Diagnostik der Thekome bedeutet. Bereits LÖFFLER und PRIESEL stellten fest, dass die Thekazellgeschwülste sich von den Fibromen der Ovarien durch ihren hohen Lipoidgehalt unterscheiden, da die Fibrome in der Regel Lipoiden nicht enthalten. Die Kerne der Geschwulstzellen nehmen gewöhnlich in der Mitte der Zelle als elongierte, ovale, oder an den Enden abgerundete, meistens chromatinarme Stäbchen Platz. Es gibt aber auch grössere polygonale Kerne und Zellkörper, die schwer oder gar nicht von den Granulosazellen unterscheidbar sind. Die Tumorzellen zeigen eine diffuse bzw. reihen- oder septenförmige Anordnung. Der Verlauf der letzteren kann gerade, unregelmässig, nicht selten aber auch spiralenförmig sein. Silberimprägnation lässt erkennen, dass die Bindegewebsfasern jede einzelne Zelle umspinnen, – im Gegensatz zu den Granulosazellen, wo sie nur die einzelnen Gruppen umgeben.

Neben den Thekazellen werden in den Tumoren auch Bindegewebssepten sichtbar, deren Elemente sich häufig mit den fetthaltigen Zellen verflechten bzw. an anderen Stellen parallel mit ihnen verlaufen oder in Gestalt konzentrischer Ringe angeordnet erscheinen. Seitens des Bindegewebes sind hyaline Entartung oder Kalkablagerung keine Seltenheit. Im mikroskopischen Bilde dominiert nicht selten das Bindegewebe.

Hier wäre noch zu erwähnen, dass die Thekome relativ häufiger in der sogenannten reinen Form vorkommen, während in den Granulosazelltumoren das gemeinsame Vorkommen der beiden Zelltypen die häufigere Erscheinungsform ist.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Thekome haben wir es mit gutartigen Veränderungen zu tun. Zellteilungen sind in diesen Geschwülsten kaum und unregelmässige Mitosen nur ausnahmsweise zu beobachten. Vereinzelt sind allerdings auch maligne Fälle mitgeteilt worden (17, 78, 220, 273 usw.), insgesamt aber kaum mehr als 20.

DIAGNOSE

Bei der Diagnose der Thekome können die Gestalt, die Anordnung und die Färbung der Zellen, sowie die Hormonerzeugung wertvolle Hinweise liefern. Wesentlich ist die Durchführung der Fettfärbung sowie der Nachweis der doppelt lichtbrechenden Lipide.

Differentialdiagnostisch können Fibrome, Fibrosarkome und Granulosazellgeschwülste Schwierigkeiten bereiten.

Die Zellen der Fibrome sehen den Parenchymzellen der Thekome weitgehend ähnlich, und erschwert wird die Frage noch durch den Umstand, dass auch diese zuweilen Lipide enthalten. Die Fibromzellen sind in der Regel an den Enden schärfer zugespitzt und ihr Zystoplasma färbt sich etwas dunkler. Auch die Kerne der Zellen enden spitzer und färben sich infolge ihres grösseren Chromatingehaltes intensiver. Dennoch ist eine scharfe Trennung von Ovarialthekomen und -fibromen oft fast unmöglich.

Das Fibrosarkom der Ovarien ist ein äusserst seltener Tumor. Es enthält keine doppelt lichtbrechenden Lipide und entfaltet auch keine endokrine Wirkung. Seine Zellen sind – im Gegensatz zu den meisten gutartigen Thekomen – anaplastisch und zahlreiche von ihnen in Teilung begriffen.

Die Thekazellen erinnern nicht selten stark an die Granulosazellen. Erschwert wird die Unterscheidung – ausser durch die Hormonerzeugung und den Lipoidgehalt, welche beiden Zellen gemein sind, – noch dadurch, dass sie häufig in ein und demselben Tumor nebeneinander vorhanden sind. Auch dies beweist die nahe Verwandtschaft der beiden Zellarten und rechtfertigt die gemeinsame Erörterung ihrer Geschwülste. Unter solchen Umständen verliert dann auch die Frage der Unterscheidung dieser beiden Zelltypen an Bedeutung. Ist dennoch unbedingt eine strenge Sonderung von Theka- und Granulosazellen erwünscht, so kann die Silberimprägnation zu Hilferufen werden, die – wie schon erwähnt, – zeigt, dass die Bindegewebsfasern nur im Falle der Thekazellgeschwülste jede einzelne Zelle umgeben, im Falle der Granulosazelltumoren aber nur ganze Zellverbände. Schliesslich ist auch der Gedanke an die Möglichkeit einer Umwandlung der Thekazellen in Granulosazellen nicht von der Hand zu weisen. Besteht eine solche Möglichkeit tatsächlich, so dürfte es sich bei den strittigen Zellen wohl um Übergangsformen handeln.

Da die Granulosa- und Thekazellwucherungen nicht nur betreffs ihrer Histogenese, sondern auch angesichts ihrer Hormonproduktion, ihrer lokalen, mechanisch bedingten und endokrinen Symptome einander nahestehen, scheint uns ihrer gemeinsamen Besprechung im weiteren nichts im Wege zu stehen. Abweichungen bestehen lediglich in histomorphologischer Hinsicht und betreffs ihres durchschnittlichen Vorkommens in verschiedenen Altersstufen. Das histologische Bild aber beweist die Verwandtschaft dieser Tumoren oft gerade durch die Vermischung ihrer Zelltypen.

THERAPIE

In Anbetracht dessen, dass es sich in der Mehrzahl der Thekazelltumoren um benigne Veränderungen handelt, kommt als Behandlungsweise die einfache Exstirpation in Frage. Im geschlechtsreifen Alter ist die Erhaltung der übrigen Genitalorgane anzustreben. Bestehen klinische Anzeichen einer Malignität, so ist die radikale Operation angezeigt. Falls nur die histologische Untersuchung die Bösartigkeit aufdecken sollte, so ist nach konservativem Eingriff eventuell die erneute, nunmehr radikale Operation zu erwägen. Bei bestehender Malignität ist natürlich auch die Röntgenbestrahlung am Platze.

DAS VORKOMMEN DER FEMINISIERENDEN MESENCHYMOE IN DEN VERSCHIEDENEN ALTERSKLASSEN

Die feminisierenden Mesenchymome kommen in jeder Altersklasse vor: sie sind vom Kindesalter (vereinzelt sogar auch bei Säuglingen) bis ins Greisenalter anzutreffen. Die Thekazellen pflegen etwas später, im Klimax oder in der Menopause aufzutreten (nach DOCKERTY, 1940, erscheinen mehr als 80 Prozent in der Menopause), doch sind dem Auftreten in den verschiedenen Altersklassen in Richtung der Granulosazelltumoren keine scharfen Grenzen gesetzt: auch Thekome sind im Kindesalter beobachtet worden (34, 221, 250). Die jüngste Patientin mit feminisierendem Mesenchymom, einem Granulosazelltumor, wurde von ZEMKE und HERREL im Alter von 14 Wochen behandelt. Nach den Angaben mehrerer Autoren (48, 52, 140, 141, 221) erscheinen 5–10 Prozent der Mesenchymome vor der Geschlechtsreife, die überwiegende Mehrheit jedoch tritt im geschlechtsreifen Alter oder später in Erscheinung. Nach einigen Autoren (140, 196) wurden sie häufiger zwischen Pubertas und Klimax, nach anderen (52, 101) aber in der Menopause beobachtet. Von den bisher veröffentlichten Fällen von Granulosazelltumoren war die älteste Kranke 85 Jahre (81) und von den Thekom-Kranken (216) 92 Jahre alt.

ALLGEMEINSYMPTOME

Die lokalen abdominalen Symptome der feminisierenden Mesenchymome stimmen im grossen und ganzen mit denen der übrigen Eierstockgeschwülste überein. Die häufigsten Beschwerden sind die Schmerzen, welche der mehr oder minder schnell wachsende Tumor durch seinen Druck auf die umgebenden Gewebe bzw. Organe verursacht. Oft vermag das die nutritiven Gefässe führende Stroma nicht mit dem schnellen Wachstum Schritt zu halten, als Folge davon kommt es zu Nekrosen, die mit Schmerzen, Fieber, Leukozytose und gesteigerter Blutsenkung einhergehen können. Die umfangreicheren Tumoren bzw. ihre Metastasen können Ascites, Kachexie und baldigen Tod hervorrufen.

Bei mässig grossen, beweglichen Tumoren kommt es nicht selten zu Stieldrehungen (214, 218, 249 usw.), welche Komplikation besonders bei den Ovarialgeschwülsten des Kindesalters häufig ist. Die Ursache hierfür dürfte darin zu suchen sein, dass die Kinder infolge ihrer lebhafteren Beweglichkeit Traumen häufiger ausgesetzt sind (129). Im Falle von Torsionen kommt es bei dünnwandigen Venen infolge des geringeren Widerstandes und des in ihnen herrschenden geringeren Blutdruckes schneller zur Okklusion als bei den dickwandigeren Arterien mit ihrer höheren Tension. Das Blut kann in den Tumor wohl hinein-, aber nicht wieder abfliessen. Die Folge davon kann

Stauungsblutreichum, Stase oder gar blutige Infarceration sein. Die Blutung verursacht zuweilen so weitgehende Gewebszerstörungen, dass die genauere histologische Struktur des Tumors selbst mikroskopisch nicht zu ermitteln ist. Die Stieldrehung verursacht klinisch akute abdominale Symptome. Den akut auftretenden Unterleibschmerzen gesellen sich nicht selten Brechreiz, Erbrechen und Temperaturerhöhung hinzu.

Vereinzelt kann es auch zu spontanen oder traumatisch bedingten Rupturen der feminisierenden Mesenchymome kommen (24, 76, 84 usw.) und zwar in erster Linie bei den schneller wachsenden, nekrotisierenden und gleichzeitig bösartigeren Formen. Folgeerscheinung davon sind abdominale Streuungen oder Blutung in die freie Bauchhöhle.

ENDOKRINE SYMPTOME

Weitaus charakteristischer sind die Fernwirkungen, die sich in Verbindung mit der Hormonproduktion der feminisierenden Mesenchymome ergeben und besonders auffallend vor der Geschlechtsreife und in der Menopause auftreten. Die Hormonproduktion ist unabhängig von der Grösse der Geschwulst. Nicht selten verursachen auch nichtpalpable Veränderungen endokrine Symptome. Unseres heutigen Wissens wird in den feminisierenden Mesenchymomen das Follikelhormon hauptsächlich von den Thekazellen erzeugt. Zuerst vermutete man an Hand der Arbeit von ALLEN und DOISY (1924) die Quellen der Oestrogene in den Granulosazellen. 1926 kam ASCHHEIM zu dem Schluss, dass das Follikelhormon von den Thekazellen produziert wird, welche Annahme später auf Grund histochemischer und klinischer Beobachtungen an normalen Ovarien bekräftigt wurde (40, 179, 287). NOVÁK vertrat die Ansicht, dass sowohl Theka-, als auch Granulosazellen Oestrogene zu produzieren vermögen. FALCK folgte auf Grund seiner Rattenversuche, dass die Oestrogene höchstwahrscheinlich von den Theka interna- und den interstitiellen Zellen gebildet werden, diese Zellen aber funktionell von den Granulosa-Corpus luteum-Zellen abhängig sind.

MCKAY, ROBINSON und HERTIG betrachten die histochemisch nachweisbaren Phospholipoide als Indikatoren des hormonalen Produktionsvermögens. Steroide Stoffe fanden sie in den Theca-interna-Zellen von in Entwicklung begriffenen Follikeln, in den Granulosa lutein- und den Theca lutein-Zellen des Corpus luteum, in den Thekazellen der Thekome und den thekaartigen Zellen der Granulosazelltumoren (180). ZONDEK und ASCHHEIM wiesen nach, dass Implantation von Granulosazellen bei kastrierten Tieren keinen Oestrus auslöst, während es BELL gelang, durch Transplantation von ihrer Follikel beraubter – nur Thekazellen enthaltender – Ovarienrindensubstanz bei ebenfalls kastrierten Tieren einen normalen Oestrus-Zyklus zu entwickeln. Robert MEYER sowie auch KLAFTEN vermochten durch Granulosazelltumoren bzw. Extrakte derselben in der Scheide kastrierter Mäuse ein dem Oestrus entsprechendes Bild hervorzurufen. GEIST wies in 0,75 g des Thekazelltumors einer 21-jährigen Kranken 1 Mäuseeinheit Oestrogen und PALMER in dem getrockneten Granulosazelltumor einer 19-jährigen Patientin 11,7 mg/kg Oestron nach. CRELIN und WOLSTENHOLME implantierten kastrierten Mäusen Granulosazelltumoren. Die Transplantate gingen an, es wurden oestrusartige Vaginalausstriche erhalten und Gewichtszunahme des Uterus registriert.

Der indirekte Nachweis einer Hormonproduktion bei feminisierenden Mesenchymomen gelang zuerst SCHUSCHANIA (1931), der aus dem Urin und Stuhl einer 67-jährigen Kranken mit Granulosazelltumor vor dem Eingriff grössere Mengen Sexualhormone nachwies, die nach der Operation geringer wurden, um später ganz zu

verschwinden. Seither haben zahlreiche Autoren (10, 162, 169, 267 usw.) den gesteigerten Follikelhormongehalt im Urin von Kranken mit feminisierenden Mesenchymomen nachweisen können.

Interessanterweise gelang einigen Autoren (150, 213, 242) auch der Nachweis einer gesteigerten Ausscheidung von gonadotropem Hormon in Verbindung mit feminisierenden Mesenchymomen.

Die feminisierenden Mesenchymome stellen nicht nur hinsichtlich ihres Wachstums, sondern auch funktionell autonome Gebilde dar, sind also unabhängig von dem endokrinen Gleichgewicht des Organismus bzw. der Hypophyse. Ihre Wirkung in Richtung der Hypophyse ist eher negativer Natur, indem sie die Erzeugung des gonadotropen Hormons – und somit auch die Funktion des Eierstockes der anderen, eventuell intakten Seite – hemmend beeinflussen.

Im Kindesalter können die feminisierenden Mesenchymome – ebenso wie bei Erwachsenen – in gesteigertem Masse oestrogene Hormone erzeugen, was vor der Geschlechtsreife zur frühen Feminisation: zur Pubertas praecox, führt. Nachdem in den Ovarien kein Follikelsprung und so auch keine Befruchtung stattfindet, sprechen wir hier von einer Pseudopubertas praecox. Nach PASCHKIS, RAKOFF und CANTAROW sind 10 Prozent der bei Mädchen beobachteten Pubertas praecox-Fälle durch feminisierende Ovarialtumoren bedingt.

Die Symptome treten nicht selten in einer charakteristischen Reihenfolge zutage. Zuerst setzt Entwicklung der Brüste ein, dann beginnen die Scham- und Achselhaare zu wachsen und der mensesartigen Blutung kann ein Ausfluss vorangehen; die Genitalien entwickeln sich, das Becken wird breiter und am Schamhügel und den grossen Schamlippen findet gesteigerter subkutaner Fettansatz statt. Die kleinen Labien werden grösser, das Scheidenepithel höher und die Ausstriche weisen auf das Vorhandensein von Oestrogenen hin. Parallel mit diesen Symptomen werden die Formen rundlich und der Körper immer mehr dem der erwachsenen Frau ähnlich.

Alle diese gesteigerten – vorwiegend auf die Genitalien beschränkten – Entwicklungserscheinungen sind den im Organismus in hoher Menge anwesenden Oestrogenen zuzuschreiben. Die Gebärmutter wächst, ihre Muskelwand wird dicker und der des Pubertätsalters ähnlich. Das Endometrium befindet sich ständig im hyperplastischen Proliferationsstadium. Da eine Ovulation nicht stattfindet, kommt es auch nicht zur Sekretionsphase. Auch das Epithel der Tuben ist hoch, seine schmalen Zellen deuten gesteigertes Wachstum (Oestrogenstimulation) an. Die meisten feminisierenden Mesenchymome des Kindesalters sind gutartige Veränderungen.

Da das Längenwachstum des Körpers unter anderem auch dem Einflusse von Sexualhormonen untersteht, setzt in solchen Fällen auch das Längenwachstum der Knochen früher ein. Bei der röntgenologischen Untersuchung erweist sich das Knochenalter des Kindes stets höher als sein wirkliches Lebensalter. Infolgedessen übertreffen solche Kinder an Höhe zunächst ihre Altersgenossen, bleiben aber später, falls der Tumor nicht entfernt wird, da die Epiphysenfugen sich früher schliessen, von kleinerem Wuchs als diese. Entfernung des Tumors hat weitgehende Regression der Symptome zur Folge und die normale Pubertät tritt zur üblichen Zeit ein.

Zu bemerken ist jedoch, dass es auch andere Formen der in Richtung des eigenen geschlechtlichen Typs sich entwickelnden, sog. isosexuellen Pubertas praecox gibt, die von diagnostischen Gesichtspunkten erwähnt werden müssen, da sie ähnliche Symptome verursachen wie die feminisierenden Mesenchymome.

Die Einteilung der isosexuellen Frühreife nach Ursprung und Wesen ist bei Mädchen folgende (128):

a) *Echte pubertas praecox*

1. Idiopathische, essentielle oder konstitutionelle
2. Tumoren, Entzündung oder Entwicklungsanomalien des Zentralnervensystems
3. Albrightische Krankheit

b) *Pseudopubertas praecox*

1. Ovarialgeschwülste (feminisierende Mesenchymome, Chorionepitheliom)
2. Nebennierentumoren
3. Oestrogenhaltige Medikamente

Was den Typus anbetrifft, begegnen wir noch am relativ häufigsten der konstitutionellen Form: (in etwa 80–90%). Nirgends im Organismus finden sich Veränderungen, welche die frühzeitige Geschlechtsreife erklären könnten. Doch kann es vorkommen, dass sich im Hintergrund ein Tumor des Zentralnervensystems befindet, der zunächst wegen seiner Kleinheit neurologische Abweichungen noch nicht verursacht, weshalb anfangs, solange die Symptome des Tumors nicht manifest werden, an eine konstitutionelle Pubertas praecox gedacht wird. Es sollte daher jedes Kind mit konstitutioneller Frühreife von Zeit zu Zeit einer Kontrolluntersuchung unterzogen werden, damit ein eventuell vorhandener Gehirntumor sobald wie möglich entdeckt werden könne.

Die Pubertas praecox hervorrufenden Gehirngeschwülste pflegen vorwiegend in der dritten Gehirnkammer und in der hinteren Hypothalamusgegend lokalisiert zu sein.

Ausser tumorösen Veränderungen können auch den Hypothalamus betreffende entzündliche Prozesse oder möglicherweise Entwicklungsanomalien des Zentralnervensystems Pubertas praecox auslösen. Die entzündliche Veränderung kann tuberkulösen Ursprungs sein (168, 229), aber auch eine im Anschluss an Masern aufgetretene Encephalitis ist als Pubertas praecox auslösendes Moment beschrieben worden (79). In anderen Fällen war das Krankheitsbild mit Hydrocephalus vergesellschaftet (137).

Der echten Pubertas praecox wird auch die polyostotische fibröse Dysplasie unbekannter Ätiologie, die Albrightische Krankheit, zugezählt. Die Ursache der Pubertas praecox in diesem Syndrom ist unbekannt. Die Symptome des Krankheitsbildes sind: 1. bei vollkommen normalem Calcium- und Phosphorstoffwechsel mit Demineralisation und fibröser Bindegewebsproliferation einhergehende unilaterale Knochenveränderungen, 2. milchkaffeefarbene Hautflecke, gewöhnlich an der betroffenen Körperseite, 3. geschlechtliche und körperliche Frühreife.

Wird bei der Pubertas praecox anlässlich der rektalen Untersuchung oder bei der einfachen abdominalen Palpation eine Geschwulst fühlbar, so besteht wenig Zweifel darüber, dass dies die Ursache des Krankheitsprozesses ist. Die histologische Untersuchung des entfernten Tumors wird dann entscheiden, ob von einem feminisierenden Mesenchymom, von einem Chorionepitheliom oder von einer Kombination des letzteren mit einer anderen Geschwulstform (Teratom, Disgerminom) die Rede ist. Zu erwähnen ist noch, dass im Falle eines Chorionepithelioms infolge des in grossen Mengen zur Ausscheidung gelangenden gonadotropen Hormons der Urin selbst oft in hoher Verdünnung noch positive Schwangerschaftsproben gibt.

Endlich kann eine Pseudopubertas praecox auch durch die ausnahmsweise seltenen, Oestrogene produzierenden und Feminisation verursachenden Nebennieren-

tumoren, sowie durch lange Zeit hindurch eingenommene oestrogenhaltige Medikamente ausgelöst werden.

Von differentialdiagnostischen Gesichtspunkten ist zu erwähnen, dass im Kindesalter Vaginalblutungen durch in die Scheide eingeführte Fremdkörper oder andere Geschwülste (in erster Linie Sarcoma botryoides) verursacht sein können, doch fehlen hier dann die übrigen Symptome der Pubertas praecox.

Im geschlechtsreifen Alter treten die Symptome der feminisierenden Mesenchymome nicht so augenfällig in Erscheinung und bleiben auf die Genitalorgane beschränkt. Die häufigsten klinischen Zeichen sind Blutungsanomalien. Die Blutungen treten in unregelmässigen Intervallen auf und sind wegen der langsamen Abstossung des hyperplastischen Endometriums verzögert. Nur selten kommt es vor, dass die regelmässige periodische Blutung bestehen bleibt. In seltenen Fällen lösen die feminisierenden Mesenchymome auch eine Amenorrhoe aus (63, 71, 76, 107, 114, 161); diese sogenannte hyperhormonale Amenorrhoe kann manchmal Jahre hindurch anhalten. Die Oestrogene der Geschwülste hemmen die Produktion der gonadotropen Hormone der Hypophyse, daher fehlt in der Regel der Follikelsprung und im Endometrium die Sekretionsphase. Die Kranken sind z. Z. des Bestehens der Geschwulst meistens unfruchtbar. Ausnahmsweise ist aber – wie aus einigen Mitteilungen hervorgeht (34, 50, 98, 102, 267) – auch eine Schwangerschaft möglich.

Eine unserer Kranken (T. S., J. Nr. 356/60, Szgd.), bei der die erste Menstruation im Alter von 12 Jahren erschien, litt seit ihrem 17. Lebensjahre an polyhormonaler Amenorrhoe. Die histologische Untersuchung des Abrasionsmaterials ergab Hyperplasia glandularis cystica endometrii. Im Alter von 21 Jahren erfolgte nach vorangegangener Hormonbehandlung, ohne dass der Menstruationszyklus wiederkehrt wäre, Schwangerschaft und Geburt eines Kindes. Nach dem Partus bestanden unregelmässige Blutungen. Ohne weitere Hormontherapie kam es zur zweiten Schwangerschaft und (2 Jahre nach der ersten Geburt) gebar sie auch das zweite Kind. Die unregelmässigen Blutungen bestanden weiter. Das nussgrosse feminisierende Mesenchymom im rechten Eierstock wurde erst im Alter von 26 Jahren entdeckt und operativ entfernt.

24 Stunden nach der Entfernung solcher Geschwülste kommt es gewöhnlich zu der sogenannten „Abbruch“- oder „Entziehungsblutung“ (withdrawal bleeding). Das gleiche ist auch bei der schnell eintretenden ausgedehnten Nekrose der feminisierenden Mesenchymome zu beobachten. Ursache für die Blutung dürfte die auf das Aufhören der hormonalen Stimulation einsetzende Gefässreaktion und Nekrotisierung sein. Nach der Exstirpation bilden sich die gesteigerten Feminisationssymptome binnen wenigen Wochen zurück, der Menstruationszyklus wird geregelt und wenn für eine Schwangerschaft keine anderen Hindernisse bestanden, kann eine solche eintreten, da einem Follikelsprung im Ovar der anderen Seite nichts im Wege steht. Bei erneutem Auftreten der Symptome ist an Rezidive oder Metastasen zu denken.

Die an den Genitalien zu beobachtenden Veränderungen sind vorwiegend auf das Scheidenepithel, die Gebärmutter und die Tüben lokalisiert.

Das Scheidenepithel ist verdickt und in Ausstrichen werden auf Hyperoestrinisation hindeutende Zellen mit azidophilem Plasma und pyknotischen Kernen sichtbar.

Die Muskelzellen der Gebärmutter hypertrophisieren und die Uteruswand ist verdickt. Ein gewohntes Bild ist die glandulär-zystische Hyperplasie. Im Drüsenepithel sind die sogenannten hellen Zellen, die nach den Ergebnissen unserer vorangegangenen Untersuchungen auf die Wirkung des Follikelhormons vermehrt sind (126), relativ häufig. In der Uteruswand finden sich ziemlich oft Myome, die möglicherweise eben-

falls auf die Wirkung des Follikelhormons der Geschwülste zur Entwicklung kommen. Tierexperimentell gelang es, mit Oestrogenen in der Uteruswand Fibromyome hervorzurufen, die auch histologisch an die menschlichen Myome erinnerten (298). INGRAM und NOVAK fanden bei der Durchsicht der Angaben über 135 feminisierende Tumoren in 45 Prozent Myome. Die Zervikalschleimhaut weist nicht selten Zeichen der Epidermisation auf: es findet eine Umwandlung des Zylinderepithels in mehrschichtiges Plattenepithel statt. Nach INGRAM und NOVAK ist nicht erwiesen, dass die Metaplasie des Plattenepithels eine Antwort auf den Hyperoestrogenismus wäre; unsere eigenen Rattenversuche und die Untersuchungen von PISTOFIDIS sprechen jedoch für diese Annahme.

Auch das Tubenepithel besteht aus hohen, schmalen Zylinderzellen und deutet auf gesteigerte Proliferation hin. Das hohe Epithel kann sich auch mehrschichtig gestalten. Die Tuben einer 92-jährigen Kranken von PATTERSON und McCULLAGH zeigten einen höheren Entwicklungsgrad als die der Frauen in der Geschlechtsreife.

Die Symptome der feminisierenden Mesenchymome werden in der Menopause schon auffallender. Das typischste Symptom ist die Blutung, die selbst nach mehrjähriger Pause – nach DOCKERTY und MACCARTY in 90 Prozent – auftreten kann. Die Blutung kann eine atypische oder seltener auch eine zyklische sein, stellt aber immer eine anovulatorische Blutung dar. Es kann auch zur erneuten Vergrößerung der atrophisierten Brüste kommen, die infolge ihrer entwickelteren Drüsen grösser und elastischer werden. Hin und wieder kann es sogar erneut zum Aufflammen des Libido kommen und die klimakterischen Beschwerden – wenn solche bestanden haben – können verschwinden. Auf die Wirkung des Hyperoestrinismus werden in den Geschlechtsorganen ähnliche Veränderungen sichtbar wie in der Geschlechtsreife. Es kann aber auch vorkommen, dass trotz der bestehenden Hyperplasie des Endometriums eine Blutung nicht eintritt (100).

Zu erwähnen ist ferner das Vorkommen sogenannter stummer Mesenchymome, die strukturell den aktiven feminisierenden Mesenchymomen gleichkommen, aber kein Oestrogen produzieren und so nur infolge ihrer Masse lokale Symptome auslösen, während der Hormoneffekt fehlt (58, 147, 286). Aus diesem Grunde wird die Trennung der Thekazellumoren in aktive und inaktive Typen empfohlen. Nach MCKAY, ROBINSON und HERTIG sind reaktive Steroids substanzen in aktiven Thekomen in grösserer Menge zugegen als in den Granulosazellumoren. Diese Autoren nehmen an, dass die Thekazellen der Thekome ein aktives Sekretionsstadium durchmachen können, welchem die inaktive Phase folgt, ebenso wie die Thekazellen der Graafischen Follikel, die atretisch werden.

Zuweilen wird auch Luteinisation eines kleineren oder grösseren Teiles der feminisierenden Mesenchymome beobachtet (33, 110, 180, 206, 209, 282). Die luteinisierten Anteile erzeugen Progesteron und es kommt vor, dass auf die Wirkung desselben das Endometrium – wie auch am histologischen Bilde des Endometriums ersichtlich – in die Sekretionsphase eintritt (276, 284), die sich eventuell sogar zur dezidualen Umwandlung steigert (89, 114, 282). In solchen mit dezidualer Reaktion einhergehenden Luteom-Fällen fand BARZILAI eine tägliche Pregnandiolausscheidung von 19 mg und TWOMBLY eine solche von 18,5 mg, wogegen im normalen Zyklus maximal 8,1 mg entleert werden.

Interessant ist die Beobachtung von PÁLI, der in Verbindung mit einem luteinisierten Thekom Defeminisation sah, während andere (1, 34, 39, 50, 173, 175, 204, 289) im Zusammenhang mit verschiedenen strukturierten Mesenchymomen (Granulosa-Thekazellgeschwülste, luteinisierte Formen) Hirsutismus bzw. Virilismus beobachteten.

McKINLAY fand in einem solchen Tumor verstreut Leydig'sche Zellen vor, welche Beobachtung aber von anderen Autoren nicht erwähnt wird. Eine Erklärung für diese scheinbar paradoxen endokrinen Reaktionen zu geben – die zwar bei Versuchstieren auch schon früher beobachtet wurden – wurde erst in den letzten Jahren möglich. IVERSON konnte schon 1947 in Meerschweinchenversuchen den Beweis erbringen, dass das Progesteron – in Injektionsform verabreicht – eine Androgenwirkung entfaltet. Später stellte sich heraus, dass Progesteron bzw. Hydroxyprogesteron Präkursoren androgenwirksamer Substanzen darstellen (125, 265). Diese Tumoren produzieren nun offenbar Progesteron, was durch die gesteigerte Pregnan-diolausscheidung und die deziduale Umwandlung des Endometriums erwiesen ist. Unter gewissen Umständen scheinen auf die Einwirkung von Enzymen aus dem Progesteron auch im weiblichen Organismus androgenwirksame Stoffe zu entstehen, was auch nicht überrascht, wenn man die Ähnlichkeit der chemischen Struktur dieser beiden Hormone in Betracht zieht. WILKINS und Mitarbeiter sahen bei den weiblichen Kindern von Frauen, die aus Abortivgründen mit Progestinen behandelt wurden, in mehreren Fällen Zeichen einer Vermännlichung auftreten. Dies deutet auf eine Umwandlung des einverleibten Hormons entweder im Körper der Mutter oder in dem der Frucht in eine androgenartige Substanz hin. Die gleichen Autoren sahen auch bei den Töchtern zweier Frauen ohne Hormontherapie Virilisationssymptome. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass auch das progestative Agens des Corpus luteum graviditatis oder der Plazenta in eine androgenwirksame Substanz umgewandelt werden kann.

EIGENES MATERIAL

Im Laufe der letzten 25 Jahre (vom 1. Jan. 1934 bis zum 31. Dez. 1958) wurden an der Frauenklinik der Berliner Charité insgesamt 55 Kranke mit feminisierenden Mesenchymomen operiert, davon mehrere wegen Rezidiven auch zu wiederholten Malen. Vier von diesen 55 Fällen waren Rezidive, deren primäre Tumoren noch vor der Aufstellung unserer Statistik (in den Jahren vor 1934) oder in anderen Instituten operiert worden waren. Während der gleichen 25 Jahre befanden sich unter dem Operationsmaterial der Klinik 2658 primäre, echte Eierstockgeschwülste, somit geben die feminisierenden Mesenchymome (die 4 rezidierten Fälle abgezogen) 1,92 Prozent der gesamten primären Ovarialtumoren.

Was die Verteilung der Geschwülste auf den beiden Körperseiten betrifft, bestehen keine wesentlichen Abweichungen. In 5 Fällen war im Protokoll die befallene Seite nicht vermerkt und von den übrigen 46 Tumoren lagen 23 (50,0%) an der linken und 19 (41,30%) an der rechten Seite; in 4 (8,70%) Fällen handelte es sich um bilaterale feminisierende Mesenchymome.

Die Grösse der Tumoren war in unserem Material eine sehr verschiedene. Es kamen von mikroskopisch kleinen Veränderungen bis zu solchen von mehr als Menschenkopfgrosse alle Übergänge vor. Die kleinsten waren die in normal grossen Ovarien liegenden mikroskopischen Tumoren von wenigen mm Durchmesser, am häufigsten kamen gänseei- bis faustgrosse Geschwülste zur Beobachtung. Von den zwei umfangreichsten – je zweimenschenkopfgrossen – Tumoren wog der eine 6 kg.

In 2 Fällen bestand Stieldrehung, die blutige Infarkte bzw. Nekrosen nach sich zog. Die eine Geschwulst barst und es trat Blutung in die freie Bauchhöhle auf.

Elf unserer feminisierenden Mesenchymomfälle (21,5%) gingen mit Uterusmyomen und 21 (41,18%) mit Hypertrophie der Gebärmutterwand einher.

Die meisten Tumoren (23=45,1%) kamen im Alter von 51–60 Jahren zur Beobachtung und die nächstgrösste Häufigkeit fiel in das vorangehende (41–50 Jahre) bzw. das darauffolgende Dezennium (61–70 Jahre). Die jüngste Patientin war 25 und die älteste 81 Jahre alt.

Als häufigste Beschwerden wurden die verschiedenen Blutungsanomalien (28 Fälle = 54,90%) verzeichnet, die oft mit anderen Beschwerden vergesellschaftet auftraten. Die Hauptbeschwerde war nur in 13 Fällen irgendeine Blutungsanomalie, unregelmässige oder verzögerte Blutung, die unabhängig vom Lebensalter auftrat. In der Geschlechtsreife scheinen sich die Frauen an Gebärmutterblutungen mehr zu gewöhnen und ihnen gegenüber ziemlich indolent zu sein. Der Arzt wird in derartigen Fällen nur selten aufgesucht und zwar meistens erst, wenn die Blutung schon erstere Ausmasse annimmt, sehr lange persistiert, oder der Tumor wegen seiner Grösse bereits auch Schmerzen verursacht. Daher sind im geschlechtsreifen Alter die häufigsten Hauptbeschwerden die Schmerzen, oder aber der Arzt wird wegen der Amenorrhoe aufgesucht.

Frau T. M., 32-jährig (J. Nr. 1553/56, Bln.) hatte einmal geboren, nie abortiert. Vorangegangene Krankheiten bzw. Operationen: Appendektomie, Entfernung eines Zervix-Polypen. Erste Menstruation im Alter von 15 Jahren, später 28-tägiger Zyklus mit 8–10 Tage anhaltenden Blutungen. Letzte Blutung vor 2 Jahren. Beschwerden: die seit 2 Jahren bestehende Amenorrhoe und zeitweise auftretende beiderseitige Unterleibsschmerzen.

Gynäkologische Untersuchung: Graziler Uterus, durch einen linksseitigen faustgrossen retrouterinen Tumor nach rechts gedrängt.

Operation: Linksseitige Salpingoophorektomie. Die Bauchhöhle enthielt frisches und geronnenes Blut. An der Stelle des linken Eierstockes eine faustgrosse Geschwulst, deren hintere Wand mit der Umgebung verwachsen ist, mit einer Ruptur, durch die schwarzes, teilweise geronnenes Blut sickert. Es ergab sich daher auch der Verdacht einer Ovarialschwangerschaft. Linke Tube mässig verdickt. Die rechtsseitigen Adnexe zeigen keinerlei Abweichung. Postoperativ dreimal Fieber, sonst ungestörte Heilung.

Makroskopisch: Faustgrosser solider, markig-gelber Tumor, dessen kleinerer blutgefüllter zystischer Anteil geborsten ist. Mikroskopisch erwies sich die eingekapselte Geschwulst als diffuser Granulosazelltumor, in dem aber auch follikuloide und trabekuläre Teile und an den Randzonen eine moiréartige Struktur wahrzunehmen sind.

In der Menopause kann die Blutung eine unregelmässige, protrahierte oder menstruationsartige, einige Tage anhaltende zyklische Blutung sein. Ein Beispiel für die letztere war der folgende Fall.

Frau A. B., 61-jährig, die zweimal geboren und einmal abortiert hatte (J. Nr. 1130/53, Bln.). Erste Menses mit 15 Jahren, später 28-täglich 4 Tage anhaltende Blutungen. Letzte Menstruationsblutung im Alter von 48 Jahren. Menopause bis zum 58. Jahr, dann begannen erneut alle 28 Tage auftretende, 2 Tage dauernde Blutungen. Seit 5 Monaten 14-tägige zyklische Blutungen.

Gynäkologische Untersuchung: harter, nicht wesentlich vergrösserter Uterus in Retroflexion und rechts davon eine etwa taubeneigrosse, sehr harte Resistenz. Spiegelbild negativ.

Operation: Exstirpatio uteri totalis per lap. cum adnex bilat. Ungestörte Heilung.

Makroskopisch: Gebärmutter etwas grösser als normalerweise. An den rechtsseitigen Adnexen sind Abweichungen nicht wahrnehmbar. Linke Tube ausgezogen, Eierstock etwa frauenfaustgross. Histologisch: gemischtes (theka- und granulosa-

zelliges) Mesenchymom, stellenweise werden an den Keimstrang erinnernde, säulenmässig angeordnete Zellen sichtbar. Das ziemlich dünne Endometrium und seine zystisch erweiterten Drüsen bestehen aus hohem Zylinderepithel.

Den anderen Typ bezeichnen blutiggefärbter Ausfluss oder unregelmässige schwache Blutungen.

Frau R. M., 77-jährig, (J. Nr. 979/54, Bln.) die 3 Geburten gehabt und nie abortiert hatte. Erste Menstruation mit 17 Jahren, später 28-täglich 4–5 Tage anhaltende Blutungen. Letzte Menses im Alter von 50 Jahren. Im 71. und 72. Jahr wurde wegen schwachen Blutungen dreimal Ausschabung vorgenommen. Die histologische Untersuchung des letzten Schabsels erweckte den Verdacht auf ein malignes Adenom. Einige Monate vor der Klinikaufnahme war wiederum schwache Blutung aufgetreten, in der letzten Woche mit Gerinnselbildung und Kreuzschmerzen.

Gynäkologische Untersuchung: etwas vergrösserter, retrovertierter Uterus. Die Adnexe sind nicht fühlbar.

Operation: Exstirpation uteri totalis per vag. cum adnex. bil. – Fieberfrei, ungestörte Heilung.

Makroskopisch ist die Gebärmutter grösser, als es dem Alter der Kranken entsprechen würde und die Uteruswand verdickt. Das linke Ovar ist brüchig und von gelber Farbe wie die Granulosazelltumoren. Histologisch: linksseitige Thekazellengeschwulst. Von Seiten des Endometriums besteht aktive glandulär-zystische Hyperplasie und ein Polyp.

Zweithäufigste Beschwerde in Verbindung mit den feminisierenden Mesenchymomen, die die Betroffenen zum Aufsuchen des Arztes zwingt, sind die Schmerzen. In unserem Krankengut war dies die Hauptbeschwerde in 24 Fällen (47,06%). Den Schmerzen können sich Druckempfindlichkeit oder Blutungen hinzugesellen. Nicht selten vermag die Kranke den Tumor selbst zu tasten. Die Schmerzen können im Unterleib, oder infolge Druckes auf die Nervenganglien, in die Kreuzbeingegend ausstrahlen.

In 4 unserer 55 Fälle handelte es sich um Rezidive. Bei diesen Kranken war die erste Operation und die ursprüngliche Diagnose in anderen Instituten oder vor der Aufstellung unserer Statistik vorgenommen worden. In dem einen Falle waren der ersten Operation noch 4 weitere gefolgt; die Kranke starb 14 Jahre nach dem ersten Eingriff. Bei 2 Patientinnen traten die Rezidive nach mehr als 5 Jahren (8–11 Jahre) auf.

Infolge der Kriegsgeschehnisse und anderer Umstände sind leider mehrere der histologischen Präparate der Frauenklinik der Charité verloren gegangen, deshalb haben wir, um die mikroskopischen Untersuchungen an einem möglichst grossen Material vornehmen zu können, diese auch auf das über histologische Schnitte verfügende Material des Pathologischen Instituts und der Frauenklinik der Medizinischen Universität Szeged ausgedehnt. So hatten wir Gelegenheit, insgesamt 66 Fälle histologisch persönlich durchzusehen. Im folgenden soll über die hierbei gemachten Erfahrungen berichtet werden.

Das Szegeder Material unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung nicht wesentlich von dem Berliner; die Verteilung nach dem Alter veranschaulicht Tabelle 1.

Tabelle 1

Altersverteilung
(Die auch andromatöse Teile enthaltenden Veränderungen sind in Klammern angegeben)

Alter (Jahre)	0—10	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71—80	81—90	Zusammen
Zahl der Fälle	1 (1)		3 (2)	8 (1)	9 (4)	20 (4)	18 (7)	6 (1)	1 (1)	66 (21)

Zu erwähnen wäre nur, dass hier auch ein dreieinhalbjähriges Mädchen mit Pseudopubertas praecox und ferner ein feminisierendes Mesenchymom vorkam, welches eine 12 Jahre anhaltende Amenorrhoe verursachte.

In dem vereinigten Material kamen die verschiedenen Mesenchymome oft auch kombiniert vor. Am häufigsten war die diffuse Granulosazellstruktur (35 Fälle), daneben konnten aber meist auch anders aufgebaute Teile beobachtet werden. Thekazellige Anteile sahen wir in 30 Fällen; in 18 davon dominierten die Thekazellen. Die als am typischsten anzusprechende follikuloide Struktur war schon weniger häufig anzutreffen (in der Häufigkeitsreihenfolge stehen diese an 4. Stelle). Die Häufigkeit der einzelnen Typen zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2

Vorkommen nach Typen

Diffus granulosazellige	35
Thekazellige	30
Androblastomatöse	21
Follikuloide	17
Zylindromatöse	11
Trabekuläre	9
Moiréartige	9
Pseudoadenomatöse	7
Luteinisierte	3

Die Wirkung der feminisierenden Mesenchymome auf die Gebärmutter- und Eileiterschleimhaut

Heutzutage ist allgemein bekannt, dass die feminisierenden Tumoren ausser auf das Scheidenepithel in erster Linie auf das Endometrium einwirken und meistens nicht nur dessen Verdickung, sondern auch Vermehrung der Drüsen und sogar auch zystische Dilatation verursachen. Da diese Geschwülste nicht selten Blutungsanomalien hervorrufen, welche eine Cürettage nötig machen, scheint es natürlich, dass dies der erste exakte Anhaltspunkt ist, der den Verdacht auf einen hormonproduzierenden Tumor erweckt. Daher wird den histologischen Veränderungen des Endometriums und der ähnlicherweise hormonempfindlichen Eileiterschleimhaut gesteigerte Bedeutung beige-

messen. Dies lässt die eingehende Beschäftigung mit dieser Frage angebracht erscheinen.

Die Hyperplasie des Endometriums ist seit über 100 Jahren bekannt (235), doch glaubte man sie zunächst als entzündlich bedingt (212, 241), BRENNER war der erste, der die „chronische hyperplasierende Endometritis“ für eine reine Schleimhauthyperplasie hielt und mit den pathologisch funktionierenden Ovarien in Beziehung brachte. Später sonderten sie auch HITSCHMANN und ADLER von den Entzündungen ab und bezeichneten die Drüsenvermehrung als krankhaft. R. SCHRÖDER (1915) stellte als erster fest, dass der Follikelsprung im Falle einer Schleimhauthyperplasie ausbleibt und ein Corpus luteum sich nicht entwickeln kann. Der proliferative Reiz des persistierenden Follikels wirkt weiter auf das Endometrium ein und verursacht eine pathologische Proliferation. BABES wies darauf hin, dass die Bildung von Follikeln oft eine Begleiterscheinung der Hyperplasie ist. MACK hielt die Hyperplasie der Unterusschleimhaut ebenfalls für eine Dysfunktion der Ovarien. Endgültig entschieden wurde die Frage durch die Beobachtung, dass hormonproduzierende Geschwülste, sowie oestrogenhaltige Medikamente gesetzmässig Uterusschleimhauthyperplasie hervorrufen.

In Verbindung mit feminisierenden Mesenchymomen (Granulosazelltumoren) wurde die Hyperplasie des Endometriums zuerst 1901 von H. SCHRÖDER beobachtet. Einige Jahrzehnte später wurde offenbar, dass die Follikelhormon erzeugenden Mesenchymome Endometriumhyperplasie verursachen können. SZATHMÁRY bezeichnete 1933 die glanduläre Hyperplasie des Endometriums als charakteristischstes Symptom bei Granulosazelltumoren.

R. SCHRÖDER teilte 1922 zum erstenmal ein feminisierendes Mesenchymom (Granulosazelltumor) mit Endometriumveränderungen mit, dessen einzelne Stellen bereits den Verdacht an ein beginnendes Adenokarzinom aufkommen liessen, welcher Befund auch von Robert MEYER bekräftigt wurde, während die übrigen Endometriumanteile das Bild einer glandulär-zystischen Hyperplasie boten. Nach seiner Auffassung sind die Zellen des Granulosazelltumors von analoger Wirkung wie die des Folliculus persistens, d. h. sie entfalten einen prolongierten Follikeleffekt. Vermutlich hatte sich auf diesem stark hyperplastischen Boden die Neigung zur krebsigen Umwandlung entwickelt. Über eine ähnliche Vergesellschaftung berichtete SZATHMÁRY 1933 (Fall 3). Ausser anderen Autoren (204, 210) sahen auch wir in unserem eigenen Material das gemeinsame Vorkommen von Endometriumhyperplasie und Adenokarzinom in ein und derselben Gebärmutter. Dies deutet darauf hin, dass den beiden Veränderungen die gleiche Ursache zugrunde liegt, nämlich der Hyperoestrogenismus.

DOCKERTY und MACCARTY warfen 1939 die Frage nach dem ätiologischen Verhältnis zwischen Granulosazelltumor und Gebärmuttereschleimhautkrebs auf. DOCKERTY (1940) fand unter 32 Granulosazelltumorkranken 3 und unter 10 mit Thekatzellgeschwülsten ein Adenokarzinom des Endometriums.

INGRAM und NOVAK stellten bei der Durchsicht der Literatur der Jahre 1920–1949 in 50 Fällen das gleichzeitige Auftreten von feminisierenden Mesenchymomen und Endometriumkarzinomen fest, denen sie noch 4 eigene Fälle hinzufügten. GREENE sammelt 1957 weitere 67 Fälle aus der seit 1949 erschienenen Literatur. Nach HODGSON, DOCKERTY und MUSSEY erfährt das Vorkommen der Korpuskarzinome durch die feminisierenden Mesenchymome eine hundertfache Steigerung. MANSELL und HERTIG sowie SPEERT schätzen das gemeinsame Auftreten von Uterusschleimhautkrebs und feminisierenden Mesenchymomen auf 10–16 Prozent. Verschiedene Autoren (54, 109, 208) setzen dieses Zusammentreffen bei Frauen in der Menopause auf 15–27 Prozent;

KOTTMEIER findet diesen Prozentsatz zu hoch angegeben (1959). Nach INGRAM und NOVAK befanden sich fast sämtliche Kranke mit diesen kombinierten Tumoren in der Menopause.

INGRAM und NOVAK fanden im Schrifttum 28 Theka- und 22 Granulosazellgeschwülste mit Endometriumkarzinom vergesellschaftet und GREENE sah nach 1949 zwei Mischtumoren (Granulosa-Thekazellen) und 24 solche Tumoren mit Endometriumkarzinom, in denen die Granulosazellen dominierten (in 10 Fällen war die Geschwulst – ohne Angabe der näheren Struktur – nur als feminisierender Tumor bezeichnet). Dies ist ein augenfälliger Unterschied zugunsten solcher Tumoren, in denen die Thekazellen vorherrschen, da diese, wie allgemein bekannt, unter den feminisierenden Mesenchymomen seltener sind. So kamen z. B. unter den ersten 500 Fällen des amerikanischen „Ovarian Tumor Registry“ 6 Thekome und gleichzeitig 67 Granulosazellgeschwülste vor, bzw. bis zu der Mitteilung von GREENE (1957) wurden dortselbst 289 feminisierende Mesenchymome diagnostiziert, von denen in 179 die Granulosazellen und in 76 die Thekazellen dominierten, während 33 Mischtumoren und eines ein Luteom war. Die Erfahrung hat also gelehrt, dass eher solche Geschwülste mit Adenokarzinom häufiger gepaart sind, in denen die Thekazellenkomponente dominiert. Dies lässt vermuten, dass zwischen den Thekazellgeschwülsten und den Adenokarzinomen des Endometriums ein engerer Zusammenhang besteht als mit den Granulosazelltumoren, weil möglicherweise die Thekome eine intensivere karzinogene Wirkung entfalten oder aber, weil sie eher Quellen der Oestrogene sind. Dies dürften auch jene Fälle beweisen, in denen sie nicht nur mit Endometrium-, sondern auch mit Brustkrebs zusammen vorkommen (114, 248 usw.).

Die Beziehungen der feminisierenden Mesenchymome zu den Endometriumkrebsen sind noch umstritten. Nach BÄRSONY sind die Oestrogene nicht unmittelbar karzinogen wirksam, können aber auf mittelbare Weise proliferative Wucherung hervorruhend die Krebsbildung begünstigen. Seines Erachtens kann die kontinuierliche Oestrogenwirkung die Wucherungstendenz irreversibel machen und so mittelbar die Entwicklung der Geschwulst begünstigen. Ähnlicher Ansicht ist WAARD, der in der Wirkung der Oestrogene nicht den einzigen Faktor in der Genese des Endometriumkarzinoms erblickt. Nach seiner Meinung führt die Koexistenz von feminisierenden Ovarialgeschwülsten und Uteruskörperkrebs zu der Konklusion, dass nicht nur die Anwesenheit der Oestrogene, sondern auch das Fehlen des Progesterons bei allen diesen kombinierten Tumoren wesentlich ist.

Ähnlich wie die feminisierenden Mesenchymome können einen konstanten – durch Zyklusänderungen nicht gestörten – Oestrogeneffekt auch dem Organismus einverleibte Medikamente auslösen. Ihre mehrjährige Anwendung kann – wie von ver-

Tabelle 3

Endometriumveränderungen

Glandulär-zystische Hyperplasie	in 26 Fällen
Glanduläre Hyperplasie	„ 7 „
Aktives Endometrium	„ 7 „
Atrophisches Endometrium	„ 3 „
Adenokarzinom	„ 2 „
Regressive Hyperplasie	„ 2 „
Sekretorisches Endometrium	.. 1 Fall

Zusammen in 48 Fällen.

schiedener Seite beobachtet – schliesslich zur Entstehung von Endometriumadenokarzinom führen (83, 132, 143, 203, 211, 293 usw.).

In unserem vereinigten eigenen Material hatten wir Gelegenheit, in 48 Fällen auch das Endometrium zu untersuchen (Tabelle 3). Nach unseren Erfahrungen kann sich die hormonale Wirkung am Endometrium in fünffacher Weise manifestieren.

1. Von dem ausgesprochensten Effekt zeugt die sogenannte glandulär-zystische Hyperplasie, die in jedem Alter vorkommen kann. Möglicherweise bedarf es zur Entstehung der *Hyperplasia glandularis cystica* nicht einmal einer wesentlich grösseren Hormonerzeugung, sondern es genügt, wenn die normale Menge oder etwas mehr Hormon ohne zyklische Veränderungen zur Wirkung gelangt. Derartige Follikelhormonwirkungen ohne zyklische Veränderungen können auch ohne zellige Hyperplasie oder Geschwülste im Pubertätsalter, während der Laktation und in der Klimax vorkommen, da in diesen Perioden die Ovulation ausbleiben kann. Im Falle von *Hyperplasia glandularis cystica* ist das Endometrium hypertrophisch verdickt, was besonders nach der Klimax auffallend ist, da ja hier gerade eine Atrophie zu erwarten wäre. Die Drüsen sind zystisch erweitert; NOVAK vergleicht solche Uterusschleimhaut mit Schweizerkäse. Das Drüsenepithel ist hoch. Unter den Epithelzellen finden sich im Falle von Oestrogenüberproduktion – besonders im Alter der Geschlechtsreife und um das Klimakterium, wenn das Epithel noch nicht allzusehr gealtert ist-, häufig helle Zellen. Nach unseren Untersuchungen sind diese Zellen Folgeerscheinung degenerativer Prozesse und ihre Zahl steht in Parallele zu dem Übergewicht des Follikelhormons (71a, 126). In Gesellschaft mit der glandulär-zystischen Hyperplasie finden sich im Stroma des Endometriums nicht selten Mitosen. In unserem Material sahen wir in 26 Fällen glandulär-zystische Hyperplasie der Uterusschleimhaut. Die Altersverteilung ist eine ähnliche wie im Falle der feminisierenden Mesenchymome und daher wenig beweiskräftig. Bisweilen weist die Schleimhaut polypöse Wucherungen auf, wobei im Endometrium dickwandige Gefässe sichtbar werden. In anderen Fällen ist die drüsige Hyperplasie zwar vorhanden, auch das Endometrium ist verdickt und die Drüsen sind vermehrt, doch fehlen die zystischen Erweiterungen. Eine derartige glanduläre Hyperplasie sahen wir in 7 Fällen.

2. Auf eine mässige hormonale Wirkung der feminisierenden Mesenchymome deutet das aktive Endometrium hin; dies pflegt sich in der Zeit nach der Geschlechtsreife bemerkbar zu machen. Die Schleimhaut atrophisiert nicht, sondern entspricht dem geschlechtsreifen Alter oder ist etwas höher. Die Drüsen haben das für das geschlechtsreife Alter charakteristische Aussehen, ihre Lumina sind nicht eng und ihr Epithel ist hoch. Helle Zellen kommen um so mehr vor, je näher die Kranke – rückwärts gerechnet – dem Klimakterium steht. In unserem Material sahen wir ein aktives Endometrium in 7 Fällen.

Die beiden bisher erörterten Endometriumtypen pflegen klinisch mit Blutungen einherzugehen. Die Blutung kann – besonders in Verbindung mit der *Hyperplasia glandularis cystica* – eine protrahierte sein. Die hypertrophische Schleimhaut nekrotisiert und ist von Abstossung und Blutung mit Gerinnelbildung gefolgt. Nicht selten aber geht das feminisierende Mesenchymom gerade entgegengesetzt mit dem Fehlen einer Blutung einher (sogenannte hyperhormonale Amenorrhoe).

3. Die schwächste Hormonwirkung, oder gar einen Hormonmangel bedeutet das atrophische Endometrium. Es kann in zwei Formen vorkommen: Bei der einen ist die Schleimhaut verdickt, Drüsen sind noch reichlich vorhanden oder gar auch zystisch, aber das Epithel ist ein niedriges, inaktives Zylinderepithel. Der Prozess deutet auf Rückentwicklung hin und wird deshalb auch regressive Hyperplasie genannt (208).

In der anderen Form ist die Schleimhaut niedrig, Drüsen werden vereinzelt sichtbar, ihr Lumen ist eng und ihr Epithel niedrig. Helle Zellen fehlen oder kommen nur ausnahmsweise zur Beobachtung. In unserem Material lagen 3 Fälle von atrophischem Endometrium vor. Interessanterweise kann trotz der Atrophie des Endometriums dennoch abnormale Blutung eintreten, die dann schwer zu erklären ist. In 2 von den 3 Fällen mit atrophischem Endometrium bestand unregelmässige Blutung. Regressive Hyperplasie sahen wir in 2 Fällen.

Die erörterten Uterusschleimhautveränderungen können als konstant gelten in dem Sinne – und dies war allen drei Fällen gemein – als dieses eintönige Bild nicht durch zyklische Veränderungen gestört wird. Vielleicht ist gerade diese ungestörte, kontinuierliche Oestrogenwirkung die Ursache dafür, dass sich den feminisierenden Mesenchymomen Endometriumkarzinome hinzugesellten.

4. Eine ausnahmsweise Begleiterscheinung der feminisierenden Mesenchymome ist das sekretorische Endometrium mit dezidualer Veränderung des Bindegewebsstromas. In unserem Material lag ein solcher Fall vor. Die Veränderung war um so auffallender, als die Kranke 61 Jahre alt war.

Frau T. I., 61-jährig (J. Nr. 452/44, Szgd.), (4 Geburten, 0 Aborte), hatte ihre erste Menstruation im Alter von 12 Jahren und später monatliche Blutungen von 5–6 Tagen Dauer. Letzte Menses im Alter von 45 Jahren. Patientin gibt an, seit 6 Monaten geringfügige Blutungen zu haben, die bisweilen stärker werden; Schmerzen bestehen nicht, in der letzten Zeit hatte Gewichtszunahme eingesetzt.

Die gynäkologische Untersuchung ergibt eine zweifaustgrosse myomatöse Gebärmutter mit freier Umgebung. Spiegelbild: reichlich blutiger Ausfluss aus dem Muttermund.

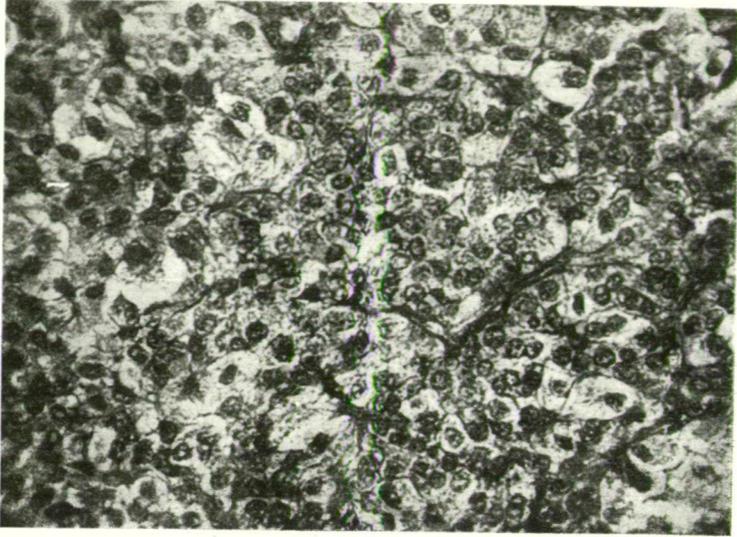
Zunächst wird eine Abrasion vorgenommen. Das Abrasionsmaterial zeigte histologisch ein im Sekretionsstadium befindliches Endometrium mit dezidualer Umwandlung im Stroma. 6 Tage später erfolgt die Operation: Amputatio uteri supravag., Adnexectomia 1. u. Der reichlich mannesfaustgrosse Uterus ist in eine teils zystische, teils solide Geschwulst umgewandelt und dringt – zäh mit der Umgebung verwachsen – weit in den Douglasschen Raum vor. Rechtsseitige Adnexe atrophisch. Ungestörte Heilung.

Mikroskopisch erweist sich die Eierstockgeschwulst als ein Zeichen diffuser Luteinisation aufweisender Granulosazelltumor, der aber auch Gebiete enthält, in denen zu Tubuli geordnete, gewissermassen an Sertolische Zellen erinnernde Zellen mit bläschenförmigen Kernen eine tubuläre oder trabekuläre Struktur zeigen (Bild 1). Die Verdickung der Uteruswand ist durch eine Fibro-myo-hyperplasie bedingt, die Wand enthält auch Fibromyome.

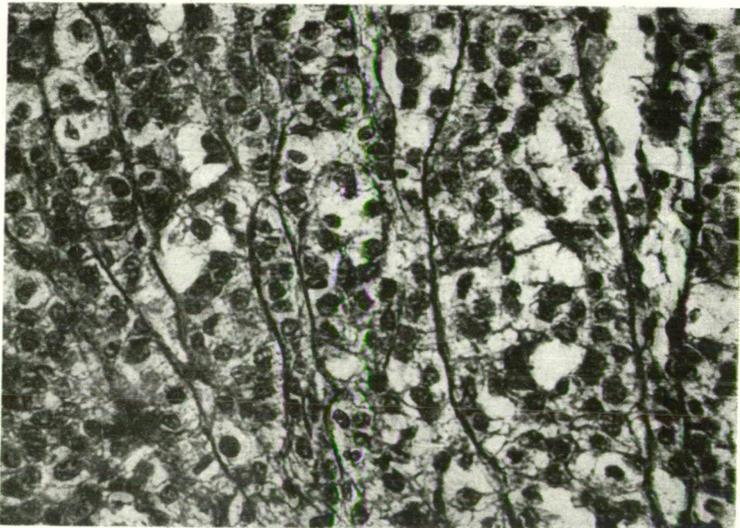
5. Bei den bisher erwähnten feminisierenden Mesenchymomen handelt es sich um benigne Veränderungen, doch kommen auch maligne Umwandlungen derselben: Endometriumkarzinome, vor. In unserem eigenen Material beobachteten wir zwei derartige Fälle; in beiden waren die Thekazellanteile im Übergewicht. Die Schnitte aus dem Endometrium der einen Kranken liessen sogar zweierlei Veränderungen: glandulär-zystische Hyperplasie und daneben Adenokarzinom feststellen. Hier ist anzunehmen, dass der Krebs auf dem Boden der vorgenannten Hyperplasie zur Entwicklung kam. Beide Patientinnen standen jenseits der Klimax, die eine war 57 und die andere 60 Jahre alt. Die Krankengeschichte der einen sei kurz erwähnt:

M. I. (J. Nr. 219/56, Szgd.), 60-jährig, 3 Geburten, 0 Aborte. Erste Menses mit 14 Jahren, später monatlich, 4–5 Tage anhaltende Blutungen, letzte Menstruation vor 10 Jahren. Nach der Anamnese bestehen seit 3 Jahren unregelmässige Blutungen; vor

Bild 1. T. I., 61-jährig (J. Nr. 452/44 Szgd.) Feminisierendes Mesenchymom.



a) Diffus angeordnete, Zeichen von Luteinisation aufweisende Granulosazellen.



b) Säulenartig zu Tubuli angeordnete, an Sertolische Zellen erinnernde Zellen.

einem Jahre wurde ein Zervixpolyp, der sich als gutartig erwies, ambulant entfernt. Gegenwärtig erneut immer häufiger werdende Blutungen. Status bei der Klinikaufnahme: Uterus etwas grösser als normalerweise, in Anteflexio-Version. Freie Umgebung. Spiegelbild: wenig blutiger Ausfluss.

Die histologische Untersuchung des Schabsels ergibt Adenokarzinom.

Operation: Exstirpatio uteri totalis et adnexorum per vag. Die vergrösserte Muskelwand des Uterus ist 15 und die Schleimhaut 2–3 mm dick mit hirsekorn- bis linsengrossen Knötchen. Rechtes Ovar atrophisch, linkes dreimal so gross wie das rechte und von lebhaft gelber Farbe mit ziemlich derbem Gewebe, das nicht homogen ist, sondern sich im Ovar multizentrisch ausbreitet. Ungestörte Heilung. Postoperativ Röntgenbestrahlung, Patientin befindet sich wohl.

Histologisch ist an der Uterusschleimhaut ein wohldifferenziertes, infiltratives Wachstum kaum aufweisendes Adenokarzinom zu beobachten, während an anderen Stellen eine typische Hyperplasia glandularis cystica herrscht, bei welcher eine Bösartigkeit fast mit Sicherheit auszuschliessen ist. Der linksseitige Ovarialtumor erwies sich als feminisierendes Mesenchymom, in dem auch diffuse Granulosazellgebiete zu erkennen sind. Färbung mit Sudan III fördert im Tumor Lipoidkörnchen zutage, die zum Teil die Liebermann-Burghardsche Cholesterinreaktion geben.

Derartige Geschwülste stellen einen im menschlichen Körper spontan entstandenen biologischen Versuch dar, der darauf hindeutet, dass die Oestrogene – wenigstens im Endometrium und in den Mammæ – die Wirkung kanzerogener Faktoren begünstigen bzw. auch selbst Karzinogene darstellen können (allerdings bedarf die letztere Annahme noch des Beweises). Die nach langfristiger Oestrogentherapie entstandenen Krebse scheinen diese Vermutung zu unterstützen. In Verbindung mit den Thekomen dürften u. E. die Adenokarzinome deshalb häufiger sein, weil diese langsamer wachsen und langsamer palpable Grösse erreichen, d. h. bei der Untersuchung lange Zeit verborgen bleiben bzw. keine Druckbeschwerden verursachen. Während dieser langen Latenzzeit, eventuell Jahre hindurch, produzieren sie die Oestrogene und können im Falle einer Prädisposition die Krebsentstehung begünstigen. Die Granulosazellgeschwülste verursachen infolge ihres schnellen Wachstums nicht nur endokrine, sondern auch abdominale Symptome und kommen so schneller zur Operation, entfalten also ihre Wirkung auf das Endometrium nicht so lange Zeit hindurch. Die andere annehmbare Ursache ist, dass feminisierende Mesenchymome, in denen die Thekazellen im Übergewicht sind, eher in der Klimax oder später erscheinen, wenn die Neigung zur Krebsbildung im Organismus, und so auch im Endometrium, gesteigert ist.

Die von den feminisierenden Mesenchymomen gebildeten Oestrogene sind aber nicht nur auf die Schleimhaut des Uterus, sondern auch auf die der Tuben von Einfluss. TIETZE beobachtete schon im Jahre 1931, dass in der Menopause eine Vermehrung des Bindegewebes der Tubenfalten stattfindet und so die Schleimhautfalten breiter werden. Infolge der Hyalinisation des Bindegewebes wird das ganze Falten-system der Tube atrophisch und zellärmer. Gleichzeitig werden die Epithelzellen niedriger und gehen ihrer Flimmerhaare verlustig. Bei der Endometriumhyperplasie (also mit Hyperoestrogenismus) dagegen sind die Tubenfalten feiner, zellreicher und das Schleimhautepithel hoch. Nach der Feststellung von TIETZE sind die Flimmer-epithelzellen höher als die höchsten Zellen am Höhepunkt der Menstruation bei der geschlechtsreifen Frau. NOVAK hat in seinen Fällen mit Endometriumhyperplasie auch das Tubenepithel studiert und fand dieses aus typischen hohen und gedrängt stehenden, schmalen, oft mit Flimmerhaaren versehenen Zellen bestehend. Da ein Beweis für sekretorische Veränderungen nicht vorlag, machte er eine Funktionsstörung.

verantwortlich, die aus dem Übergewicht oder der Kontinuirlichkeit des Follikelstimulus – bei gleichzeitigem Fehlen des Gelbkörperhormons – bestand. Ähnliche Beobachtungen teilten auch VÁCZY, ZOLTÁN und CSILLAG mit, die bei einer 67-jährigen Kranken mit feminisierendem Mesenchymom in den Tuben eine oestrogenbedingte Aktivität feststellten.

In unserem Material konnte in 16 Fällen auch das tubare Epithel untersucht werden. Die Eileiter von 15 Patientinnen deuteten auf die Anwesenheit von Oestrogenen hin und nur in einem Falle bestand tubare Atrophie. Zu bemerken ist, dass nur 4 der 16 Kranken das 50. Lebensjahr noch nicht erreicht hatten, alle übrigen waren älter.

II. ANDROBLASTOME

(Die männlichen Gonaden oder deren Geschwülste nachahmende Ovarialtumoren mit feminisierender bzw. maskulinisierender Wirkung)

Androblastome pflegt man – auf Anregung TEILUMS – die die Struktur der entwickelten Hoden oder des primitiven Keimstranges nachahmenden Ovarialtumoren zu nennen. Solche Tumoren gehen meistens mit einer Maskulinisation einher, doch kann es vorkommen, dass sie hormonal inaktiv sind oder gar Follikelhormon produzieren und dann gesteigerte Feminisation zur Folge haben.

Diese Geschwülste lassen sich in drei Typen ordnen:

1. Arrhenoblastome (virilisierende Androblastome),
2. Hiluszelltumoren (diffuse virilisierende oder feminisierende Androblastome),
3. Feminisierende tubuläre Androblastome.

Diese Einteilung mag vereinfacht erscheinen, entspricht aber dem Gesichtspunkte unserer Erörterungen.

Arrhenoblastome (virilisierende Androblastome)

Der erste maskulinisierende Tumor wurde im Jahre 1900 von DAVIS mitgeteilt; die 26-jährige Kranke war jedoch 5 Jahre zuvor (1895) operiert worden. Später hat sich Robert MEYER eingehender mit diesen Geschwülsten befasst; er nannte sie zuerst Andreioblastome (1930) und dann Arrhenoblastome (1931). Letztere Benennung wurde später überall angenommen und steht auch heute noch im Gebrauch.

VORKOMMEN

Die Arrhenoblastome sind ziemlich seltene Ovarialgeschwülste, sie werden bedeutend seltener beobachtet als die feminisierenden Mesenchymome. Bislang sind etwa 200 mitgeteilte Fälle bekannt.

Die Mehrzahl der Arrhenoblastome kommt während der Geschlechtsreife, hauptsächlich im Alter von 20 bis 30 Jahren vor, sie sind aber auch – allerdings seltener – in der Menopause zu beobachten. Es kommt vor, dass solche Geschwülste gutartig sind und auf Grund ihrer Symptome offenbar wird, dass sie bereits im jüngeren Alter, möglicherweise schon vor Jahrzehnten entstanden sind (23). Im Kindesalter sind derartige Tumoren äusserst selten, bisher wurden vor der Pubertät beobachtete Fälle lediglich von FLANNERY, sowie PASCHKIS, RAKOFF und CANTAROW erwähnt. In solchen Fällen kann sich heterosexuelle Pubertas praecox entwickeln, die zu unterscheiden ist von dem durch Nebennierenrindenerkrankung verursachten Virilismus.

HISTOGENESE

Nach R. MEYER gehen diese Geschwülste von maskulinen Zellen des Ovarialhilus aus. Nach FISCHEL entstammen sie ebenso dem ovarialen Mesenchym wie die feminisierenden Mesenchymome. Ihre Abstammung ist weniger umstritten als die der feminisierenden Mesenchymome. Unseres Erachtens rühren sie ebenfalls vom Mesenchym her, da die Zellkerne der Ovarialandroblastome über ein analoges Chromatin verfügen wie die übrigen Zellen des weiblichen Organismus. Beständen sie wirklich aus männlichen Zellen, so würde unserer Meinung nach das zusätzliche Chromatin fehlen. Andererseits sind derartige androblastomatöse Strukturen in den hormonproduzierenden Eierstockgeschwülsten häufiger, als dass sie einfach aus den zufällig dort zurückgebliebenen maskulinen Zellen abgeleitet werden könnten.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Diese Geschwülste erinnern makroskopisch stark an die feminisierenden Mesenchymome. Ihre Grösse wechselt zwischen einigen mm grossen und die ganze Bauchhöhle ausfüllenden Veränderungen. In dem Falle von HARTZ übertraf die Geschwulst die Grösse einer ausgetragenen schwangeren Gebärmutter und hatte ein Gewicht von 12,1 kg. Die entscheidende Mehrheit der Tumoren liegt unilateral, nur in 5 Prozent kommen sie beiderseitig vor (130). Häufig entstehen sie an der rechten Seite, ebenso wie die hormonal meistens indifferenten Disgerminome. J. SEEGAR erklärte dies mit seiner bei Vögeln gemachten Beobachtung, wonach der rechte Eierstock oft unentwickelt bleibt und so eine grössere Wahrscheinlichkeit für die Persistenz undifferenzierter und zu Geschwulstbildung neigender Zellen vorliegt.

Die Oberfläche der Tumoren ist glatt und, da sie mit einer Bindegewebskapsel umgeben sind, glänzend grau. Die Kapsel wird aber häufig von den malignen Tumoren durchbrochen, die dann mit der Nachbarhaft verwachsen.

Ihre Substanz ist mittelmässig konsistent, häufig finden sich aber auch nekrotische oder blutinfiltierte, und nicht selten auch zystische Teile. Die Schnittfläche ist von gelblicher, grauer oder rötlicher Farbe.

Histologisch ist auch heute die dreifache Einteilung von Robert MEYER akzeptiert. In der ersten Gruppe sieht man tubulären Bau, der an das histologische Bild der in Entwicklung begriffenen oder der Spermio-genese entbehrenden Hodenkanälchen erinnert. Dieser Typ ist jedoch meistens feminisierend oder hormonal indifferent und geht am relativ seltensten – nach MILLER nur in 1/3 der Fälle – mit einer Maskulinisation einher. Die Zellen sind differenziert und die Geschwülste in der Regel gutartig.

Die in die zweite Gruppe gehörenden Veränderungen bestehen aus trabekulär angeordneten bindegewebsartigen Zellen, die dem primitiven Keimstrang ähnlich sehen. Es kommen auch in zwei Reihen angeordnete epithelartige Zellen vor, bei denen man oft den Eindruck gewinnt, als ob sie den – im Längsschnitt getroffenen – Tubuli angehörten. Die Längsachse der Zellen steht senkrecht zu den Trabekeln. In anderen Fällen werden schlecht entwickelte Kanälchen, Epithelzapfen oder kleine Bündel sichtbar, die aus gestreckt länglichen, eher Bindegewebscharakter zeigenden Zellen bestehen. In dieser Gruppe sind maligne Geschwülste weitaus häufiger und auch die Virilisation ist eine häufigere Begleiterscheinung.

Der dritten Gruppe reihen wir die diffus wachsenden sarkomartigen, aus undifferenzierten Zellen bestehenden und oft einer typischen Struktur entbehrenden Ge-

schwulstypen ein. Epithelstränge und tubuläre Teile kommen aber auch hier vor. Sie gehen ebenfalls oft mit Maskulinisationserscheinungen einher. In Übereinstimmung mit dem histologischen Bilde ist dies der maligneste Typ.

Gewöhnlich werden in ein und demselben Tumor zwei, nicht selten sogar alle drei histologische Bilder sichtbar, doch ist die Struktur von dem einen oder dem anderen Bilde beherrscht. In allen drei Geschwulsttypen sind vereinzelt Hiluszellen anzutreffen.

Die Arrhenoblastome stellen ziemlich häufig maligne Veränderungen dar. Mehrere Autoren (130, 208 usw.) schätzen das Vorkommen der bösartigen Formen auf 20–30 Prozent. Möglicherweise wird dieser Prozentsatz sich noch erhöhen, da zahlreiche Forscher sich mit der Bekanntgabe ihres Falles beeilen, ohne die übliche Überlebenszeit von 5 Jahren abzuwarten. Metastasen kommen, ebenso wie auch bei den feminisierenden Mesenchymomen, vorwiegend innerhalb der Bauchhöhle vor.

SYMPTOME

Die lokalen Symptome stimmen mit den durch andere Eierstockgeschwülste verursachten überein: Druckbeschwerden und Schmerzen. Im Falle einer Bösartigkeit kann Appetitlosigkeit, Abmagerung und Metastasenbildung eintreten. Dann bestehen nicht selten auch Ascites und postoperative Rezidive.

Am augenfälligsten sind jedoch die infolge der Hormonbildung entstehenden endokrinen Symptome. Diese Hormone werden von den in den Tumoren fast immer anzutreffenden, in den Ovarialhili aber auch normalerweise vorkommenden, morphologisch den Leydigischen Zellen der Hoden entsprechenden Zellen erzeugt. Die Hiluszellen stimmen in jeder Beziehung mit den interstitiellen bzw. den Leydigischen Zwischenzellen der Hoden überein und erfüllen auch eine ähnliche Funktion wie diese. Zunächst tritt Defeminisation ein: die Mammae schrumpfen, der Libido lässt nach, die weiblichen Züge verschwinden und es kommt zur sekundären Amenorrhoe. Die Defeminisation ist von einer Maskulinisation gefolgt; die wichtigsten Veränderungen kommen in den androgenempfindlichen Organen bzw. Geweben zustande. Am ganzen Körper ist der Haarwuchs gesteigert, so auch im Gesicht, wogegen die Kranken sich zunächst mit Depilation zur Wehr setzen, doch gewöhnlich vergebens, so dass schliesslich regelmässiges Rasieren nötig wird. Die Schamhaare nehmen männliche Anordnung an, indem sie gegen den Nabel zu spitz enden. Die Stimme wird tiefer, was nach NOVAK auf eine Verlängerung der Stimmbänder und Hypertrophie der Kehlkopfknorpel zurückzuführen ist. Der Schildknorpel wölbt sich vor; das Kopfhaar wird schütter und es entwickelt sich eine der männlichen ähnliche Kahlköpfigkeit. Die androgenempfindlichen grossen Labien und die Klitoris hypertrophisieren. Es müssen aber nicht unbedingt alle diese Symptome nebeneinander bestehen, einige von ihnen können auch fehlen, was sich aus der verschiedenen Empfindlichkeit des Erfolgsorganes erklärt (270).

Die inneren Genitalien schrumpfen. Die in gesteigerter Menge produzierten Androgene hemmen in der Hypophyse die Produktion des gonadotropen Hormons und so bleiben gewöhnlich auch die Ovulation und die Menstruation aus. Das Vorkommen einer Gravidität bei gleichzeitigem Bestehen der Geschwulst ist nach der literarischen Zusammenstellung von JAVERT und FINN nur in 5 Fällen beobachtet worden. Interessant ist, dass zwei neugeborene Mädchen – offenbar infolge der im mütterlichen Organismus kreisenden Androgene – Zeichen eines Virilismus und das eine sogar solche von Hermaphroditismus aufwiesen (28, 74). Eine Kranke von

MEIXNER wurde nach der Entfernung des Tumors schwanger, doch kam es zur Zeit des Auftretens des Rezidivs (bzw. 6 Wochen vor dessen Feststellung) zur Frühgeburt. Nach erfolgter Exstirpation tritt mehr oder minder vollkommene Regression der Symptome ein, erneutes Auftreten deutet auf ein Rezidiv hin.

Im Falle virilisierender Androblastome ist die Hormonausscheidung nicht als typisch anzusprechen. In einem Falle von SZATHMÁRY gelang es trotz der ausgesprochenen klinischen Symptome zuerst nicht, das Androsteron im Urin nachzuweisen, aber nach dem Erscheinen des Rezidivs enthielt der Urin fast das Fünffache der normalen Androgenmenge. HELD und SCHREINER sowie RÜTTNER konnten aus dem Geschwulstgewebe grosse Mengen Testosterons nachweisen. Die 17-Ketosteroidausscheidung liegt nach den Angaben mehrerer Autoren in einigen Fällen innerhalb normaler Grenzen (77, 117, 127, 155, 202, 270, 303), um in anderen erhöht zu sein (56, 105, 135, 182, 183, 231). Die stark erhöhte 17-Ketosteroidausscheidung deutet auf pathologisch gesteigerte Funktion des Nebennierenrindengewebes hin. Liegt ein Ovarialtumor vor, so ist in erster Linie an ein Maskulinovblastom zu denken. Was die 17-Ketosteroidfraktion anbetrifft, ist nach VARA im Falle von Arrhenoblastomen die Androsteronmenge eine höhere als die des Aethiocholanolons.

Nach der Entfernung treten, wenn die Kranke sich im geschlechtsreifen Alter befindet und das Ovar der anderen Seite intakt ist, innerhalb eines Monats die Menstruation und dann auch die Ovulationszyklen ein. Es besteht sogar die Möglichkeit einer Schwangerschaft (77, 183). Die Symptome entwickeln sich langsam zurück, während die Defeminisationserscheinungen relativ schneller regredieren (Menstruation, Prallerwerden der Brüste). Die Maskulinisationssymptome können aber auch längere Zeit bestehen bleiben oder sich nicht vollkommen zurückentwickeln. Der gesteigerte Haarwuchs lässt nach oder die männlichen Schamhaare verschwinden ganz, wogegen die Tiefe der Stimme und die Grösse der Klitoris nicht wesentlich zurückzugehen pflegen. Wiederkehr der Symptome ist ein Zeichen des Rezidivs.

DIAGNOSE

Bei der Diagnostizierung der maskulinisierenden Androblastome pflegen die klinischen Symptome und die Struktur Hinweise zu liefern. Die Gestalt der Zellen ist keine so beständige, sie ist ziemlich vielfältig und nicht so typisch zu nennen wie im Falle der feminisierenden Mesenchymome. Das Vorkommen tubulärer Anteile und auch die an primitive Keimstränge erinnernde Struktur erleichtern die Diagnosestellung. Bei der sarkomatösen Erscheinungsform kann der histologische Bau weitgehend verschieden und gemischt sein, meistens kommen aber in einigen Gesichtsfeldern auch keimstrangähnliche Formationen vor. Wesentlich sind ausserdem die bestehende Defeminisation und dann die Zeichen der Vermännlichung. Derartige Symptome können aber auch die Hyperplasie und die Geschwülste der Nebennierenrinde verursachen. Doch ist zu erwähnen, dass – ebenso wie unter den feminisierenden Mesenchymomen – auch unter den Arrhenoblastomen hormonal inaktive, stumme Geschwülste vorkommen (59, 189).

THERAPIE

In Anbetracht dessen, dass die Arrhenoblastome in so hohem Prozentsatz bösartige Geschwülste darstellen, kommt als optimale Behandlung die radikale Operation – ergänzt durch Strahlenbehandlung – in Frage. Diese Behandlung ist bei älteren

Kranken leichter durchführbar, bedeutet aber bei jüngeren insofern ein Problem, als hier die Erhaltung der Genitalien wesentlich wäre. Im Falle benigner Tumoren ist dies ein leichteres, liegen aber klinische und histologische Zeichen einer Malignität vor, so sind wir gezwungen, auch im jugendlichen Alter radikal vorzugehen.

Hiluszelltumoren (Diffuse Androblastome)

Als erster hat LEYDIG (1850) die nach ihm benannten interstitiellen Zellen in den Hoden beschrieben. Einen aus diesen Zellen hervorgehenden Tumor sah zuerst WALDEYER (1870).

Morphologisch voll und ganz den Leydigischen interstitiellen Hodenzellen entsprechende, an die grossen Epithelzellen erinnernde Zellen wurden im Eierstockhilus bereits Ende des vergangenen bzw. zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieben. WINTERHALTER erwähnte zuerst im Jahre 1896 im Ovarium vorkommende sympathische Ganglien. Da – unseres heutigen Wissens – solche im Eierstock nicht zugegen sind, ist anzunehmen, dass er Hiluszellen sah und diese für sympathische Ganglien hielt. ASCHOFF (1903) beobachtete chromaffine Zellen im Paraoophoron und BUCURA (1907) bei einer 55-jährigen Frau in beiden Eierstöcken. WINIWARTER beschrieb phäochrome Elemente im Ovarium. Alle diese verschiedenen Namen decken einen Begriff: die Hiluszellen.

Die erste gründliche Arbeit in dieser Richtung stammt von BERGER, der sich in einer Reihe von Mitteilungen mit den Hiluszellen beschäftigte. Er war auch der erste, der 1942 einen ovarialen Hiluszelltumor beobachtete und ihn als Sympathicotropozelltumor mitteilte. BERGER gab als erster der Vermutung Ausdruck, was heute schon allseitig akzeptiert wird, dass nämlich diese Zellen morphologisch identisch mit den interstitiellen Zellen der Hoden bzw. mit den Leydigischen Zwischenzellen sind.

Die Hiluszellen nehmen, wie ja auch ihr Name zeigt, hauptsächlich im Hilus ovarii Platz, werden aber oft auch im Mesovarium gesichtet. In der Regel bilden sie kleine Gruppen in unmittelbarer Nähe der Hilusgefässe und der marklosen Nervenfasern und können zuweilen auch das Lumen der Gefässe eindellen. Ihre Beziehung zu den Nerven ist in jedem Falle nachweisbar. Höchstwahrscheinlich stammen sie aus dem Mesenchym bzw. aus dem Bindegewebe (47, 247, 269).

Die Zellen sind gross, rund, vieleckig oder oval und erinnern an Epithelzellen. Die Zellgrenze ist unscharf, stellenweise werden zwischengelagerte Fasern sichtbar. Das azidophile Plasma lässt feine Granulation erkennen. Die Granula färben sich mit Sudan III und dürften aus lipochromer Substanz bestehen. Im Plasma einzelner Zellen sind azidophile Kristalloide erkennbar. Diese stäbchenförmigen Gebilde gleichen denen, die REINKE 1896 in den Leydigischen Zellen der Hoden vorfand. Auch dies unterstützt die Annahme, dass die Hiluszellen morphologisch den interstitiellen Zellen der Hoden entsprechen. Die Kristalloide schwimmen mit dem Zytoplasma und sind nur schwer wahrnehmbar, doch kann man ihnen mit Trichromfärbung leichter auf die Spur kommen. Sie liegen parallel der Längsachse des Zellkörpers angeordnet, ihre Pole sind spitz oder abgerundet. Oft ist auch der Zellkern zur Seite gedrängt und manchmal hängt ihr Ende sozusagen aus der Zelle heraus. Sie pflegen von einer hellen Zone umgeben zu sein. Nicht selten finden sie sich zu mehreren in einer Zelle und liegen dann parallel zueinander. Die Reinkeschen Kristalloide werden nur stellenweise, dann aber in mehreren benachbarten Zellen gleichzeitig sichtbar, während sie in anderen Gesichtsfeldern vollkommen fehlen. Der Zellkern ist gross,

basophil und meistens zentral gelagert; es können auch mehrkernige Zellen vorkommen. Im Kern befindet sich ein deutlich sichtbarer Nukleolus. Mitosen sind äusserst selten.

Nach den Angaben mehrerer Forscher sind bei sorgfältiger Suche in den Eierstöcken erwachsener Frauen die Hiluszellen in etwa 80 Prozent nachweisbar (47, 120, 270). Im Neugeborenenalter ist ihre Zahl eine sehr beträchtliche, um später abzunehmen und in der Pubertät erneut anzusteigen. Auch während der Schwangerschaft und in der Menopause ist ihre Zahl vermehrt. Ein solches Vorkommensverhältnis begünstigt die Annahme (47, 269), dass die Hiluszellen der hypophysären gonadotropen Hormonwirkung unterstehen. Eine Stütze für diese Annahme bietet auch die Beobachtung von DHOM, wonach im Falle einer Vermehrung der basophilen Zellen der Hypophyse die Hiluszellen überwiegen. Die experimentellen Ergebnisse von STERNBERG, SEGALOFF und GASKILL deuten darauf hin, dass mit exogener Zufuhr choriogonadotropen Hormons die Zahl der Hiluszellen ansteigt. In Verbindung mit Schwangerschaften sehen wir in einigen Fällen Vergrösserung und vielleicht auch eine zahlenmässige Vermehrung der Hiluszellen. Schliesslich sei noch erwähnt, dass Hiluszellen in grösserer Zahl im Falle einer gonaden Dysgenese auch an der Stelle der Ovarien, bzw. auch in rudimentären Eierstöcken anzutreffen sind (66, 94, 97, 193, 201).

VORKOMMEN

Die Hiluszelltumoren oder diffusen Androblastome sind in den Eierstöcken äusserst selten (bisher sind etwa 20 Fälle bekanntgegeben worden) und von den Maskulinisation verursachenden Geschwülsten die seltensten. Manchmal kann auch die Hyperplasie allein – ohne Geschwulstbildung – endokrine Symptome auslösen (104, 154, 278).

Hiluszelltumoren kommen in jedem Alter vor, meistens aber im Klimakterium oder später, zuweilen sogar in sehr hohem Alter. In dem ersten Falle von STERNBERG war die Kranke 86 Jahre alt.

HISTOGENESE

Die Hiluszellgeschwülste entstammen den im Hilus ovarii auch unter normalen Verhältnissen meist auffindbaren Hiluszellen, wahrscheinlich stammen auch diese Zellen aus dem Mesenchym der Eierstöcke. Zu dieser Vermutung berechtigt der Umstand, dass sie sich auf die Wirkung von gonadotropem Hormon vermehren. Da in Teilung begriffene Hiluszellen nur selten gesichtet werden, dürfte – nach unserer Ansicht – ihre verhältnismässig schnelle Vermehrung das Ergebnis einer Umwandlung aus anderen mesenchymalen Zellarten sein.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Die diffusen Androblastome des Eierstockes nehmen im Hilus ovarii Platz. Von den mitgeteilten Fällen war bei der ersten Kranken STERNBERGS der Tumor ein beiderseitiger, alle übrigen waren einseitig; sie erreichen gewöhnlich nur 1–2 cm Grösse, ihre Substanz ist etwas weicher als die des in der Menopause befindlichen Ovars, ihre Farbe dunkelbräunlich-grau und ihre Randpartien stechen deutlich von dem Gewebe des zur Seite gedrängten Ovars ab.

Histologisch bestehen die Tumoren aus an Hiluszellen erinnernden grossen runden oder eckigen Zellen, welche von dem zusammengepressten Eierstockrest kapselartig umgeben sind. Eine besondere Bindegewebskapsel besitzen sie nicht, sie enthalten wenig bindegewebiges Stroma und sind aus nebeneinandergelagerten, an Hilus- oder Leydigsche Zellen erinnernden Elementen aufgebaut. In den Geschwulstzellen werden stellenweise die Reinkesche Kristalloide sichtbar. Kleinere Zellgruppen sind von kollagenen Fasern umgeben. Der basophile Kern enthält ein-zwei Nukleoli. Die Hiluszelltumoren sind gutartig. Obzwar unseres heutigen Wissens die Hiluszellen auch für die endokrinen Symptome der Arrhenoblastome verantwortlich sind, ist ihre Malignität durch das für diese Tumoren charakteristische Gewebe bedingt.

SYMPTOME

Diese Tumoren pflegen in Anbetracht ihrer kleinen Ausmasse lokale Symptome nicht zu verursachen.

Die Frage der Funktion der Hiluszellen kann noch nicht als geklärt angesprochen werden. In ein neues Licht gerückt wurde sie 1942, als BERGER den ersten mit Virilisation vergesellschafteten sympathikotropzelligen Tumor (diffuses Androblastom) bekanntgab. Dieser, sowie die übrigen (16, 104, 185, 231, 244, 271, 300, 301) und auch unser eigener einschlägiger Fall, sprechen dafür, dass die sogenannten sympathikotropen Zellen Androgen produzieren. Mit der Anwesenheit bzw. der Funktion der Hiluszellen sind diejenigen Virilisationserscheinungen in Beziehung zu bringen, die im Falle einer gonaden Dysgenese von einigen Autoren (92, 96, 188, 222, 223, 268) selbst in chromatinpositiven „weiblichen“ Fällen beobachtet worden sind. Die Produktion des männlichen Sexualhormons erscheint nur natürlich, wenn man bedenkt, dass die Hiluszellen morphologisch mit den LEYDIGSchen Zellen der Hoden identisch sind. Die Ähnlichkeit ist also nicht nur eine morphologische, sondern auch eine funktionelle. Das im weiblichen Organismus auch unter normalen Umständen vorhandene Androgen stammt aus den Hiluszellen. Die klinischen Manifestationen sind meistens denen anderer virilisierender Tumoren ähnlich. Zunächst tritt Defeminisation ein; da diese Geschwülste zumeist im Klimakterium oder später auftreten, wenn solche Symptome auch normalerweise vorkommen, sind sie nicht so auffallend. Die Defeminisation ist von einer Maskulinisation gefolgt. Nach Entfernung der Tumoren lassen die Symptome nach oder entwickeln sich vollkommen zurück. Der gesteigerte Haarwuchs lässt erst Monate nach der Exstirpation der Geschwulst nach.

Die endokrine Wirkung der Hiluszellen ist aber bei weitem keine so eindeutige, wie es auf den ersten Blick erscheint. HUSSLEIN sah 3 und KLEES und MÜLLER eine adenomartige Hiluszellenanhäufung in den Ovarien ohne Virilisationserscheinungen bei gleichzeitiger Hyperplasie des Endometriums. In einem seiner Fälle fand HUSSLEIN ein Adenokarzinom vor und schloss daraus, dass die Hiluszellen auch Oestrogene zu produzieren vermögen. Feminisierende Hiluszelltumoren sahen auch andere Forscher (29, 65, 228, 260). Interessant ist, dass dieser hormonale Dualismus der Leydigzellgeschwülste auch in den Hoden nachweisbar ist. Obzwar die Mehrzahl dieser Geschwülste Androgen erzeugt, sind auch Gynaekomastie hervorrufende Formen bekannt (31, 37, 42, 108, 176 usw.). In dem Falle von HUNT und BUDD hatte sich der Gynaekomastie noch Impotenz und in den Fällen anderer Autoren (64, 95, 108) verminderte Libido hinzugesellt. In dem Tumorgewebe (118) und im Urin (64, 108, 176) solcher

Kranken konnten Oestrogene in gesteigerter Menge nachgewiesen werden. In solchen Fällen ist auch an die Möglichkeit einer gegenseitigen Umwandlung der männlichen und weiblichen Sexualhormone zu denken.

DIAGNOSE

Diese Geschwülste durch bimanuale Untersuchung nachzuweisen gelingt meistens nicht. Die 17-Ketosteroidausscheidung ist auch hier, wie bei den Arrhenoblastomen, gewöhnlich normal. Eine sichere Diagnosestellung verbürgt allein die histologische Untersuchung.

Die Hiluszellen des Ovars weisen weitgehende Ähnlichkeit mit den Nebennierenrindenzellen auf. Nachdem in den Ovarien auch verirrte Nebennierenrindenzellen, ja sogar aus ihnen hervorgehende Tumoren vorkommen, können diese – besonders wenn sie in der Hilusregion liegen – differentialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten. Unter normalen Bedingungen wird die Unterscheidung der beiden Zelltypen durch ihre verschiedene Struktur erleichtert. Die Hiluszellen nehmen in kleinen Gruppen in der Umgebung der Nerven Platz, während die Nebennierenrindenzellen den Bau der normalen Nebennierenrinde nachzuahmen suchen. Im Falle einer Geschwulstbildung aber hört bei den ersteren die Beziehung zu den Nerven und bei den letzteren die regelmässige Struktur auf. Die Diagnose kann sich sehr schwer gestalten und es empfiehlt sich deshalb, auf das sorgsamste nach Reinkeschen Kristalloiden zu suchen. Ihr Auffinden lässt jeden Zweifel schwinden, da sie nur in den Leidigschen Hiluszellen vorkommen. Eine das normale Mass weit überschreitende 17-Ketosteroidausscheidung sowie der Nachweis von aus der Nebenniere stammenden Androgenen sprechen für pathologisch funktionierende Nebennieren bzw. Tumoren derselben.

THERAPIE

Sämtliche bislang mitgeteilten Hiluszelltumoren waren gutartig. Ihre Behandlung ist infolgedessen die einfache Entfernung. Nach der Exstirpation hören die Symptome auf, besonders die Defeminisation schwindet. Die Zeichen der Maskulinisation entwickeln sich oft nur teilweise zurück.

Feminisierende tubuläre Androblastome (Sertolizelltumoren)

Als erster hat SERTOLI (1865) die nach ihm benannten Zellen in den Hoden beschrieben. Diese Zellen finden sich in den Hodentubuli und fallen besonders dann auf, wenn das germinative Epithel aus irgendeinem Grunde fehlt. In der Regel liegen sie mit ihrer Längsachse vertikal zur Tubuluswand gerichtet, unter ihnen befinden sich den verschiedenen Stadien der Spermatogenese entsprechende Zellen. Meistens sind es zylinderförmige Zellen mit ovalem, vakuolisiertem Kern. Das Zytoplasma weist retikulären Bau auf und enthält Lipoidtröpfchen. Zellteilungen werden nicht beobachtet, sie sind selbst in den Tumoren als eine ausnahmsweise Seltenheit anzusprechen, weshalb die reinen tubulären Androblastome benigne Veränderungen darstellen.

Im Ovar wurde die erste tubuläre Geschwulst 1905 von PICK als Adenoma testiculare ovarii beschrieben. Bei der 24-jährigen Kranken hatte der hühnereigrosse Tumor eine fast ununterbrochene, zwei Monate anhaltende Uterusblutung verursacht. Klitoris-hypertrophie oder andere Maskulinisationserscheinungen fehlten.

Zunächst nahm man an, dass die Sertoli-Zellen Stütz- bzw. nutritive Funktionen erfüllen. Später stellte sich heraus, dass ihnen angesichts ihrer Hormonproduktion endokrine Bedeutung zukommt. Die Oestrogenwirkung der Sertolischen Zellen wurde bei Menschen und Tieren beinahe gleichzeitig entdeckt.

Über den ersten Fall im menschlichen Hoden berichtete 1946 TEILUM, der 1944 den linksseitigen Hodentumor eines 53-jährigen Mannes untersuchte, welcher mikroskopisch den verschiedenen Typen des Ovarialarrhenoblastoms entsprach. Der Tumor führte zur Entwicklung einer Gynaekomastie und zur Impotenz. Nach der Operation entwickelten sich die Brustdrüsen wesentlich zurück, die Oestrogenausscheidung liess nach und die Androgenausscheidung stieg.

Dieser Befund erweckte in TEILUM den Gedanken an homologe Gonadentumoren.

Bei Hunden gaben HUGGINS und MOULDER zuerst 1945 tubuläre lipoidhaltige Hodengeschwülste bekannt, in denen grössere Mengen Oestrogen nachgewiesen werden konnten, als die im Oestrus befindlichen Eierstöcke enthalten. Die Hunde fühlten sich zu den übrigen männlichen Hunden hingezogen, ihre Brust war geschwollen.

VORKOMMEN

Seit der Originalbeschreibung von PICK sind diese Tumoren unter verschiedenen Namen beschrieben worden; insgesamt wurden etwa 20–30 Fälle veröffentlicht.

Die feminisierenden tubulären Androblastome sind ziemlich selten, sie kommen in bedeutend geringerer Zahl vor als die feminisierenden Mesenchymome, können in jedem beliebigen Alter auftreten, erscheinen aber eher in der ersten Hälfte des geschlechtsreifen Alters.

HISTOGENESE

Die feminisierenden Androblastome sind aus Zellen aufgebaut, die im normalen Eierstock fehlen. Unseres Erachtens stammen auch diese Geschwülste von den pluripotenten Mesenchymzellen ab. Hierfür spricht auch die in feminisierenden Mesenchymomen häufig zu beobachtende ähnliche Struktur. In den experimentellen Mesenchymomen der Laboratoriumstiere kommen derartige Strukturen ebenfalls vor, was darauf schliessen lässt, dass auch die ätiologischen Faktoren ähnlich oder identisch sind.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Diese Geschwülste sind von mässiger Grösse, in der Regel faust- bis neugeborenenkopfgross. Sie haben eine eigene Kapsel von glatter Oberfläche. Die Substanz ist mittelmässig kompakt oder kann, da auch zystische Anteile vorkommen, fluktuieren. Die Schnittfläche weist regelmässig verlaufende Bindegewebssepten auf.

Histologisch ist die typischste Form die an die Hoden eines Neugeborenen erinnernde tubuläre Struktur. In den Tubuli werden die zylindrischen Sertoli-Zellen, mit ihrer Längsachse vertikal zur Tubuluswand gerichtet, sichtbar, wobei in der Mitte eine lumenartige Öffnung freigelassen wird. In anderen Fällen sieht man die Sertolischen Zellen in mehreren Zellreihen säulenförmig angeordnet, mit ihren Längsachsen senkrecht zur Längsachse der Säulen stehend. Solche Strukturen lassen sich damit erklären, dass der Schnitt parallel der Tubuluslängsachse verlief. Daneben können aber auch an den primitiven Keimstrang erinnernde, aus spindelförmigen, eher Bindege-

webscharakter zeigenden Zellen bestehende Stränge vorkommen, die entweder gerade oder unregelmässig verlaufen. Diese Struktur stimmt völlig mit der bei virilisierenden Androblastomen überein. Vereinzelt können sogar auch Leydigsche Zellen vorkommen, doch werden klinisch Zeichen einer Maskulinisation nicht wahrnehmbar. Die letztgenannten Strukturen kommen allerdings nur in verhältnismässig kleinen Gebieten vor. Für die feminisierenden Androblastome ist in erster Linie der tubuläre Bau kennzeichnend. Die Hormone werden wahrscheinlich von den die Tumortubuli auskleidenden Sertolischen Zellen oder von den im Stroma verstreuten, manchmal an Granulosazellen, manchmal an Thekazellen erinnernden Zellen produziert. In den feminisierenden Androblastomen sind Zellteilungen selten, es handelt sich um histologisch und klinisch gutartige Gebilde.

SYMPTOME

Schon Robert MEYER stellte fest, dass die reifen tubulären Arrhenoblastome nur selten Maskulinisation verursachen, sondern gerade im Gegenteil meistens Blutungsanomalien und Zeichen eines Oestrogenüberschusses aufweisen, weshalb man sie nicht selten mit Granulosazelltumoren in Beziehung brachte und sie „folliculome lipidique“, tubulöse oder adenomatöse Granulosazelltumoren nannte (55, 106, 158, 227, 286 usw.). TEILUM wies darauf hin, dass die Wirkung dieser, die männlichen Gonaden nachahmenden Geschwülste durch die den Sertolischen Zellen der Hoden entsprechende und in Ovarialgeschwülsten vorkommende Zellen verursacht ist. Hiermit hatte er eine neue Gruppe, die Gruppe der feminisierenden Androblastome eingeführt. DUBRAUSZKY und STOLL gelang es, in 2 und AMROMIN und HAUMEDER in einem solchen Tumor Oestrogene nachzuweisen. In allen drei Fällen hatte der Tumor Blutungen in der Menopause und glandulär-zystische Hyperplasie der Uterusschleimhaut verursacht.

Diese Geschwülste können die gleichen Symptome auslösen wie die feminisierenden Mesenchymome (62, 225, 230 usw.); so sah z. B. HENDERSON bei einem 7-jährigen Mädchen Pseudopubertas praecox mit Scheidenblutung. Es kommt aber auch vor, dass dem Tumor androblastomatoses Gewebe oder Hiluszellen untermischt sind, so dass eine hormonal gemischte (feminisierende und maskulinisierende) Wirkung resultiert, wie im Falle der von MEYER als Gynandroblastome bezeichneten Tumoren.

DIAGNOSE

Die Diagnose der feminisierenden tubulären Androblastome wird vor allem durch die Tastbarkeit des Tumors und nach der Operation durch dessen histologisches Bild erleichtert. Das Lumen der Tubuli ist in gewissen Fällen von Zylinderzellen umgeben, während in anderen diese Kanälchen eher an die infantilen Hodenkanälchen erinnern und die Zellen den Sertolischen Zellen ähnlich sehen. Längsschnitt der Tubuli produziert ein eher säulenförmiges Bild, endlich kann auch in Begleitung der ersteren ein mehr aus bindegewebeähnlichen Zellen bestehendes, an einen Keimstrang erinnerndes Bild vorkommen. Ausser den drei erwähnten histologischen Strukturen wird die Diagnose durch die endokrinen Symptome erleichtert.

THERAPIE

Die feminisierenden tubulären Androblastome stellen meistens gutartige Veränderungen dar, wodurch der konservative Eingriff ermöglicht wird. Ihre Heilung ist die einfache Exstirpation.

EIGENES MATERIAL

Da die Hiluszellen oft den Nebennierenrindenzellen sehr ähnlich sehen, erhebt sich der Gedanke an eine gewisse Verwandtschaft der beiden Zelltypen. Ausgehend von der Überlegung, dass die Nebennierenrindenzellen auf ACTH reagieren, suchten wir experimentell eine Entscheidung dieser Frage herbeizuführen. Die Versuchstiere haben keine Hiluszellen oder wenigstens sind diese nicht so leicht zu erkennen wie im menschlichen Ovarium. Aus diesem Grunde nahmen wir unsere Versuche an Frauen vor, bei denen die operative Entfernung der Eierstöcke indiziert war; 6 Frauen wurden einer ACTH-Behandlung unterzogen (4 erhielten Cortrophin Z und 2 Exacthin). 4-7 Tage vor dem Eingriff wurden 20 int. Einheiten ACTH pro die verabreicht und parallel mit der Medikation auch täglich die 17-Ketosteroidausscheidung bestimmt. Die Wirksamkeit der Hormonbehandlung war durch die immer mehr gesteigerte 17-Ketosteroidausscheidung erwiesen, doch waren in den Hiluszellen der operativ entfernten Eierstöcke keinerlei Anzeichen einer Hyperfunktion oder Hyperplasie zu beobachten. Dieser Befund liess uns zu der Ansicht kommen, dass die Hiluszellen nur dem Einfluss des gonadotropen Hormons unterstehen.

In unserem vereinigten Material haben wir zwei feminisierende tubuläre Androblastome sowie ein feminisierendes und ein maskulinisierendes diffuses Androblastom untersucht.

Unter den 2658 in den letzten 25 Jahren an der Frauenklinik der Berliner Charité beobachteten primären echten Ovarialgeschwülsten kamen lediglich 2 Tumoren vor, in denen die androblastomatöse Struktur dominierte.

In dem einen Fall (C. D., Path. 1178/52 Bln.) handelte es sich um einen feminisierenden, hauptsächlich tubulär strukturierten Tumor bei einer 57-jährigen Frau. Auf Grund der Symptome lautete die klinische Diagnose: Granulosazelltumor, und erst die histologische Untersuchung ergab, dass der rechtsseitige apfelgrosse, solide gelbliche

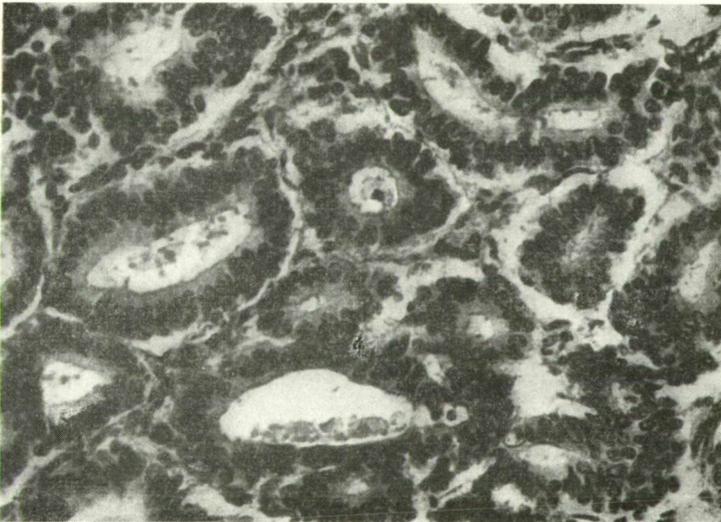


Bild 2. C. D., 57-jährig (Path. 1178/52 Bln.). Vorwiegend tubuläres Androblastom. Die Tubuli sind hauptsächlich von Zylinderzellen ausgekleidet.

Tumor ein tubuläres Androblastom war, welches im Endometrium im zehnten Jahre der Menopause aktive Proliferation verursachte. Die Tubuli der mit einer Bindegewebskapsel versehenen, vorwiegend tubulären Geschwulst sind von Zylinderzellen ausgekleidet. An anderen Stellen werden auch zu Säulen angeordnete Zylinderzellen und an den primitiven Keimstrang erinnernde, gerade oder oft launenhaft krumm verlaufende Trabekel sichtbar. Stellenweise sind inselartig Granulosazellnester zu beobachten (Bild 2).

Der zweite Tumor bestand bei einer 64-jährigen Frau (A. J., Path. 11874/36, Bln.), die niemals schwanger gewesen war. Die ursprüngliche Diagnose lautete: teils sarkomatöser, teils luteinierter Ovarialtumor. Im 11. Jahre der Menopause hatte die Kranke regelwidrige Blutungen. Der Uterus und die beiderseitigen Adnexe waren entfernt worden. Die Gebärmutter war vergrößert, 10,5 cm lang, und das Endometrium polypös verdickt. Das eine Ovar war fibrös und das andere enthielt unter der Rindensubstanz eine homogene, gedunsene, gelbliche, stellenweise 1–2 mm und anderwärts etwa 8 mm dicke luteinartige Masse. Zwei Mäuseimplantationen verliefen mit auf Oestrin negativem Ergebnis. Histologisch war das Grundgerüst der Eierstockgeschwulst aus spindelförmigen oder ovalen bindegewebsartigen, zu Septen geordneten Zellen gebildet. Zwischen diesen lagen in kleineren und grösseren Inseln unregelmässig geformte vieleckige, den Hiluszellen auffallend ähnliche oder ganz mit ihnen übereinstimmende Zellen mit blassem schaumigem Plasma. Die Zellkerne waren gross, rund und ziemlich chromatinarm. Da mit Trichrom gefärbte Schnitte nicht zur Verfügung standen, konnten wir nicht nach Reinkeschen Kristalloiden forschen (Bild 3). Das Endometrium zeigte glandulär-zystische Hyperplasie, histologisch mit einigen krebsverdächtigen Stellen. Die Muskel- und Bindegewebelemente der Uteruswand dominierten. Einen weitgehend ähnlichen Ovarialtumor beschrieben BRUX und DORANGEON sowie SCULLY. Unseres Erachtens handelte es sich auch bei diesen um Hiluszelltumoren.

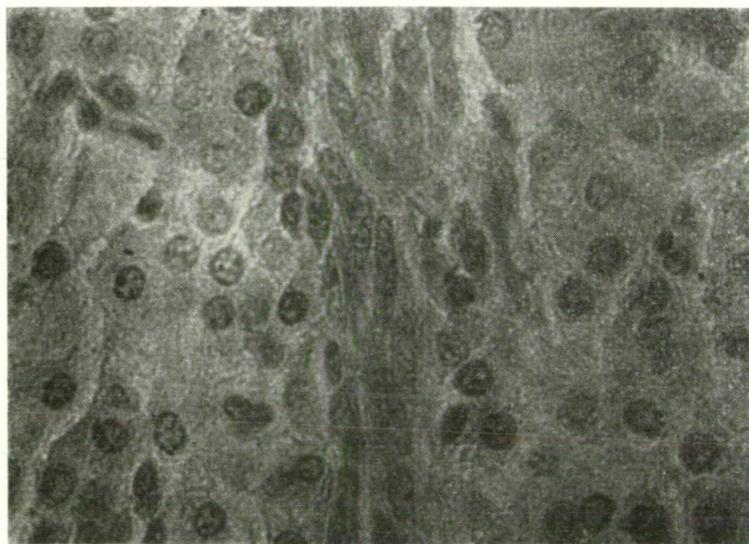


Bild. 3. A. J., 64-jährig (Path. 11874/36 Bln.). Feminisierender Hiluszelltumor. Grosse, auffallend an Hiluszellen erinnernde Geschwulstzellen mit blassem, schaumigem Plasma. Im Geschwulstparenchym ist ein aus Bindegewebszellen bestehendes dünnes Septum sichtbar.

In dem Szegeder Material beobachteten wir ebenfalls zwei vorwiegend androblastomatös aufgebaute Geschwülste: einen feminisierenden tubulären und einen maskulinisierenden diffusen Hiluszelltumor.

In dem ersten Fall (S. I., 26-jährig, Path. 3892/58 Szgd.) gibt die Patientin an, seit einem Jahre nur 2-oder 3mal menstruiert zu haben. Wegen auf eine akute abdominale Katastrophe deutenden Symptomen erfolgte Aufnahme in ein Krankenhaus. Körper, Brüste und äussere Genitalien sind infantil. Bei der Operation wird ein vom rechten Eierstock ausgehender neugeborenenkopfgrosser, stielgedrehter Tumor entfernt. Die Grösse des Uterus bei der Untersuchung bzw. bei der Operation entsprach dem III. Schwangerschaftsmonat. Nach dem Eingriff wurde der Uterus wieder kleiner.

Die Schnittfläche der glattkapseligen, mittelmässig kompakten Geschwulst war homogen grünlich-weiss und an anderen Stellen von graubrauner Farbe. Mikroskopisch ist ein Ovariumgewebe nicht erkennbar, statt dessen wird zellreiches fremdes Gewebe – durch spärliches, Bündel bildendes Bindegewebe in Läppchen geteilt – sichtbar. Die Parenchymzellen der Geschwulst sind grosse, vieleckige, stellenweise elongierte zylindrische Zellen in tubulärer Anordnung. Hie und da enthalten die Tubuli auch eine eosinophile sekretartige, homogene Masse. Das Zellplasma ist schaumig und vakuolisiert. Anderenorts sind die Zellen zu Säulen angeordnet oder bilden kompakte Nester. Die Kerne sind rund und enthalten feines Chromatin. Kernteilungen sind nicht häufig. Mit Sudan III-Färbung sind im Tumor Lipoide nachweisbar.

Der zweite Fall (J. J., J. Nr. 634/57 Szgd.) (7 Geburten, 0 Aborte) wurde mit 73 Jahren in die Klinik aufgenommen. Erste Menstruation mit 14 Jahren, später wöchentlich 2–3 Tage dauernde Blutungen. Seither begann gesteigerter Haarwuchs im Gesicht, der vom 46. Lebensjahr an so stark war, dass Patientin sich wöchentlich zweimal rasieren musste. Schon vor Jahrzehnten setzte Ausfall des Kopfhaares ein, was sie auf die Geburten zurückführte. Vor 7 Jahren, im Alter von 66 Jahren, hatte sie schon einmal in der Klinik gelegen. Damals wurde wegen der abnormalen Blutungen Abrasio des vergrösserten Uterus vorgenommen, doch konnte kein Schabssel erhalten werden. Nach der erfolglosen Curettage wurde eine Röntgenkastration eingeleitet. Bei der zweiten Aufnahme erschien Patientin wegen seit 3 Tagen bestehenden Blutungen.

Status z. Z. der Klinikaufnahme: mittelmässig entwickelte und ernährte, alte Kranke. Schläfengegend und Schädeldach kahl, auf letzterem nur einige vereinzelte Haare. Im Gesicht findet sich ein ziemlich dichter, kräftiger, dunkelbrauner rasierter Bart und Schnurrbart. Die Brüste sind dem Alter entsprechend atrophisiert, die Schamhaare vom männlichen Typ. Klitorislänge 3,5 cm. Das Präputium lässt sich ebenso nach hinten ziehen wie bei einem Penis, darunter Smegma. Die grossen Labien sind nicht geschrumpft, sondern eher hypertrophisiert. Gynäkologischer Befund: Alter Dammriss II. Gr., klaffender Introitus, säuglingskopfgrosser derber Uterus in Anteflexion, dessen Fundus sich zwei Querfinger unter dem Nabel befindet. Sofern die fette Bauchwand eine Orientierung gestattet, scheinen die Adnexe intakt zu sein.

Die Blut- und Urinuntersuchungen liefern normale Ergebnisse. Am Tage nach der Aufnahme wird die Abrasio vorgenommen; das geringe Schabssel erwies sich histologisch als atrophisches Endometrium. Da Patientin schon zum zweitenmal wegen der Blutungen erschien, wurde der Uterus supravaginal amputiert und auch die Adnexe mitentfernt.

Nach dem Eingriff erfolgt ungestörte Heilung. Die Bart- und Schnurrbarthaare wachsen nach der Operation langsamer.

Operationspräparat: Nach Formalinfixierung 16×14×9 cm grosser amputierter Uterus mit Adnexen. Wanddicke des Uterus durchschnittlich 4 cm. An der Schnittfläche

der Uteruswand werden längs-, quer- und schrägverlaufende fadendünne, sehnartige weisse Streifen sichtbar, die oft parallele Anordnung zeigen. Endometrium etwa 1 mm dick, blass rosafarben, stellenweise mit punktartigen Blutungen. Das rechte Ovar ist $3,5 \times 2,5 \times 2$ cm gross, mit leicht höckeriger weisslichgrauer Oberfläche. An der Schnittfläche nimmt beim Hilus ovarii ein scharf konturierter, 21×16 mm grosser bräunlichgrauer, derber, aus Fremdgewebe bestehender Herd Platz, dessen Schnittfläche von gelblichgrauen Flecken mit unebenen Rändern unterbrochen ist. Der Tumor ist von dem Hilusbindegewebe und dem zur Seite gedrängten Eierstockgewebe umgeben. Der linke Eierstock hat dem Alter entsprechende Grösse, eine leicht unebene Oberfläche und die Schnittfläche lässt nichts Pathologisches feststellen.

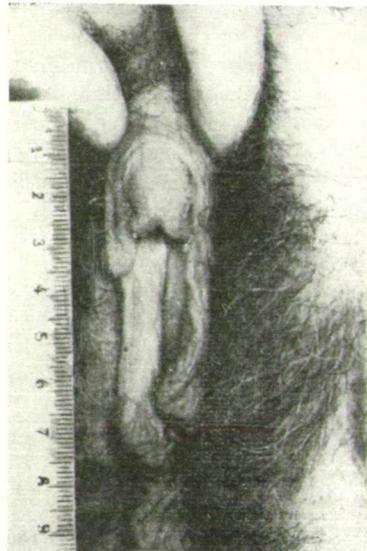
Mikroskopische Untersuchung der Uterusschnitte lässt hauptsächlich eine Muskelhypertrophie erkennen; die Hyperplasie der Bindegewebsfasern ist geringeren Grades. Tumoröse Veränderungen sind im Uterus nicht wahrzunehmen; das Endometrium ist atrophisiert, die histologische Struktur des linken Ovars entspricht dem Alter der Kranken.

Die Substanz des rechten Ovars ist durch den ungefähr in dessen Mitte liegenden Tumor zur Seite gedrängt, das umgebende Ovarialgewebe schliesst also den Tumor kapselartig ein. In dem geschrumpften Ovar werden nur einige Corpora albicantia sichtbar. Am Rande des Tumors sind – entsprechend dem Ovarialhilus – zahlreiche dickwandige Gefässe und einzelne Nerven wahrnehmbar. Das Geschwulstgewebe besteht aus grossen runden bzw. polygonalen Zellen, die gewissermassen an Epithelzellen erinnern und stellenweise pflasterartige Anordnung zeigen. Während sie an einigen Stellen dicht beieinanderliegen, finden wir sie an anderen in einiger Entfernung voneinander und in eine blassrosa Masse eingebettet. Zwischen den Parenchymzellen werden auch geringe Mengen Bindegewebsstroma sichtbar. Die Grenzen der Parenchym-

Bild. 4. J. J., 73-jährig (J. Nr. 634/57 Szgd.). Virilisierender Hiluszelltumor.

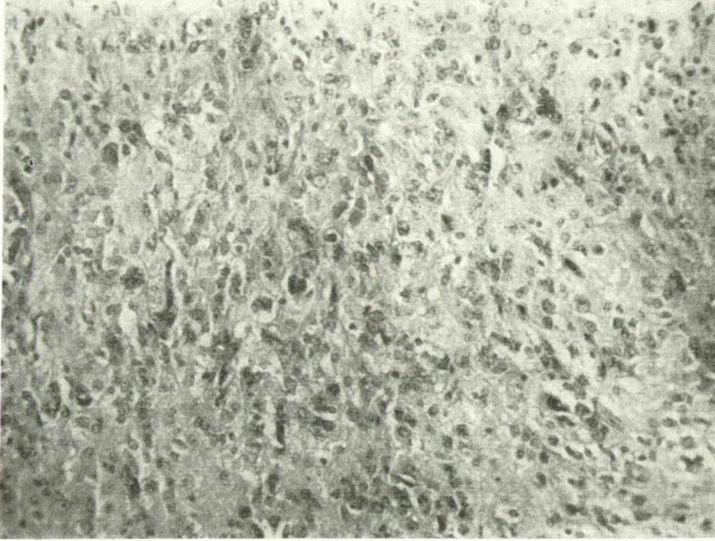


a) Gut entwickelter Bart und Schnurrbart.



b) Klitorishypertrophie.

Bild 4. J. J., 73-jährig (J. Nr. 634/57 Szgd.) Virilisierender Hiluszelltumor.



c) Hiluszelltumor. Die Zellen erinnern stark an die normalen Hiluszellen.



d) Reinkesche Kristalloide in den Geschwulstzellen (Immersionvergr. 1350 \times).

zellen sind meistens unscharf, zwischen den einzelnen Zellen bestehen nur geringe Form- und Grössenunterschiede. Interzellulär, nicht selten aber auch intrazellulär, sind Vakuolen festzustellen. Das Zytoplasma färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin blassrosa und weist schaumige bzw. granulöse Struktur auf. Der grosse, vakuolisierte basophile, sich hellblau färbende Zellkern liegt gewöhnlich zentral und enthält 1–2 Nukleoli. Kernteilungen werden nur vereinzelt gesichtet.

Färbung mit Trichrom nach CROSSMON lässt in den Zellen hie und da Reinkesche Kristalloide mit angeschnittenen Enden erkennen, die meistens in der Längsachse der Zelle Platz nehmen und auch den sonst zentral liegenden Kern seitwärts drängen. Die Kristalloide werden manchmal in mehreren benachbarten Zellen gleichzeitig sichtbar, während sie in anderen Gesichtsfeldern vollkommen fehlen (Bild 4).

Sudan III-Färbung fördert im Tumorgewebe intra- und extrazellulär verstreut sudanophile, lebhaft orangefarbene Granula zutage.

Immersionsvergrößerung lässt in den Kernen der Tumorparenchymzellen Sex-Chromatin feststellen. Zählung von je 500 Zellkernen ergab in 281 (52,3%) zusätzliches Chromatin.

Bei der Durchsicht der feminisierenden Mesenchymome unseres Materials fiel schon am Anfang auf, dass wir relativ häufig typisch tubulären, trabekulären bzw. mehr oder weniger das histologische Bild der Arrhenoblastome nachahmenden androblastomatösen Strukturen begegneten. Bei eingehenderer Untersuchung stellte sich heraus, dass von den 66 feminisierenden Mesenchymomen 21 (31,82%) androblastomatöse Gebiete enthielten. Makroskopisch unterscheiden sich solche Tumoren in nichts von den übrigen feminisierenden Mesenchymomen. Auch ihre Grösse ist ähnlicherweise variabel (auch der eine zweimenschenkopfgrosse Tumor enthielt derartige Anteile).

Das Auftreten solcher Mischtumoren ist ebenfalls in jedem Alter möglich, ihr Vorkommen in den einzelnen Altersstufen veranschaulicht Tabelle 1.

Ihre Hormonproduktion und die damit verbundenen klinischen Symptome stimmen vollkommen überein mit denen der reinen feminisierenden Mesenchymome. Im Kindesalter rufen sie – wie in unserem folgenden Falle – Pseudopubertas praecox hervor.

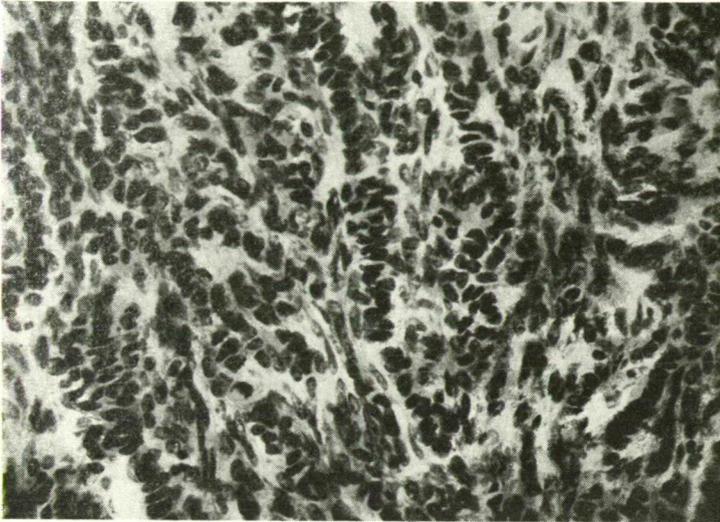
Die Eltern der dreieinhalbjährigen *Gy. I.* (Path. 1115/43 Szgd.) gaben an, bei dem Kinde seit einigen Monaten Blutungen aus der Scheide beobachtet zu haben. Bei der Untersuchung wurden walnussgrosse Brüste, schwache Behaarung des Schamhügels und der Achselhöhlen, sowie in der Bauchhöhle rechtsseitig eine faustgrosse Resistenz festgestellt.

In dem entfernten mannesfaustgrossen Tumor mit glatter Oberfläche fanden sich mehrere kleine Zysten, durch verruköse Septen voneinander getrennt. Die mikroskopische Untersuchung lässt eine aus faserigem Bindegewebe bestehende Kapsel erkennen. Das Geschwulstgewebe besteht aus diffusen Feldern von Zellen, welche an die in der Membrana granulosa der Follikel befindlichen Zellen erinnern. Stellenweise wird unregelmässig tubuläre Struktur sichtbar; die auskleidenden Zylinderzellen zeigen radiale Anordnung. Innerhalb der Tubuli werden kleinere und grössere Hohlräume sichtbar, Kernteilungen werden nur vereinzelt gesichtet. Unseres Erachtens handelt es sich um einen Mischtumor, in dem neben der Granulosazellstruktur auch tubuläre (androblastomatöse) Zonen zu beobachten sind.

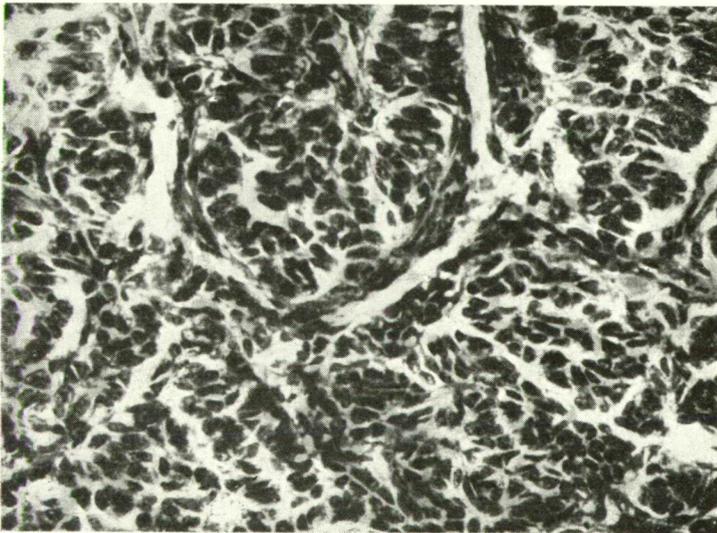
Im geschlechtsreifen Alter lösen sie unregelmässige Blutungen aus, wie in unserem folgenden Falle.

P. I., (J. Nr. 355/46 Szgd.) 34-jährig, I Partus, 0 Abortus. Erste Menstruation im Alter von 15 Jahren, später 28-täglich Blutungen von 4–5 Tagen Dauer. Letzte nor-

Bild. 5. P. I., 34-jährig (J. Nr. 355/46 Szgd.). Feminisierendes Mesenchymom.



a) Pseudoadenomartig angeordnete Granulosazellen.



b) An den primitiven Keimstrang erinnernde, in Arrhenoblastomen häufig anzutreffende säulenartige Zellanordnung.

male Blutung vor 8 Monaten. Vor 3 $\frac{1}{2}$ Monaten erfolgte wegen der seit 3 Monaten bestehenden unregelmässigen Blutung Abrasion bei einem Privatarzt, der einen Polyp entfernte. Nach diesem Eingriff keine Blutungen mehr. Seit 5 Tagen ist der Bauch aufgetrieben, Unterleibsschmerzen und Fieber. Bei der Aufnahme besteht Fieber, Bauch stark vorgewölbt, darin eine kinderkopfgrosse, empfindliche, fluktuierende Resistenz. Portio livid, aus dem Gebärmuttermund mittelstarke Blutung.

Operation: Entfernung des 20×18×20 cm grossen stielgedrehten, mehrfächerigen zystischen Tumors. Einige Kammern enthalten Blutgerinnsel. Zwischen den Zysten werden buttergelbe Herde aus fremdem Gewebe von Walnussgrösse sichtbar.

Histologisch erwies sich der Tumor als eine Granulosazellgeschwulst von gemischtem Bau: Neben zylindromatösen, moiréartigen und pseudoadenomatösen Gebieten waren auch an den primitiven Keimstrang erinnernde Strukturen und sogar auch Tubuli zu beobachten (Bild 5).

In anderen Fällen sieht man im geschlechtsreifen Alter gerade das Entgegengesetzte: der Tumor verursacht Amenorrhoe. Die Amenorrhoe kann eine sogenannte hyperhormonale sein, kann aber auch den Eindruck einer unterdrückten Oestrogenwirkung erwecken, wie wir es in dem einen unserer Fälle sahen. Die Genitalien sind atrophisiert und binnen einigen Tagen tritt keine Entziehungsblutung auf, sondern die Blutung erscheint erst nach einem Monat. Ungefähr soviel Zeit wird benötigt, damit der nun schon ungehindert funktionierende intakte Eierstock im Endometrium das normale Zyklusbild aufbaue.

V. F. (Path. 238/34 Szgd.). Der Fall wurde seinerzeit von FELLETÁR als Granulosazelltumor mitgeteilt. Bei der 30-jährigen Frau, die nie schwanger gewesen war, hatte die letzte Blutung vor 12 Jahren bestanden. Zeitweise treten Kopfschmerzen, Schwindel und unsichere Schmerzen im Unterleib auf.

Bei der Aufnahme: Gut entwickelte Brüste, Schamhaare normal, weiblich. Links neben dem kleinen mobilen Uterus wird eine hühnereigrosse, kompakte Resistenz fühlbar.

Vier Wochen nach der Entfernung des Tumors Menstruation. Die Menses traten aber nur einigen Male auf, dann wurde Patientin gravid und gebar 14,5 Monate nach der Operation eine gesunde Tochter.

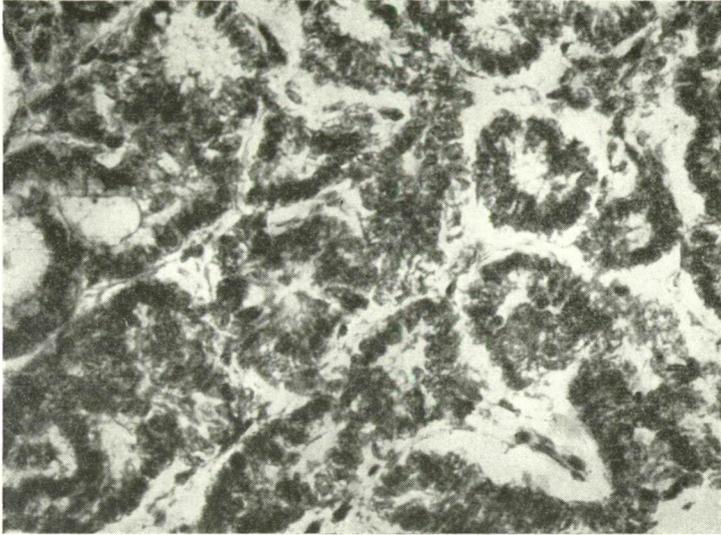
An der grauweissen Schnittfläche des 4,6×3,1×5 cm grossen eierstockförmigen, massiven Tumors waren stellenweise stecknadelkopf- bis erbsengrosse lebhaft gelbe Knötchen sichtbar.

Histologisch: Die Kapsel der Geschwulst bildete das zur Seite gedrängte Ovarialgewebe, der Tumor erwies sich grösstenteils als mikro- bzw. makrofollikulär strukturierter Granulosazelltumor, an dem einen Ende mit androblastomatösem Bau: durch feine Bindegewebssepten getrennte, mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidete Lumina. An anderen Gebieten befinden sich aus zweireihigen Zylinderzellen bestehende, geradeverlaufende Säulen. Im Hilusanteil der Geschwulst zahlreiche zu Nestern angeordnete Hiluszellen (Bild 6).

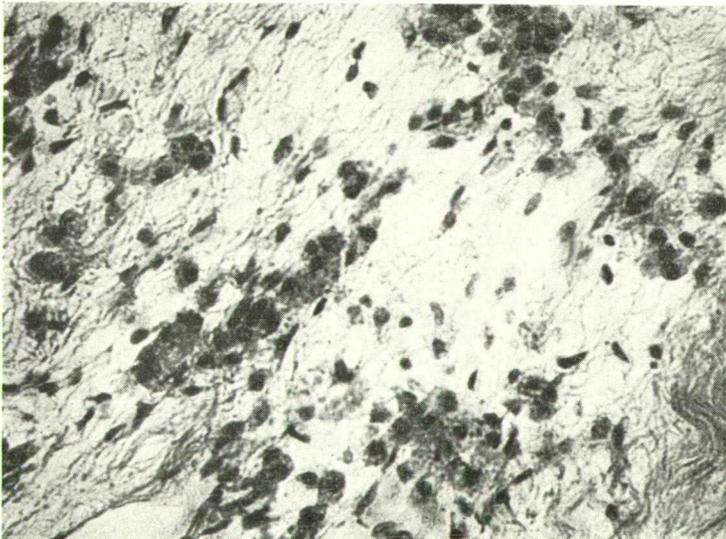
In diesem Falle ist die seit 12 Jahren bestehende Amenorrhoe, der kleine Uterus und die 10-jährige Sterilität schon eher als Defeminisation aufzufassen. Es ist vorstellbar, dass der Tumor geringe Mengen Oestrogens produzierte, die von den aktiven Hiluszellen kompensiert wurden und diese sogar eine gewisse Defeminisation hervorrufen konnten.

Auf den Einfluss solcher Tumoren kann das Klimakterium verzögert eintreten und es kann vorkommen, dass selbst im 6. Lebensjahrzehnt auf die Wirkung der Hor-

Bild. 6. V. F., 30-jährig (Path. 238/34 Szgd.). Feminisierendes Mesenchymom, darin



a) mit Zylinderepithel ausgekleidete Lumina.



b) in der Hilusregion zu Nestern angeordnete Hiluszellen.

monproduktion die mit den Wechseljahren einhergehenden subjektiven Beschwerden (Hitzewallungen) vollkommen fehlen.

F. P. (J. Nr. 260/40 Szgd.), 55-jährig, 1 Partus, 0 Abortus. Erste Menstruation mit 14 Jahren, später alle 4 Wochen regelmässig Blutungen von 3-4 Tagen Dauer. Letzte Blutung 5 Wochen vor der Klinikaufnahme. Patientin gibt an, dass seit cca. 5 Jahren die Blutungen unregelmässig in 2-6-wöchigen Intervallen erscheinen und sich 5-7 Tage hinziehen. Zeitweise bestehen Unterleibsschmerzen. Klimakterische Beschwerden bestehen nicht. Der vor 5 Jahren wegen ähnlichen Beschwerden aufgesuchte Arzt hatte Röntgenbestrahlung vorgenommen, da aber keine Besserung eintrat, suchte Patientin die Klinik auf.

Bei der Aufnahme ist ein etwas mehr als faustgrosser Uterus und rechts davon ein hühnereigrosser Tumor palpabel.

Operation: Amputation des myomatösen Uterus mitsamt den Adnexen. Ungestörte Heilung.

Die eine Kapsel besitzende Eierstockgeschwulst erwies sich als ein diffuser Granulosazelltumor. Die Parenchymzellen liegen an vielen Stellen säulenartig angeordnet und erinnern an den primitiven Keimstrang. Derartige Gebiete wurden oft bei mit Maskulinisation einhergehenden Arrhenoblastomen beschrieben. Tuben und Endometrium wiesen Zeichen einer Hyperoestrinisation und letzteres eine glandulär-zystische Hypertrophie auf. In der Uteruswand lag ein verkalktes Fibromyom.

Auch in Verbindung mit diesen Geschwülsten können zunächst Blutungssymptome auftreten, doch werden später endokrine Symptome vermisst. Eventuell ist auch bei diesen Tumoren an eine hormonale Erschöpfung zu denken, wie es besonders bei Thekazellgeschwülsten zuweilen vorkommt. In unserem im folgenden zu schildernden Falle hatte der kleine Tumor ebenfalls Blutungsbeschwerden verursacht, die nach 4 Jahren, als er schon Menschenkopfgrosse erreicht hatte, vermisst wurden.

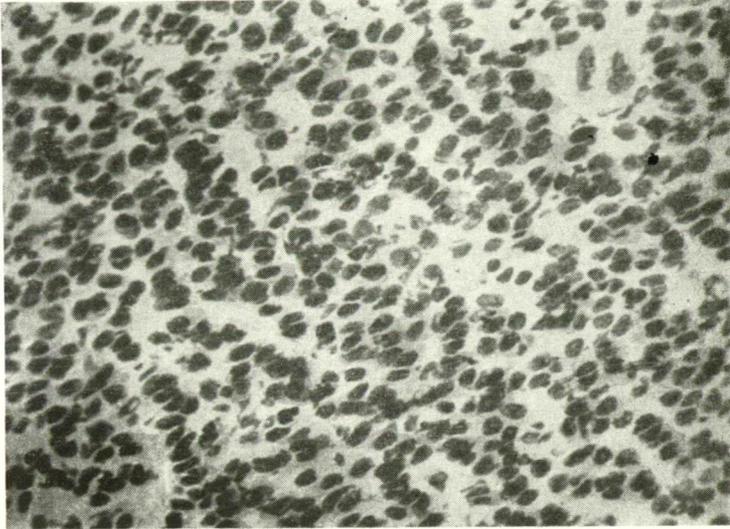
T. I. (J. Nr. 2327/59, Szgd.), 52-jährig, 4 Geburten, 0 Aborte. Erste Menses mit 13 Jahren, später 28-täglich 4 Tage dauernde Blutungen. Vier Jahre vor der Klinikaufnahme wurde wegen den seit 3 Monaten bestehenden unregelmässigen Blutungen in einem Krankenhaus eine Abrasion vorgenommen. Das Schabsel zeigte ein in der Proliferationsphase befindliches Endometrium, der Uterus fühlte sich grösser an als üblich und hatte eine höckerige Oberfläche.

Bei ihrer Aufnahme in die Klinik gibt Patientin an, seit einem Jahre das Wachsen einer Geschwulst im Bauche zu spüren, hat aber sonst keine Beschwerden. Die Untersuchung lässt eine manneskopfgrosse Veränderung feststellen, die sich aus dem Becken in die Bauchhöhle vorwölbt.

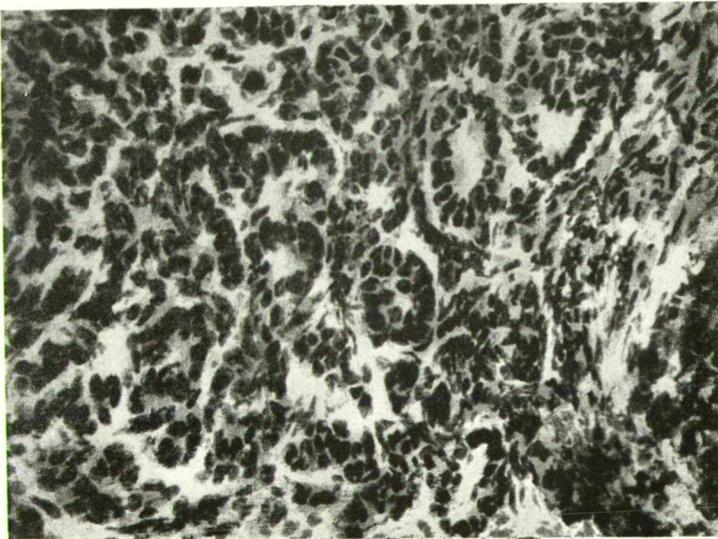
Bei der Operation stellt sich heraus, dass der manneskopfgrosse Tumor vom linken Ovar ausging, teilweise zwischen den Blättern des Ligamentum latum Platz nahm und den Uterus, der etwas grösser als im Klimakterium üblich, nach rechts drängte. Es wurde nur die Geschwulst entfernt. Postoperativ gute Heilung.

Die Schnittfläche der mit einer Kapsel versehenen Geschwulst ist blassgrau, vereinzelt mit kleineren oder grösseren gelben nekrotischen Herden. Die aus verschiedenen Tumorpartien angefertigten Schnitte liessen grösstenteils tubuläre Struktur erkennen. Das Lumen war von ein- oder mehrreihigem Zylinderepithel umgeben. Hie und da fehlt das Lumen und es kommt eine trabekuläre Struktur zustande. An anderen Stellen ist der Epithelcharakter der Parenchymzellen nicht so ausgeprägt, sie haben gewissermassen Spindelform und sind zu Bündeln geordnet wie der primitive Keimstrang. An wieder anderen Stellen werden grosse, aus typischen Granulosazellen bestehende Zellnester mit zahlreichen kleinen Hohlräumen sichtbar (mikrofollikuloides Bild).

Bild. 7. T. 56-jährig (Path. 11279/35 Bln.). Feminisierendes Mesenchymom.

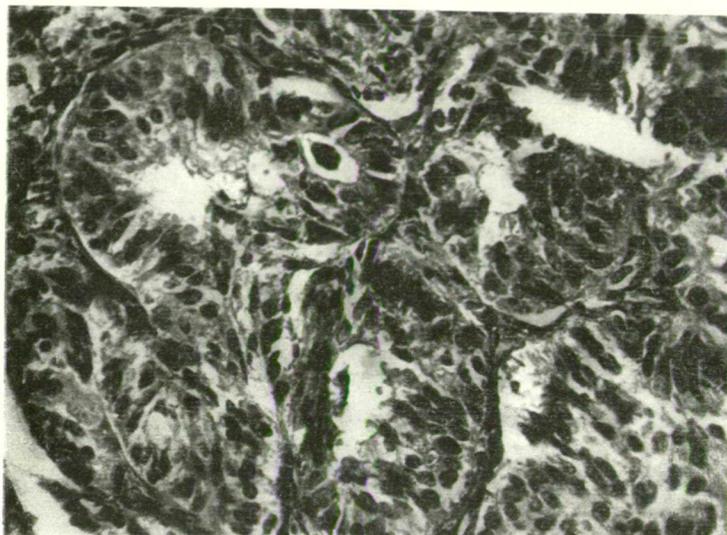


a) Diffuser Granulosazellenteil.

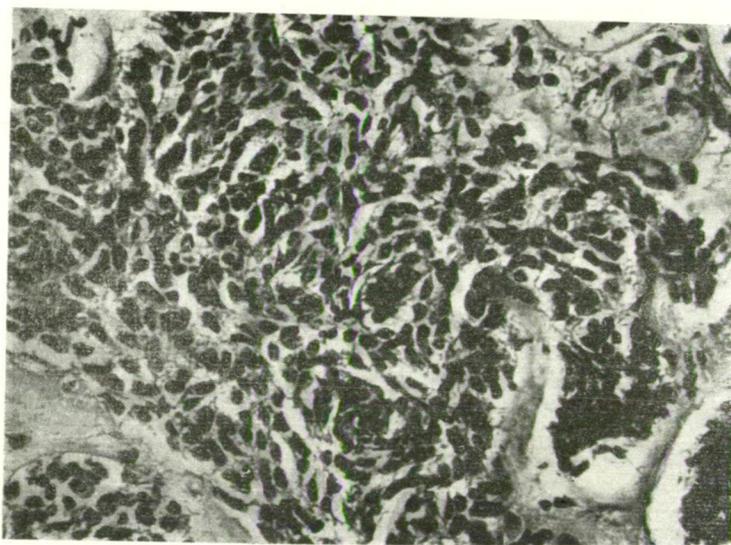


b) Mit einer Zellschicht ausgekleidete Tubuli.

Bild. 8. T. I. 52-jährig (J. Nr. 2327/58 Szgd.). Feminisierendes Androblastom bzw. Mesenchymom.

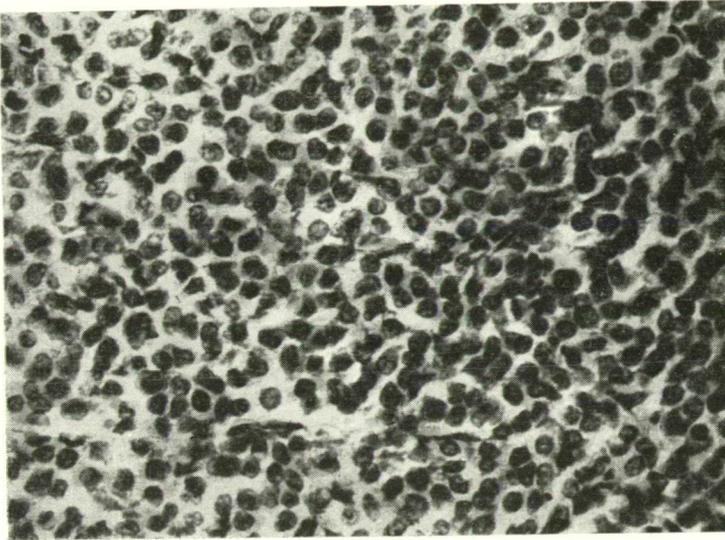


a) Mit Zylinderepithel ausgekleidete Tubuli.

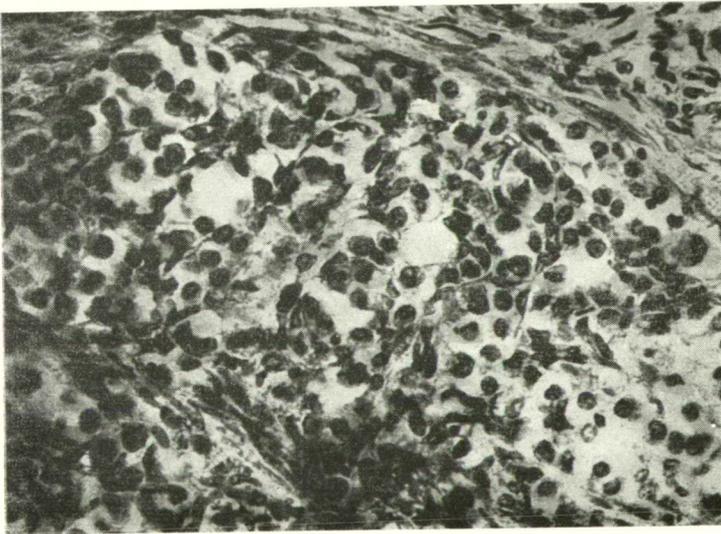


b) Granulosazellnest.

Bild. 9. L. K., 61-jährig (J. Nr. 210/52 Bln.). Feminisierendes Mesenchymom.

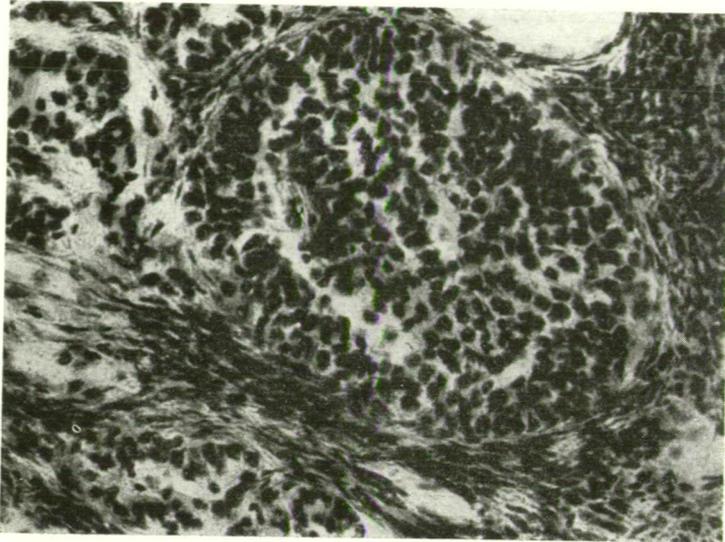


a) Diffus angeordnete Granulosazellen.

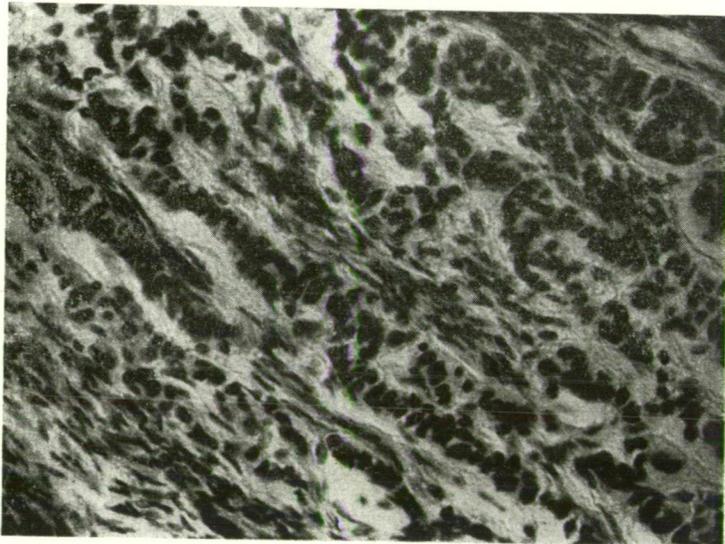


b) Unregelmässige drüsenartige Tubuli, in der Mitte mit Lumina.

Bild 10. M. F. 81-jährig (J. Nr. 1277/58 Bln.). Feminisierendes Mesenchymom.



a) Neststruktur aufweisender zylindromatöser Granulosazelltumor.



b) Strangartig und zu Tubuli angeordnete Granulosazellen.

Obzwar die Geschwulstzellen keinen wesentlichen Polymorphismus oder Polychromasie zeigen, kommen Kernteilungen doch vor. An mehreren Stellen begegnet man einem ausgesprochen karzinomatösen Bilde, was den Tumor histologisch bösartig erscheinen lässt (Bild 8).

Auch die von androblastomatöser Struktur unterbrochenen feminisierenden Mesenchymome rufen in der Menopause gewöhnlich unregelmässige Blutungen hervor.

B. B. (J. Nr. 663/57 Bln.), 67-jährig, 4 Geburten, 0 Abortus. Erste Menstruation mit 16 Jahren, später 4-wöchentlich Blutungen von 4 Tagen Dauer. Letzte Blutung im 47. Lebensjahr. Seit einem Jahre geringfügige Blutungen, weshalb auch vor einem Jahre eine Abrasion vorgenommen wurde, die histologisch aber nur Entzündung ergab. Seit 5 Monaten bestehen fast tägliche Blutungen und seither erfolgte eine Gewichtsabnahme von 14 kg. Patientin klagt über leichte Kreuzschmerzen.

Bei der Aufnahme ist die Gebärmutter durch eine rechtsseitige höckerige Geschwulst an die Symphyse gedrängt. Mittels Laparatomie wurde der etwas vergrösserte, dickwandige Uterus mitsamt den Adnexen entfernt. Der rechte Eierstock war in einen kinderkopfgrossen, teils zystischen, teils soliden Tumor umgewandelt, der auch Nekrosen und Blutungen enthält.

Die Zellen des Tumorparchyms sind zu zylindromatösen Inseln geordnet, in denen mikrofollikuloide Struktur mit Call-Exnerschen Körperchen sichtbar wird. Die Randzonen enthalten keimstrangähnliche, aus zwei Zellreihen bestehende Stränge und mit Zylinderzellen umgebene Tubuli. Das Endometrium befindet sich im Stadium der aktiven Proliferation.

V. J. (J. Nr. 192/60, Szgd.), 61-jährig, 4 Geburten, 1 Abortus. Regelmässige Menses seit dem 14. Jahre, letzte Blutung im Alter von 52 Jahren. Im Alter von 57 und 58 Jahren Abrasion wegen Blutungen. Histologisch bestand in beiden Fällen eine Endometriumhyperplasie. Seit 4 Tagen erneut Blutungen und linksseitig Unterleibsschmerzen.

Bei der Untersuchung wird links neben dem vergrösserten Uterus eine walnuss-grosse empfindliche Resistenz fühlbar.

Abrasionsmaterial: Histologisch Hyperplasia glandularis cystica endometrii. Da die Blutung nicht aufhört, wird Totalexstirpation des Uterus und beider Adnexe vorgenommen. Ungestörte Heilung.

Uterus nach der Fixierung: $9 \times 7 \times 5$ cm, Wanddicke etwa 20 mm, Schleimhaut 6–7 mm dick, uneben, weich, polypös. Rechter Eierstock dem Alter entsprechend, narbig, der linke $6,5 \times 4 \times 3,5$ cm gross, von einer grauweissen Kapsel umgeben. Substanz mittelmässig kompakt. Schnittfläche stellenweise grauweiss, anderweitig mit kanariengelben Flecken untermischt.

Mikroskopisch erwies sich die Uterusvergrösserung als Myo-fibrohyperplasie mit einem erbsengrossen myomatösen Knoten in der Wand. Die Schleimhaut zeigt glandulär-zystische Hyperplasie. Im rechten Eierstock kortikale Stromahyperplasie. Das mehrschichtige Tubenepithel deutet auf Oestrogenstimulation hin. Die Geschwulst des linken Eierstockes ist von einer Bindegewebskapsel umgeben. Die makroskopisch grauweissen Gebiete erweisen sich als zellarmes, teilweise hyalinisiertes Bindegewebe, während den gelben Flecken entsprechend diffus angeordnete Granulosa- und Thekazellen erscheinen. Hier und da sind die Parenchymzellen elongiert und schmaler und zu unregelmässigen keimstrangähnlichen Bündeln zusammengefügt.

Es liegen Photogramme von denjenigen Tumoren bei (Bild 1 und 5–10), die ausser feminisierenden Mesenchymomanteilen (Granulosa- und Thekazellen) auch androblastomatöse Struktur aufweisen. Der Umstand, dass so häufig in ein und dem-

selben Tumor beide Gewebstypen nebeneinander vorkommen, deutet auf die enge Verwandtschaft der beiden Strukturen hin. Es ergibt sich sogar die Möglichkeit einer gemeinen Abstammung der beiden Gewebstypen aus dem Mesenchym. Das Eierstockmesenchym besitzt nämlich die Fähigkeit, sich in mehrere Richtungen zu differenzieren, darunter auch zu einer Struktur, welche den Bau der primitiven männlichen Gonaden nachahmt.

Die Ätiologie der feminisierenden Mesenchymome und Androblastome

(Experimentelle Ovarialtumoren)

Die feminisierenden Geschwülste gehören zu denjenigen Tumoren, über deren Ätiologie wir die meisten Kenntnisse besitzen. Dies ist einerseits dem grossen Interesse zu verdanken, welches ihnen entgegengebracht wird, und andererseits lösen diese Tumoren nicht nur lokale, sondern infolge ihrer Hormonproduktion auch endokrine Symptome aus, wodurch sie sich schneller verraten.

Auf den ersten ätiologischen Faktor wurde 1936 von FURTH und FURTH hingewiesen, die bei Mäusen mittels Röntgenbestrahlung experimentelle Eierstockgeschwülste und auch andere Geschwülste hervorriefen. Zwei Jahre nach der im jugendlichen Alter (2–5 Wochen) vorgenommenen Röntgenbestrahlung kam es zur Entwicklung der Tumoren, die nach der Feststellung von FURTH und BUTTERWORTH vorwiegend Granulosazellgeschwülste, Luteome und tubuläre Adenome waren und ihres Erachtens möglicherweise auch hormonal aktiv sind, worauf zumindest die Hyperplasie des Endometriums schliessen lässt.

Seit diesen Beobachtungen wurde von zahlreichen Autoren die Aufmerksamkeit auf ähnliche Entstehungsursachen auch an Hand von menschlichem Material gelenkt und über das Vorkommen von feminisierenden Mesenchymomen bei Frauen nach vorangegangener Radium- oder Röntgentherapie berichtet (109, 114, 122, 149, 198, 200, 277). Auch von unseren eigenen Kranken hatten 7 vor der Operation eine Röntgen- bzw. Radiumbestrahlung erhalten: 2 vor einem Jahr, 3 vor 1–5 Jahren und 2 vor 6–10 Jahren. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass ein Teil der Kranken – sowohl unserer eigenen als auch der im Schrifttum erwähnten – gerade wegen der durch die schon damals bestehenden feminisierenden Mesenchymome verursachten Blutungsanomalien bestrahlt wurden. Es liegen aber auch überzeugende Fälle vor, so z. B. die 32-jährige Kranke von HERTIG, die, als ihre Mutter wegen Brustkrebs bestrahlt wurde, neben dieser stand, und bei der sich kurze Zeit darauf Amenorrhoe entwickelte. Vier Jahre darauf kam es zur Hypermenorrhoe und zu einem palpablen Tumor, der sich als follikuloide Granulosazellgeschwulst erwies und Endometriumhyperplasie verursachte. Dennoch dürfte nur in einem Bruchteil der Fälle die Bestrahlung als ätiologischer Faktor in Frage kommen.

Den nächsten Anhaltspunkt für die Entstehung der feminisierenden Mesenchymome lieferten 1944 BISKIND und BISKIND, die mit den in die Milz kastrierter Ratten autoimplantierten Eierstöcken Geschwulstbildung auszulösen vermochten. Dies wurde später in zahlreichen Nachuntersuchungen bestätigt (21, 44, 45, 152, 165 usw.). Infolge des Eingriffes kommt es zur endokrinen Gleichgewichtsstörung, die in Beziehung zum Oestrogenabbau in der Leber steht und sich in einer Überproduktion des gonadotropen Hormons äussert. Unter diesen Umständen inaktiviert nämlich die Leber einen

bedeutenden Teil der über die Vena lienalis aus den transplantierten Ovarien kommenden Oestrogene, sodass deren inhibitorische Wirkung auf die Hypophyse ausfällt und so der Hypophysenvorderlappen in gesteigertem Masse gonadotropes Hormon produziert. Dieser kontinuierliche gonadotrope Stimulus führt dann nach Monaten zur Tumorbildung. Die Tumorbildung kann durch exogene Zufuhr von gonadotropem Hormon beschleunigt werden (20).

Ovarialtumoren konnten auch durch Parabiose von kastrierten und normalen Mäusen hervorgerufen werden (199). Hier vermögen die Oestrogene aus dem normalen Tier nicht in einer Menge in den kastrierten Partner zu gelangen, die genügen würde, die Produktion des gonadotropen Hormons in der Hypophyse zu hemmen. Vom kastrierten Tiere dagegen strömt das gonadotrope Hormon fortwährend und reichlich in das normale Tier über, bei dem es dann zur Entstehung von Ovarialtumoren kommen kann.

Unseres heutigen Wissens sind alle drei Typen der erörterten hormonbildenden Eierstockgeschwülste der ununterbrochenen gesteigerten Ausschüttung des gonadotropen Stimulus zuzuschreiben.

Im Falle einer Bestrahlung hören die Eierstöcke infolge der kastrierenden Strahlenwirkung mit der Hormonproduktion auf. Histologisch erinnert die Struktur der Ovarien der bestrahlten Mäuse an die alter Tiere. Derartige inaktive Eierstöcke versucht der Hypophysenvorderlappen durch gesteigerte Produktion des gonadotropen Hormons zur Funktion anzuregen.

Ein bis zu einem gewissen Grade ähnlicher Mechanismus liegt im Falle der Milzautotransplantation bei kastrierten Tieren vor. Hier erzeugt zwar das überpflanzte Ovar Oestrogene, doch wird dies von der Hypophyse nicht zur Kenntnis genommen, da sie in der Leber zu einem beträchtlichen Teil inaktiviert werden.

Bei der Parabiose von kastrierten und normalen Tieren wiederum ruft die Hypophyse des kastrierten Tieres infolge der gesteigerten Produktion des gonadotropen Hormons in dem normalen Tier die Entstehung der Eierstockgeschwulst hervor.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass von einigen Autoren (160, 232) über eine Zunahme der mittels chemischer Karzinogene in den Ovarien der Maus hervorgerufenen Granulosazellgeschwülste berichtet wurde, die auch zustande kam, wenn die Karzinogene nicht lokal zur Anwendung gelangten. Diese Tumoren erschienen häufiger und im früheren Alter als sonst in den unbehandelten Tieren.

In eigenen Versuchen haben wir durch Transplantation von Eierstöcken in die Milz ausser der Histologie der entstandenen Tumoren auch ihre Pathogenese zu studieren versucht. Wir nahmen an, dass eine solche Verschiebung der Hypophysenfunktion auch Änderungen seitens anderer innersekretorischer Funktionen nach sich zieht, die wiederum in der Geschwulstbildung eine Rolle spielen können. Um der Pathogenese näher zu kommen, haben wir die Entwicklung der Tumoren mit Tetrachlorkohlenstoff- und Thiourazyldosierung zu beeinflussen versucht. Wir setzten voraus, dass – sofern die Oestrogeninaktivierung seitens der Leber in der Entstehung dieser Tumoren in der Tat eine wesentliche Rolle spielt – die Aufhebung dieses Mechanismus mit Tetrachlorkohlenstoff die Geschwulstbildung hemmen müsste. Durch die Thiourazyldarreichung hingegen sollte die Wirkung der Funktionsverschiebung der Hypophyse in Richtung des thyreotropen Hormons studiert werden. Es ist nämlich bekannt, dass das Thyourazyl (134, 145, 295) auch auf das Gonadotropin-Gonadensystem von Einfluss ist.

Die Versuche wurden an geschlechtsreifen, 120–140 g schweren, bei gemischter Kost gehaltenen weiblichen Ratten angestellt. Die Tiere wurden in Aethernarkose

kastriert und das eine Ovar ganz oder ein Teil desselben in die Milz desselben Tieres transplantiert. Während die eine Gruppe der Versuchstiere ohne Behandlung blieb, erhielt die andere vom 15. postoperativen Tage an jeden 4. Tag 0,1 mg Tetrachlorkohlenstoff und die Tiere der dritten Gruppe ebenfalls vom 15. Tage an viertäglich 10 mg Thiourazyl – in 1 ml dest. Wasser gelöst – injiziert. Von den Tieren der ersten, d. h. der Kontrollgruppe wurden vom 5. Monat ab in gewissen Zeitabständen je zwei Ratten getötet, um die Entwicklung der intralialen Ovarialtumoren verfolgen zu können. Zeitweise wurden im Laufe des Versuches auch Vaginausstriche untersucht; jede solche periodische Untersuchung erstreckte sich über 5–7 Tage.

In den Scheidenausstrichen der Tiere mit intralialen autotransplantierten Ovarien war nach dem Eingriff Wochen hindurch ein permanenter Dioestrus festzustellen. Später war bei denjenigen Tieren, bei denen der Ovarialtumor zur Entwicklung gelangte – abgesehen von der angewandten Behandlung –, ein Daueroestrus nachweisbar. In den Scheidenausstrichen der tetrachlorkohlenstoffbehandelten Tiere waren unregelmässige zyklische Veränderungen nachzuweisen.

Tabelle 4

Vorkommen der experimentellen Tumoren

Behandlung	Feminisierende Mesenchymome (androblastomatöse Teile)	Zahl der Tiere
In die Milz transplantiertes Ovarium	15 (6)	17
In die Milz transplantiertes Ovarium + CCl ₄	3 (1)	18
In die Milz transplantiertes Ovarium + Thiourazyl	12 (5)	18

Bei 15 von den 17 Tieren der ersten (Kontroll-) Gruppe kam es zur Entwicklung von auch makroskopisch deutlich wahrnehmbaren Geschwülsten (Tabelle 4), die Linsen- bis Bohnengrösse erreichten und in einigen Fällen sogar bis ins kleine Becken hinunterreichten.

Bei den mit Tetrachlorkohlenstoff behandelten und operierten Ratten wies die Leber auch makroskopisch erkennbare Strukturumwandlungen auf. Von den 18 in diese Gruppe gehörenden Tieren hatte sich ein Tumor nur bei dreien entwickelt, bei den übrigen 15 war an der Stelle des in die Milz transplantierten Eierstockes normales oder nicht proliferiertes Ovarialgewebe zu beobachten.

In der dritten Gruppe hatte sich bei 12 von den 18 Tieren ein Ovarialtumor entwickelt. Diese Gruppe enthielt die die Milzsubstanz am weitgehendsten deformierenden Geschwülste, welche sozusagen die ganze Bauchhöhle ausfüllten und bereits auch bei den lebenden Tieren gut fühlbar waren.

Mikroskopisch sind im 5. Monat in den transplantierten Ovarien dicht aneinandergedrängt Gelbkörper zu beobachten, die aus grossen Zellen mit schaumigem Plasma aufgebaut sind. Zu dieser Zeit findet sich nur mehr an vereinzelt Stellen ein einige

normale Follikel enthaltendes Eierstockgewebe. Die Transplantate bestehen nahezu ausschliesslich aus Gelbkörpern.

Etwa 12 Monate nach der Transplantation erscheinen an den Rändern der Gelbkörper oder in ihrem Innern kleinere ovale oder runde Granulosazellen mit verhältnismässig grossem Kern, welche kleine lumenartige Öffnungen umgeben. Später nehmen die Granulosazellen immer mehr Überhand und bilden durch ihre Wucherung Granulosazellschwülste.

In den Granulosazelltumoren bilden die Zellen strangförmige und drüsenartige Formationen, doch kommen auch diffuse Anordnungen ohne Strukturgebundenheit vor. In solchen Tumoren wird man häufig zwischen den Zellen mit Hämatoxylin-Eosin sich färbende, mit schleimartiger Masse ausgefüllte Auflockerungen bemerken. Auch Mischformen kommen vor. Erwähnenswert ist der follikuloide Typ. Es gibt Granulosazelltumoren, die mit feinen Hohlräumen (CALL-EXNERSchen Körperchen) sozusagen voll übersät sind.

In der Milz der tetrachlorkohlenstoffbehandelten operierten Ratten zeigte der verpflanzte Eierstock entweder vollkommen normale oder nur kaum proliferierte Ovariumsstruktur. Im ersten Falle wurden neben den GRAAFSchen Follikeln normale Gelbkörper und im letzteren kleinere oder grössere Follikel ohne Gelbkörper gesichtet. Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrade der Leberzirrhose und den beiden Typen der intralientalen Ovarien konnte nicht beobachtet werden.

Tabelle 4 veranschaulicht die Häufigkeit der Tumoren in den verschiedenen Gruppen. In der thiourazylbehandelten Gruppe kamen – im Verhältnis zur Kontrollgruppe – mehr Granulosazellschwülste vor. Reine Thekome waren nur in einem einzigen Fall festzustellen; die Mischgeschwülste erwiesen sich als eine Kombination von Granulosazelltumoren, Luteomen und Thekomen. Die vollentwickelten Eierstockgeschwülste wiesen zytologisch keine Anzeichen einer Malignität auf, Mitosen kamen nur vereinzelt vor, Metastasenbildung wurde nicht beobachtet.

Bei denjenigen Ratten, in deren Milz eine grössere Tumorbildung bestand, waren die Uterushörner geschwollen. Histologisch waren die für ausgeprägten Hyperoestrinismus charakteristischen Veränderungen zu beobachten: mehrschichtiges Zylinderepithel, herdige Plattenepithelmetaplasie, Vermehrung der Drüsen, deren Lumina an mehreren Stellen erweitert waren; das Bild erinnert nicht selten an die beim menschlichen Endometrium beobachtete Hyperplasia glandularis cystica.

In der Adenohypophyse der tumorbelasteten Tiere war parallel der Grösse des aus dem transplantierten Eierstock stammenden Tumors eine Verminderung der basophilen Zellen feststellbar. In der Hypophyse derjenigen Tiere, in denen das Transplantat einging, erschienen in der dritten bis vierten Woche nach der Operation die Kastrationszellen.

Nach unseren Untersuchungen kann durch simultane kontinuierliche Behandlung mit Tetrachlorkohlenstoff in den intralientalen Ovarien die Geschwulstbildung verhindert werden. In der Leber wird nämlich wegen der Parenchymschädigung die Oestrogeninaktivierung herabgesetzt oder aufgehoben. Dies steht im Einklang mit der Feststellung von BISKIND und BISKIND, wonach durch Veränderung des Ernährungszustandes die Inaktivierung der Oestrogene in der Leber geschädigt wird. Diese letzteren Umstände dürften auch das Abbauvermögen der Leber beeinträchtigen. Auf dem Wege über die geschädigte Leber gelangen offenbar die Oestrogene auch in den grossen Kreislauf und können so ihre auf die Produktion des gonadotropen Hormons gerichtete hemmende Wirkung entfalten. Diese Hypothese scheint auch unsere Beobachtung zu unterstützen, dass in den intralientalen Ovarien der mit Tetrachlorkohlenstoff

behandelten Ratten ein Tumor nur in den drei Fällen gefunden wurde, in denen die Leber entweder vollkommen intakt oder aber nur mässig geschädigt war. Bei den Tieren mit Leberzirrhose oder schwerer Leberdestruktion erwiesen sich die intralialen Ovarien als normal.

Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass die Thiourazylbehandlung bzw. die damit einhergehende gehemmte Thyroxinsynthese, sowie die gesteigerte Sekretion des thyreotropen Hormons die tumoröse Umwandlung der intralialen Ovartransplantate nicht wesentlich beeinflussen. Obzwar Literaturangaben nach (21, 134) das Thiourazyl die Ausscheidung des gonadotropen Hormons hemmt und Funktionsstörung bzw. Atrophie der Gonaden hervorruft, scheint dieser Effekt zur Verhinderung der Entstehung von Eierstockgeschwülsten doch nicht hinreichend intensiv zu sein. Im Gegenteil, wenn wir in Betracht ziehen, dass die grössten Tumoren gerade in der mit Thiourazyl behandelten Gruppe zur Entwicklung gelangten, so liegt die Vermutung nahe, dass die infolge der Thiourazylbehandlung zustande gekommene endokrine Störung vom Gesichtspunkte der Entstehung von Ovarialtumoren absolut nicht ungünstig ist.

Unsere Versuche deuten darauf hin, dass die aus den in die Milz transplantierten Eierstöcken hervorgehenden Tumoren über ein Hormonproduktionsvermögen verfügen. Auf eine gesteigerte Oestrogenwirkung deutet auch das zytologische Bild der Hypophyse hin. Solange im Organismus ein Oestrogenmangel besteht, dominieren in der Hypophyse die Kastrationszellen; wenn aber der Durchtritt der Ovarialhormone durch die Leber schon erfolgt, das Bild normalisiert ist und schliesslich infolge der hochgradigen Hormonausscheidung der Tumorzellen ein Hyperoestrinismus zustande kommt, nimmt die Zahl der basophilen Zellen in der Hypophyse wesentlich ab. Da beim Bestehen eines solchen zytologischen Bildes von einer gesteigerten Produktion des gonadotropen Hormons schon keine Rede mehr sein kann, ist anzunehmen, dass die gonadotrope Hypersekretion nur für die Entstehung der Tumoren erforderlich ist, während ihre Weiterentwicklung auch schon ohne sie vonstatten geht.

Wir sahen in unseren Tierversuchen – ähnlich wie in unserem menschlichen Krankengut – in einem bedeutenden Prozentsatz die von TEILUM androblastomatös genannten, d. h. histologisch die in Entwicklung begriffene oder entwickelte männliche Gonadenstruktur nachahmenden Teile (Bild 11 und 12). In Tabelle 4 ist die Zahl dieser Geschwülste in Klammern angegeben. An anderen Stellen wiesen die gleichen Tumoren den typischen Bau der feminisierenden Mesenchymome auf. Diese Misch-tumoren produzieren – ebenso wie die reinen feminisierenden Tumoren – Oestrogene, wofür der Funktionszustand der Genitalien Zeugnis ablegt. Das gemeinsame Vorkommen der beiden Strukturen deutet nicht nur darauf hin, dass sie aus dem gleichen Gewebe der Ovarien bestehen, sondern auch, dass auch die ätiologischen Faktoren identisch sind. Demnach ist wahrscheinlich auch für das Entstehen der Androblastome die gesteigerte hypophysäre Stimulation des gonadotropen Hormons verantwortlich. Nach den Untersuchungen von FISCHEL gehen die Arrhenoblastome ebenfalls aus dem Mesenchym der Ovarien hervor.

Interessanterweise ist in diesen sog. androblastomatösen Teilen, ja sogar auch in den Zellkernen der reinen Androblastome, in über 50 Prozent das von BARR und BERTRAM 1949 entdeckte akzessorische bzw. Sex-Chromatin nachweisbar, welches nach den Untersuchungen dieser Autoren bei Männern oder männlichen Tieren nur ausnahmsweise vorkommt. Sogar auch bei den virilisierenden Ovarialgeschwülsten ist dies der Fall (127, 195, 243). Wollten wir unserer Einteilung diesen Umstand zugrunde legen, so würde das für die Klassifizierung der Androblastome als eine selbständige Ovarialgeschwulstform nicht beweisend sein. Hierfür spricht ferner, dass die Androblastome

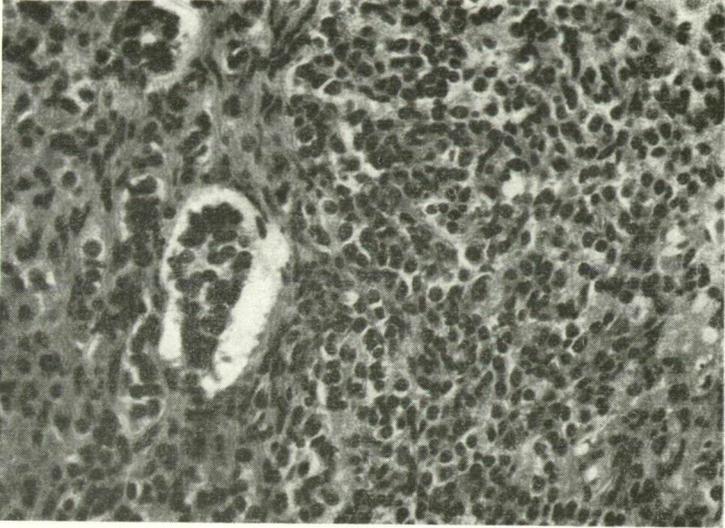


Bild 11. F. K. 8. Kontrollratte. Neun Monate altes Ovariumstransplantat. Neben diffus-gelagerten Granulosazellen rudimentäre Tubuli.

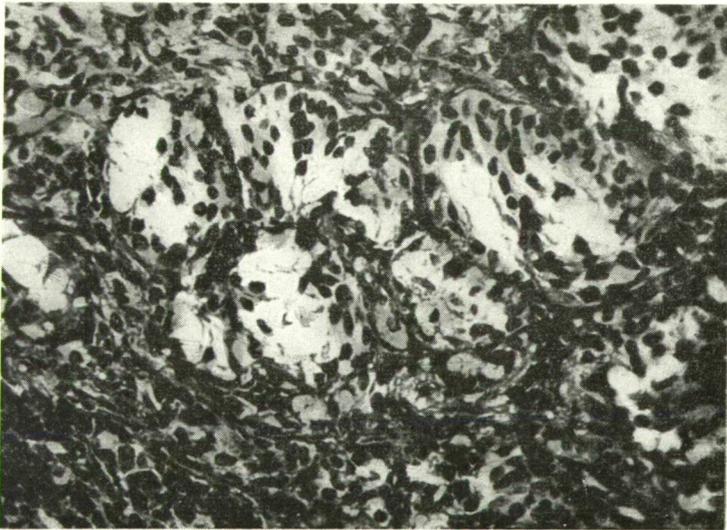


Bild 12. F. K. 100. operierte und mit Thiourazyl behandelte Ratte. Postoperative Überlebensdauer 19,5 Monate. Neben Granulosazellanteilen an infantile Hoden erinnernde Tubuli.

und sogar auch die Granulosa- und die Thekazelltumoren nicht nur Feminisation, sondern auch Maskulinisation hervorrufende Hormone erzeugen können.

Auf Grund des Gesagten bedeutet dies – obzwar unseres heutigen Wissens das Beibehalten der Gruppe der Androblastome angebracht erscheint – nichts weiter als eine Einteilung. Das Bestehen dieser Gruppe der Androblastome wird nach unserem heutigen Kenntnissen dadurch bewiesen, dass ihre Struktur in der Tat von der der Granulosa-Thekazellgeschwülste abweicht, wenn auch ihre endokrinen Symptome oft vollkommen übereinstimmen. Den so entstandenen Dualismus zwischen Struktur und Hormonproduktion möchten wir umgehen durch die Festlegung, dass die Einteilung lediglich auf Grund des histologischen Bildes erfolgen darf. Dies scheint aber nur ein Umgehen des Problems zu sein, denn es fragt sich, ob der Name Androblastom und die Einteilung dieser Veränderungen in eine eigene Gruppe gerechtfertigt ist, und zwar um so mehr, als das maskulinisierende Androblastom nicht selten gerade umgekehrt, feminisiert. Diese Feminisation ist nun aber, wie schon erwähnt, vorwiegend in Verbindung mit dem am meisten an das Hodengewebe erinnernden Tumoren zu beobachten. Wir halten es daher nicht für angebracht, dass einige Autoren (171, 261) noch darüber hinaus von Zellen männlichen Typs in den Eierstockgeschwülsten sprechen. Die Tatsache, dass das Spiegelbild fast aller Typen der spezielle Sexualhormone erzeugenden Ovarialtumoren auch in den Hoden vorgefunden wurde – und umgekehrt – beweist, dass weder das Ovar ausschliesslich für das weibliche Geschlecht charakteristische Tumoren, noch die Hoden nur ihre für das männliche Geschlecht typischen Androblastome besitzen. Vom Mesenchym beider Gonaden können verschiedene Hormone bildende Tumoren gleichermassen ihren Ausgang nehmen. Keiner der beiden Typen ist ausschliesslich für das weibliche oder ausschliesslich für das männliche Geschlecht kennzeichnend.

Es ist möglich, dass später mit dem Fortschritt unseres Wissens die Einteilung der Sexualhormone bildenden Ovarialgeschwülste sich einfacher gestalten wird. Dies wäre einerseits begründet, weil die bisherige Einteilung der Ovarialgeschwülste und die verschiedene Benennung der gleichartigen Tumoren eine ziemlich komplizierte Lage geschaffen hat und das Aufstellen neuerer Gruppen diese Frage nur noch schwerer verständlich machen würde. Es wäre vielleicht richtiger – und möglicherweise wird dies der Weg der Zukunft sein –, in den Fällen der in der vorliegenden Arbeit bisher erörterten Eierstockgeschwülste von feminisierenden und maskulinisierenden Mesenchymomen zu sprechen, wodurch auch die Widersprüche zwischen Struktur und Funktion zu überbrücken wären.

III. HYPERNEPHROIDE OVARIALGESCHWÜLSTE (MASKULINOVBLASTOME)

Den ersten an die Struktur der Nebennierenrinde erinnernden Ovarialtumor beschrieb PEHAM im Jahre 1899. Einen ähnlichen Tumor teilte 1908 BOVIN mit. 1933 gaben ROTTINO und McGRATH eine Zusammenfassung der bis dahin publizierten Fälle, denen sie noch zwei eigene hinzufügten. Von ihnen stammt die seither verbreitete Benennung Maskulinovblastom.

VORKOMMEN

Die hypernephröiden Geschwülste des Ovars sind überaus seltene, Maskulinisation verursachende Tumoren. Nach LEES und PAINE wurden bis zum Jahre 1958 insgesamt 35 Fälle veröffentlicht. In dem 25-jährigen Material der Frauenklinik der Berliner Charité kam nur ein einziger Fall vor, und auch in unserem Szegeder Material fanden wir nur einen einzigen Fall.

Die hypernephröiden Eierstockgeschwülste können in jedem Alter, von der Kindheit bis zur Menopause, vorkommen. DOWNES und KNOX berichten über ein Eierstockhypernephröm bei einem dreieinhalbjährigen Mädchen; PASCHKIS, RAKOFF und CANTAROW erwähnen einen „adrenal rest“-Tumor bei einem 6-jährigen Mädchen und MAXWELL beschrieb einen solchen Tumor bei einer 62-jährigen Kranken; die Mehrzahl von ihnen pflegt jedoch im geschlechtsreifen Alter aufzutreten.

HISTOGENESE

Diese Geschwülste entwickeln sich aus den besonders im Hilus oder in seiner Nähe selten nachweisbaren Nebennierenzellhaufen, welche infolge von Keimverirrungen in die Ovarien gelangten. Betreffs ihrer Histogenese wird ihre Abstammung von ektopischen Nebennierenrindenseinseln allgemein anerkannt, doch harren hier noch einige Punkte der Klärung. So denkt NOVAK an die Möglichkeit, dass die intraovariellen Nebennierenrindeneinschlusskörper eventuell gar nicht infolge von Keimaberration ins Ovar gelangten, sondern sich ortständig durch Differenzierung aus den Zellen des Ovarialmesenchyms entwickelt haben.

Nach der Meinung von TEILUM bestehen die meisten als Maskulinovblastome mitgeteilten Geschwülste aus Hiluszellen. Tatsache ist, dass die Hiluszellen oft nur schwer von den Nebennierenrindenzellen zu unterscheiden sind. Der Gehalt der Hiluszellen an Reinkeschen Kristalloiden kann uns hier behilflich sein. Begleiterscheinungen der Maskulinovblastome sind die hohe 17-Ketosteroidausscheidung, die Nachweis-

barkeit der aus der Nebenniere stammenden 11-Hydroxykomponenten und die Tatsache, dass die hypernephroiden Eierstockgeschwülste mit Cushing-Syndrom vergesellschaftet sein können.

PATHOLOGISCHE ANATOMIE

Die Grösse der hypernephroiden Ovarialtumoren bewegt sich innerhalb weiter Grenzen: es gibt Veränderungen von einigen mm Durchmesser und auch solche von Säuglingskopfgrösse. Am häufigsten werden jedoch die – gewöhnlich einseitig liegenden – hühnerei- bis faustgrossen Tumoren beobachtet, aber auch bilaterale Maskulinovoblastome sind mitgeteilt worden (239, 240).

Ihre Substanz pflegt mittelmässig kompakt zu sein, zystische Teile oder Nekrosen sind kaum beobachtet worden. Die Oberfläche ist glatt oder leicht höckrig. Meistens liegen sie in eine grauweisse Bindegewebskapsel eingefasst; die Schnittfläche ist von lebhaft gelber Farbe.

Histologisch bestehen sie aus grossen runden oder unregelmässigen Zellen mit blassem schaumigen Plasma, die durch feines Bindegewebe in Stränge unterteilt sind, so dass die Struktur an die Zona fasciculata der Nebennierenrinde erinnern kann. In anderen Fällen sind die Zellen eher zu Nestern angeordnet. Das Zellplasma enthält reichlich Lipotide und ausserdem sind im Zytoplasma auch auf Androgenproduktion hindeutende fuchsinophile Granula nachweisbar. Die Zellkerne variieren, es gibt runde oder ovale chromatinarme grosse und chromatinreiche kleinere Kerne. Der Nukleolus ist besonders in dem ersteren Typ deutlich wahrnehmbar. Kernteilungen sind überaus selten. Die Maskulinovoblastome sind gutartige Tumoren, maligne Fälle sind nur in geringer Zahl bekannt geworden (32, 166, 186, 224, 240).

SYMPTOME

Infolge ihres mässigen Umfanges verursachen die hypernephroiden Ovarialtumoren lokale Symptome nur in geringerem Grade, um so deutlicher treten dagegen infolge ihrer Hormonproduktion die endokrinen Erscheinungen hervor. Zunächst bewirken sie, ähnlich wie die übrigen maskulinisierenden Geschwülste, Defeminisation und dann Virilismus mit seinen charakteristischen Symptomen. Die Amenorrhoe kann allerdings auch fehlen (224, 306). Interessant ist, dass mehrfach die hypernephroiden Eierstockgeschwülste mit Symptomen des Cushing-Syndroms (Fettsucht des Rumpfes, Vollmondgesicht, Striae, Hypertonie, gestörte Glukosetoleranz) einhergehen. Solche Fälle sind ein zweifelloser Beweis des Nebennierenursprunges der Tumoren. Ein weiterer Beweis ist die meistens auffallend hohe 17-Ketosteroidausscheidung, die ein Mehrfaches der normalen Werte erreicht. Entfernung des Tumors hat Regression der Symptome zur Folge.

DIAGNOSE

Die Diagnostizierung der hypernephroiden Eierstockgeschwülste kann Schwierigkeiten bereiten. Zur Defeminisation bzw. Virilisation führen auch die ähnlich aufgebauten Hiluszelltumoren und selten auch die luteinisierten feminisierenden Mesenchymome (Luteome). Die trabekuläre, an die Nebenniere erinnernde Anordnung der Geschwulstzellen, die hochgradige 17-Ketosteroidausscheidung und die eventuell vorhandenen Symptome eines CUSHING-Syndroms erleichtern die Diagnose.

Die Hiluszelltumoren sind kleiner, in der Regel nicht mehr als 1–2 cm gross, und in ihren Zellen sind bei sorgfältiger Durchmusterung die Reinkeschen Kristalloide

auffindbar. Bei den sog. Luteomen handelt es sich unseres Erachtens um luteinisierte feminisierende Mesenchymome, die Progesteron erzeugen und auch das Endometrium in den Sekretionszustand überführen. Das von ihnen produzierte Hormon wird aber aus irgendeinem Grunde – wahrscheinlich infolge von Enzymstörungen – in einen androgenwirksamen Stoff umgewandelt. Der Bau der luteinisierten feminisierenden Mesenchymome kann aber an gewissen Stellen doch die wahre Natur der Geschwulst verraten, und das Sekretionsstadium des Endometriums ist ein Beweis für die Progesteronproduktion.

THERAPIE

Da die Maskulinovblastome gutartig sind und eher im geschlechtsreifen Alter vorzukommen pflegen, sollte nach Möglichkeit die konservative Therapie, lediglich die Entfernung des Tumors, angestrebt werden. Ist aber von einem malignen Tumor die Rede, so ist natürlich Radikaloperation und Nachbestrahlung das Mittel der Wahl.

EIGENES MATERIAL

In unserem Material sahen wir in einem Falle Symptome nicht verursachende Nebennierenrindenzellen im Ovar.

P. K. (J. Nr. 398/58 Szgd.), 38-jährig, 2 Geburten, 1 Abortus. Wegen jahrelang bestehender, auf konservative Behandlung nicht ansprechender Unterleibsschmerzen wird laparotomiert und wegen den ausgedehnten Verwachsungen und dem rechtsseitigen entzündlichen Adnextumor supravaginale Amputation sowie Exstirpation der rechtsseitigen Adnexe und des Appendix vorgenommen.



Bild 13. P. K., 38-jährig (J. Nr. 398/58 Szgd.). Aberrante Nebennierenrindenzellinsel im Hilus ovarii. Die Anordnung der Zellen erinnert an die Zona fasciculata und glomerulosa der normalen Nebenniere. Die Zellen sind gross und unregelmässig geformt, die Zellgrenzen verschwommen und das Zytoplasma ist vakouliert.

Im Hilus des rechten Eierstockes nimmt eine bei schwacher Vergrößerung ein Gesichtsfeld ausfüllende, von Bindegewebe umsäumte, stark an Nebennierenrindenzellen erinnernde Insel Platz. In den Randzonen sind die Zellen sehr gross, unregelmässig polygonal und zu kleineren Nestern angeordnet. Die Zellgrenzen sind verschwommen, das Zytoplasma ist vakuolisiert, kaum färbbar. Die runden oder ovalen Kerne enthalten mässige Mengen Chromatins. Inmitten der aberranten Nebennierenrindeninsel sind die Zellen, ohne besondere Anordnung zu verraten, angehäuft; hier färbt sich das Zytoplasma mit Hämatoxylin-Eosin lebhaft rot. Im Zytoplasma werden rostbraune Pigmentkügelchen sichtbar. In der Mitte der Insel sind die Zellkerne etwas grösser, ihr Chromatingehalt aber ein ähnlicher (Bild 13).

Dieser Befund bekräftigt uns in der Annahme, dass aus den im Ovar befindlichen ähnlichen Nebennierenzellinseln Geschwülste entstehen können. Diese Geschwülste können endokrinologisch aktiv sein und – ähnlich wie die hyperplastische Nebenniere des adrenogenitalen Syndroms oder die an normalen Stellen in der Nebenniere vorkommenden Rindentumoren – androgenwirksame Stoffe bilden.

Im Material der Frauenklinik der Berliner Charité wurde ein Fall von hypernephroidem Ovarialtumor beobachtet (der Fall wurde von WINTER bereits im Jahre 1954 publiziert).

A. R. (J. Nr. 2777/53 Bln.), 22-jährige Kranke, 0 Partus, 0 Abortus. Seit 2 Jahren bestehen unregelmässige Blutungen, seit 4 Jahren Bartwuchs und seit einem Jahre starker Haarwuchs am Bauch und an den unteren Extremitäten, sowie Tieferwerden der Stimme.

Bei der Aufnahme: Schamhaare vom männlichen Typ, Klitoris nicht vergrössert, links neben dem Uterus ein Tumor von Mandarinengrösse (der exstirpiert wird).

Der entfernte Ovarialtumor ist von ziemlich derber Konsistenz und grauweisser Farbe. Schnittfläche teils buttergelb, teils bräunlich und erinnert an eine aufgeschnittene Nebenniere. Mikroskopisch besteht die gekapselte Geschwulst aus säulenförmig angeordneten grossen, regelmässigen, polygonalen Zellen mit blassem schaumigem Plasma. Kerne oval oder rund, chromatinarm. Gestalt und Anordnung der Zellen kommen denen der Zona fasciculata in der Nebenniere noch am nächsten, es finden sich aber auch zu kleineren Nestern vereinte, gewissermassen an die Zona glomerulosa erinnernde Zellen. Mitosen sind vorhanden. Die Kapsel ist von Tumorzellen zwar infiltriert, aber nirgends durchbrochen (Bild 14).

Auch in unserem Szegeder Material kam ein Fall von hypernephroidem Ovarialtumor vor.

S. A. (Path. Nr. 329 und 338/30, Szgd.). Bei der 34-jährigen Kranken wird der Appendix und ein in der Nähe der linksseitigen Adnexe gelegener Gewebskomplex von Bohnengrösse entfernt, der sich bei der mikroskopischen Untersuchung als aus hellen, unregelmässig geformten Zellen mit grossem schaumigem Plasma bestehend erweist. Zellkerne rund oder oval, mässig chromatinhaltig. Die Tumorzellen sind säulenförmig oder zu kleineren Nestern angeordnet und die einzelnen Zellgruppen durch feine, hyalin entartete, eine Kernfärbung nicht gebende, aber mit Gefässen reich versehene Bindegewebssepten voneinander getrennt. Die Zellen weisen Zeichen von Anaplasie auf, am Appendix sind wesentliche pathologische Veränderungen nicht wahrnehmbar (Bild 15).

5 Tage später wird relaparatomiert und ein etwa kinderhandtellergrösser Teil des linksseitigen Ovarialtumors entfernt. Die Geschwulst erwies sich histologisch als identisch mit dem bei der ersten Operation entfernten Gewebstückchen. Über das spätere Schicksal der Kranken ist nichts bekannt.

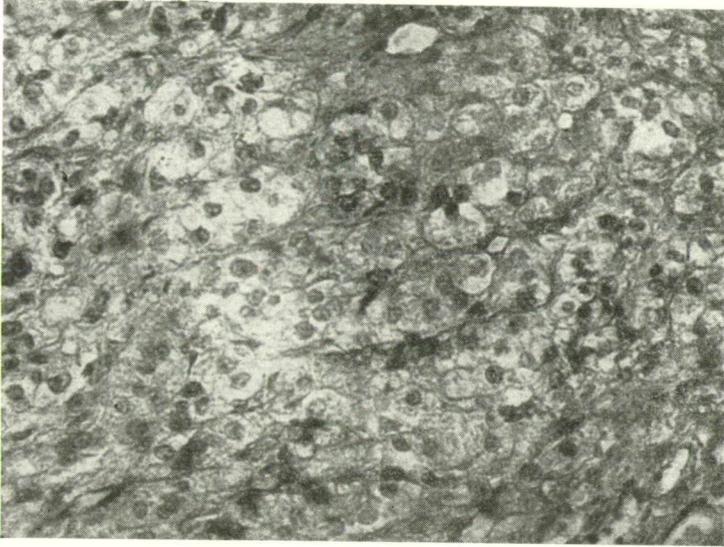


Bild 14. A. R., 22-jährig. (J. Nr. 2777/53 Bln.). Hypernephroider Ovarialtumor. Zu kleinen Nestern und Säulen angeordnete Zellen. Das Bild ähnelt der Zona glomerulosa und fasciculata der Nebenniere.

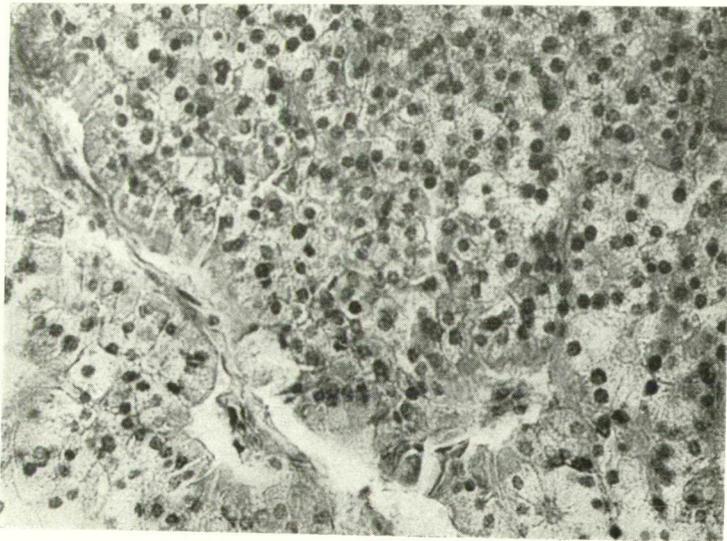


Bild 15. S. A., 34-jährig. (Path. 338/30 Szgd.). Hypernephroider Ovarialtumor. Grosse, unregelmässig geformte Zellen mit schaumigen Plasma.

IV. ANDERWEITIGE SEXUALHORMONE BILDENDE OVARIALGESCHWÜLSTE

Die bisher erörterten Ovarialgeschwülste produzieren, wie allgemein bekannt, in den meisten Fällen Sexualhormone, es gibt aber auch Tumoren, die nur gelegentlich endokrine Symptome verursachen. Diese, von hormonalem Gesichtspunkt nicht spezifischen Tumoren lassen häufiger Zeichen von Hyperoestrogenismus und seltener solche von Maskulinisation erkennen. Es können Hormone produzieren und somit endokrine Symptome verursachen: die Fibrome, die Brennerschen Tumoren, Zystadenome, Disgerminome, Karzinome und sogar auch die metastatischen Krukenbergschen Geschwülste. Anfangs vermutete man in diesen, den Geschwülsten sich hinzugesellenden endokrinen Symptomen ein zufälliges Zusammentreffen, doch wird es mit der Zeit immer sicherer, dass die Hormonerzeugung mit den Tumoren in Beziehung zu bringen ist.

Erfahrungsgemäss vermögen auch histologisch als Fibrome imponierende Tumoren Oestrogene zu produzieren und so endokrine Symptome auszulösen. Verantwortlich für diese Symptome sind die den Geschwulstzellen untermengten hormonal aktiven (Theka-) Zellen. Die Fibrome sind von den Thekomen oft nur sehr schwer zu unterscheiden. Nach BURSLEM, LANGLEY und WOODCOCK sprechen die in den Tumoren vorkommenden hyalinen Stränge eher für Fibrome, da sie in Thekomen seltener anzutreffen sind. Die doppelt lichtbrechenden Lipoide dagegen sind eher in den Zellen der Thekome zu beobachten. Auch die selten beobachtete Luteinisation spricht für Thekome. Nach SIRTORI und BIANCO sind die Zellen der Thekome dicker und grösser und auch ihr Nukleolus grösser und auffallender als in den Fibromen.

In Verbindung mit den hormonal gewöhnlich inaktiven Brennerschen Tumoren wurden ebenfalls nicht selten endokrine Symptome beobachtet (18, 68, 72, 144, 263, 283). Nach TEOH sowie BIGGART und MACAFEE enthält das Stroma der BRENNERSCHEN Tumoren stark an die Zellen der feminisierenden Mesenchymome erinnernde Zellen, welche wahrscheinlich imstande sind, Oestrogene zu produzieren und oft sogar in der Menopause eine Endometriumhyperplasie und regelwidrige Blutung verursachen. REAGAN sah schon 1950 in Brennerschen Tumoren isolierte fetthaltige Zellen, hielt sie aber nicht für ein Zeichen hormonaler Aktivität, sondern für Degenerationserscheinungen. JENNINGS und IRWIN beobachteten gleichzeitiges Bestehen von Hilushyperplasie und Brennerschem Tumor. Bei dieser 58-jährigen Kranken traten in der Menopause unregelmässige Blutungen auf, die durch die glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums verursacht waren. Gleichzeitig bestanden gesteigerter Haarwuchs im Gesicht und Ausfall des Kopthaars.

Der mit Zystadenofibrom vergesellschafteten Uterusblutung und Endometriumhyperplasie hat bereits 1927 auch FRANKL bei der erstmaligen Beschreibung dieser Geschwulstart Erwähnung getan. SCOTT sah ebenfalls des öfteren in Verbindung mit Zystadenofibromen Gebärmutterblutung, mass ihr aber keine endokrine Bedeutung bei. McNULTY leitete die serösen Zystadenofibrome von der kortikalen Stromahyperplasie der Eierstöcke ab, die als Quelle der Oestrogenproduktion in Frage kommt. CARIKER und DOCKERTY beobachteten anlässlich des Studiums der muzinösen Zystadenome und Zystadenokarzinome ebenfalls endokrine Symptome (Amenorrhoe, unregelmässige und abnormale Blutungen, Mammanschwellung), aber weder sie, noch SCHÜRGER sprachen ihnen endokrine Bedeutung zu, sondern suchten die Symptome eher auf mechanische Ursachen (tumoröse Invasion und Untergang des Ovars, veränderte Blutversorgung usw.) zurückzuführen. REAGAN wies im Stroma dieser Tumoren fetthaltige thekale Zellen nach. Ausserdem fanden WATTS und ADAIR in 17,9 Prozent der von ihnen untersuchten Zysten muzinöse Oestrogene.

In Verbindung mit Ovarialkrebsen wurden unregelmässige Uterusblutungen in verschiedenem Prozentsatz erwähnt. Die einzelnen Autoren (2, 11, 87, 91, 107, 111) berichten über eine Häufigkeit von 10–32,8 Prozent, allerdings sind hierin gewöhnlich auch die Granulosazellkrebse mit inbegriffen.

Die überwiegende Mehrheit der Disgerminome ist hormonal inaktiv. Bisweilen wurden follikuloide, an Granulosazelltumoren erinnernde Stellen beobachtet (80, 236, 245, 251). Trotz des histologischen Bildes wurden endokrine Abweichungen nur von REIFFERSCHIED in Gestalt primärer Amenorrhoeen beobachtet. Auch mit Vermännlichung einhergehende Disgerminom-Fälle sind bekannt (93, 133, 208, 259, 291). Diese Virilisation macht die Anwesenheit von Leydigischen Zellen oder luteinisierten mesenchymalen Zellen wahrscheinlich. Den ersteren ähnelnde Zellen konnten von SCULLY und USZIMA auch in den Disgerminomen nachgewiesen werden. In 4 von seinen 17 Disgerminom-Fällen fand NOVAK Hirsutismus und in einem eine tiefe, männliche Stimmlage. Erwähnt sei noch eine Kranke von TIETZE, in deren Disgerminom androblastomatöses Gewebe zu erkennen war und klinisch neben früher Uterusblutung und Entwicklung der Mammæ als heterosexuelles Symptom Vergrösserung der Klitoris bestand. SCULLY empfahl zur Benennung der mit endokrinen Symptomen einhergehenden Disgerminome die Bezeichnung Gonadoblastom, doch gestaltet diese besondere Bezeichnung die schon ohnedies nicht einfache Nomenklatur der Ovarialgeschwülste nur noch komplizierter.

Interessanterweise sind nicht nur in Verbindung mit primären, sondern auch mit metastatischen Eierstockgeschwülsten, Krukenbergschen Tumoren endokrine Erscheinungen beobachtet worden. ESAU sah bei Krunkengerb-Tumoren Hirsutismus, UHLMANN Virilismus und TURUNEN schon 1940 Blutungsanomalien. Besonders bei Geschwülsten mit reichlichem Bindegewebsstroma beobachtete er endokrine Störungen. Bei zwei in der späteren Menopause aufgetretenen Fällen nahm TURUNEN vor dem Eingriff – da er Granulosazelltumoren vermutete – Hormonbestimmungen vor und stellte eine sehr hohe Oestrogenausscheidung fest, die nach der Operation auf die dem normalen Klimakterium entsprechenden Werte zurückging. Bei beiden Kranken bestand glandulär-zystische Endometriumhyperplasie. Die histologische Untersuchung erbrachte den Beweis, dass es sich in beiden Fällen um KRUKENBERGSche Tumoren gehandelt hatte. Im Bindegewebsstroma der Tumoren fand TURUNEN lipoidhaltige thekazellenähnliche Zellen vor, die seines Erachtens die Quelle der Oestrogene gewesen waren. In solchen Fällen ist anzunehmen, dass der metastasierende Tumor auch das Eierstockstroma zur Wucherung anregt und dies ist dann die Ursache der Hyperoestrinisation, des Hirsutismus bzw. des Virilismus.

EIGENES MATERIAL

Auch in unserem vereinigen Material kamen mehrere nicht spezifisch strukturierte Ovarialgeschwülste vor, die – nach dem Endometrium zu urteilen – Oestrogene produzierten. Bei diesen Kranken lagen entweder auch schon klinisch manifeste Symptome (Blutung), oder aber im Endometrium glandulär-zystische Hyperplasie bzw. in der Menopause auf hormonale Stimuli hindeutende Endometrien vor. Derartige Symptome sahen wir bei uneren Fibromen, Brennerschen Tumoren, Zystadenofibromen, Pseudomuzin-Zystomen, Adenokarzinomen und Disgerminomen.

W. K. (J. Nr. 504/58 Bln.), 64-jährig, 0 Partus, 0 Abortus. Erste Blutung mit 15 Jahren, später monatlich 8 Tage dauernde Blutungen. Letzte Menses im Alter von 49 Jahren. 25 Jahre vor ihrer Aufnahme war wegen einer linksseitigen tuboovarialen Zyste Salpingoophorektomie durchgeführt worden; 6 Monate vor der jetzigen Aufnahme bestand eine leichte Blutung, die sich vor einem Monat wiederholte. Kreuzschmerzen.

Ergebnis der Abrasio uteri: Hyperplasia glandularis.

Bei der Operation war der Uterus und der rechtsseitige tuboovariale, zystische Tumor entfernt worden.

Der Uterus ist relativ klein und seine Schleimhaut verdickt. Die Schnittfläche der teils zystischen, teils soliden Ovarialgeschwulst ist derb granuliert und zeigt gelbe Verfärbung. Histologisch handelt es sich um ein in einer Bindegewebskapsel liegendes Fibrom, hie und da mit gequolleneren thekaartigen Zellen. Das Endometrium ist verbreitert, seine Drüsen sind vermehrt und mit hohem Zylinderepithel ausgekleidet.

M. A. (J. Nr. 641/38 Szgd.), 63-jährig, 9 Partus, 0 Abortus. Erste Blutung mit 14 Jahren, später monatlich 2 Tage dauernde Blutungen, letzte Menstruation im Alter von 51 Jahren. Die einzige Beschwerde ist die seit 5 Tagen bestehende Blutung. Bei der Untersuchung: Blutung aus dem Muttermund. Wegen der palpablen Eierstockgeschwulst wird operiert.

Operation: Entfernung des $8 \times 5 \times 4$ cm grossen Uterus mitsamt den Adnexen. Der linke Eierstock mit dem Tumor hat eine Grösse von $8 \times 4,5 \times 4,5$ cm, die Oberfläche der Geschwulst ist uneben und höckerig und die Substanz sehr kompakt. Unter der häutigen Bindegewebskapsel befindet sich eine kirschengrosse und mehrere kleine Zysten. Die Schnittfläche des Tumors ist grauweiss und lässt ein Netzwerk aus feinen Bündeln erkennen.

Histologisch erwies sich die Geschwulst als Brennerscher Tumor. Im Stroma werden vereinzelt gequollene thekaartige Zellen sichtbar. Das Endometrium zeigt das typische Bild der Hyperplasia glandularis cystica mit aktivem Drüsenepithel und hellen Zellen.

H. M. (J. Nr. 1468/59 Szgd.), 60-jährig, 0 Partus, 0 Abortus. Erste Menstruation im 15. Lebensjahr, später monatlich Blutungen von 6–7 Tagen Dauer. Im Alter von 53 Jahren Abrasion wegen unregelmässiger Blutungen. Vor einem Monat und auch am Tage der Aufnahme bestanden Blutungen.

Anlässlich der Operation wurde der deformierte myomatöse Uterus ($18 \times 18 \times 10$ cm) amputiert und die beiden etwa walnussgrossen Eierstöcke entfernt.

Histologisch erwiesen sich die Eierstockgeschwülste als ein Zystadenofibrom bzw. Adenofibrom. In beiden Ovarien befinden sich teils an der Oberfläche longitudinal, teils herdig gelagerte Gebiete, die mikroskopisch nicht von der kortikalen Stromahyperplasie zu unterscheiden sind. Das Endometrium zeigt das Bild der glandulären Hyperplasie, stellenweise mit zystischen Erweiterungen. In der Unterwand teils hyalin entartete Fibromyome. Das Tubenepithel ist ein hohes, stellenweise mehrschichtiges Zylinderepithel.

Quelle der Oestrogene kann die Hyperplasie des kortikalen Stromas sein (109, 177). Auch bei unseren eigenen Untersuchungen kommt es vor, dass weitere Ursachen für die Blutungen und die Endometriumhyperplasie während der Menopause in den Ovarien nicht auffindbar sind.

K. M. (J. Nr. 62/57 Bln.), 55-jährig, 1 Partus, 0 Abortus. Erste Menstruation im Alter von 17 Jahren, später monatlich 3 Tage anhaltende Blutungen. Letzte Menses im Alter von 39 Jahren. Vor 7 Jahren war Appendektomie und Entfernung „eines Tumors“ vorgenommen worden. Ein Jahr vor ihrer Aufnahme in die Klinik waren innerhalb einer Woche zweimal Blutungen aufgetreten; seit etwa 2 Wochen bestehen starke Unterleibs- und Kreuzschmerzen.

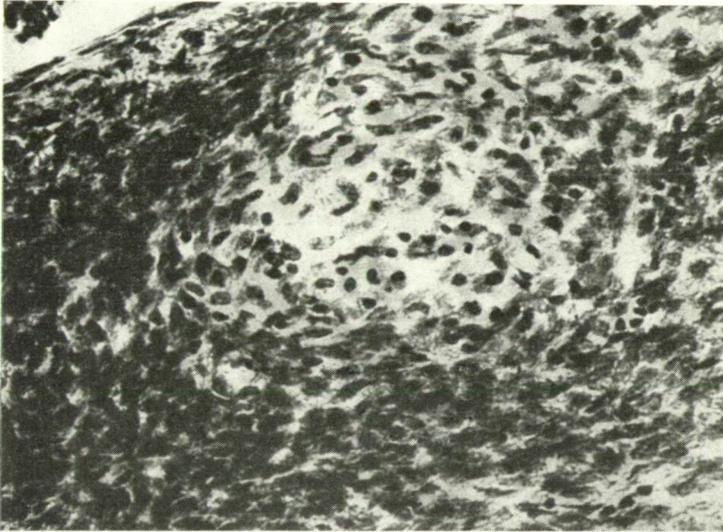


Bild 16. K. M., 55-jährig. (J. Nr. 62/57 Bln.) Ein mit Hyperoestrogenismus vergesellschaftetes pseudomuzinöses Zystom. Zwischen den Stromazellen eine Insel aus thekazellenähnlichen Zellelementen.

Bei der Aufnahme wird eine um einen Fingerbreit unter den Nabel herabreichende kinderkopfgrosse Geschwulst tastbar. Spiegelbild: im Muttermund ein Blutstropfen.

Bei der Operation werden die rechtsseitigen Adnexe vermisst. Die kugelförmige Gebärmutter und der linksseitige kinderkopfgrosse zystische Tumor mit seinem gallertartigen Inhalt wurden entfernt.

Histologisch erwies sich der Ovarialtumor als Cystoma pseudomucinosum. Den Stromazellen untermischt wurden aus elongierten, gequollenen, gewissermassen an Thekazellen erinnernden Zellen bestehende Inseln sichtbar (Bild 16). Die Drüsen des auffallend breiten Endometriums sind schweizerkäseartig erweitert, ihr Epithel ist ein hohes, aktives Zylinderepithel. Im Myometrium werden heterotope Uterusschleimhautinseln sichtbar.

S. F. (J. Nr. 1216/57 Bln.), 53-jährig, 3 Partus, 1 Abortus. Erste Menses mit 14 Jahren, später monatliche Blutungen von 4 Tagen Dauer. Letzte Menstruation im Alter

von 45 Jahren. Der wegen des Prolapses aufgesuchte Arzt stellt einen beiderseitigen Ovarialtumor fest.

Der etwas vergrösserte Uterus und die beiderseitigen Eierstockgeschwülste werden vaginal entfernt. Es erfolgte zwar ungestörte Heilung, doch dürften nach Ablauf eines Jahres bereits Rezidive bestanden haben, da in einem Monat zweimal wegen Ascites punktiert werden musste.

Histologisch erwiesen sich die beiderseitigen Geschwülste als stromareiche Adenokarzinome. Das Geschwulststroma enthält ziemlich grosse gedunsene Zellen mit chromatinarmen Kernen, die Granulosa-, oder eher Thekazellen ähneln. Im Endometrium eine an Schweizerkäse erinnernde Hyperplasie.

B. M. (J. Nr. 1722/60 Szgd.), 31-jährig, 0 Partus, 1 Abortus. Erste Menstruation mit 13 Jahren, später monatlich 3–4 Tage anhaltende Blutungen. Seit etwa 10 Monaten bestehen Unterleibsschmerzen, die aufwärts in die Bauchhöhle ausstrahlen. Seit 4–5 Monaten treten monatlich zweimal Blutungen auf. Wegen dem rechtsseitigen Tumor wird Salpingoophorektomie vorgenommen; am Tage nach dem Eingriff tritt Entziehungsbloodung auf.

Der 9×8×5 cm grosse, eingekapselte, an der Oberfläche etwas höckerige Tumor mit seiner grau-weisslich-gelben Schnittfläche erwies sich histologisch als ein Disgerminom, in dem ausser der typischen Struktur auch follikuloide, an Granulosazell-tumoren erinnernde Herde und stellenweise gedunsene, blassgefärbte thekaartige Zellen sichtbar waren.

Bei diesen verschieden aufgebauten, aber offenbar hormonal aktiven Tumoren wird das Hormon nicht vom Parenchym, sondern vom Stroma gebildet. Dies ist so zu verstehen, dass sich den Stromazellen Zellen des Ovarialmesenchyms untermischen, welche auf den Einfluss gewisser Stimuli endokrine Wirkungen auslösen können. Wahrscheinlich vermehren sich mit zunehmendem Wachstum der Geschwulst auch diese Zellen, und auch die von Ihnen erzeugte Hormonmenge nimmt zu. Im Falle der Krukenbergschen Geschwülste ist anzunehmen, dass in den metastatischen Tumoren durch Infiltration der Ovarien in das Tumorgewebe hormonproduzierende Mesenchymzellen gelangen. Diese Zellen beginnen dann auf irgendwelche – heute noch unbekannte – Impulse auch selber zu wuchern und hormonal zu funktionieren. Möglicherweise können die Tumorzellen durch Vernichtung der funktionierenden Ovars substanz dann zu endokrinen Ausfallserscheinungen führen, worauf die Hypophyse mit einer gesteigerten Produktion von gonadotropem Hormon antwortet. Den wahren Sachverhalt zu ermitteln ist auf diesem Wege äusserst schwierig, da diese Geschwülste bei Menschen überaus selten vorkommen und wir so nur mit Hilfe des Vergleiches von Einzelbeobachtungen langsam vorwärts kommen können.

Zusammenfassung

Die sexualhormonbildenden Ovarialgeschwülste sind ein noch in vielen Punkten der Klärung harrendes Kapitel der ovariellen Endokrinologie.

Vor allem ist die Klassifizierung dieser Tumoren noch problematisch. Betreffs der Erörterung erscheint eine Unterscheidung zweier Hauptgruppen angezeigt: die der feminisierenden Mesenchymome und die der Androblastome. Dieser Einteilung liegt hauptsächlich die histologische Struktur zugrunde, die Hormonproduktion wird ausser acht gelassen. Wollte man nämlich auch diese mit berücksichtigen, so würde dadurch die Einteilung, die auch ohnedies oft erzwungen und gekünstelt erscheint, noch komplizierter gestaltet. Es kommen nämlich in ein und demselben Tumor die beiden Geschwulsttypen nebeneinander vor. In seinem eigenen Material sah Verfasser in nahezu einem Drittel der Fälle ein an androblastomatöses (d. h. an den primitiven Keimstrang erinnerndes) Gewebe oder an in Entwicklung begriffene bzw. voll entwickelte, aber der Spermio-genese entbehrende Hoden erinnerndes histologisches Bild; das gleiche gilt auch für experimentelle Tumoren. Das gemeinsame Vorkommen spricht für eine gemeinsame Abstammung und vielleicht auch für gemeinsame ätiologische Faktoren.

Von den Sexualhormon produzierenden Tumoren kommen am häufigsten die feminisierenden Mesenchymome zur Beobachtung, die zum grössten Teil aus Granulosa- oder Thekazellen aufgebaut sind. Die auslösenden Faktoren sind zwar noch nicht zur Gänze bekannt, aber vermutlich spielen hier die gesteigerten gonadotropen Funktionen der Hypophyse eine Rolle.

Die Wirkung der oestrogenproduzierenden Tumoren kommt in erster Linie am Endometrium zur Geltung. Die an der Uterus- und Tubenschleimhaut beobachteten Veränderungen werden ausführlich erörtert.

Die rein androblastomatöse Struktur aufweisenden (besonders die nichttubulären, das feingewebliche Bild des primitiven Keimstranges nachahmenden) Tumoren bewirken vorwiegend Defeminisation und anschliessend daran Maskulinisation, doch kommen auch ausgesprochene Feminisation verursachende Formen vor.

Die Oestrogene sind höchstwahrscheinlich Produkte der Granulosa-, Theka- oder Hiluszellen des Ovars. Progesteron wird von den luteinisierten Formen der feminisierenden Mesenchymome ausgeschieden und für die Sezernierung der Androgene sind die Hilus- sowie die ektopischen Nebennierenrindenzellen verantwortlich. Virilisierende Effekte können aber auch die luteinisierten Formen der „feminisierenden“ Mesenchymome auslösen, indem das von ihnen gebildete Progesteron in einen androgenwirksamen Stoff umgewandelt wird. Es ist nicht ausgeschlossen, dass auch das von den Hiluszellen produzierte Hormon eine Umwandlung erfährt und die bisexuale Wirkung der Hiluszellen nur eine scheinbare ist.

Die experimentellen feminisierenden Tumoren deuten auf die überaus wichtige Rolle der Hypophyse in der Ätiologie der sexualhormonproduzierenden Ovarialgeschwülste hin. Zur Klarstellung der Ätiologie sind noch weitere Untersuchungen erforderlich, doch ist festzustellen, dass über die hormonerzeugenden Tumoren weit mehr Faktoren bekannt sind als bei anderen Tumorarten.

Die Histogenese ist ein noch ungelöstes Problem. Nach Ansicht des Verfassers stellen die spezifisch strukturierten, Sexualhormone sezernierenden Ovarialgeschwülste – abgesehen von den Maskulinovblastomen – Abkömmlinge des ovariellen Mesenchyms dar. Das Mesenchym ist ein pluripotentes Gewebe, welches sich in verschiedenen Richtungen zu differenzieren vermag. Die Maskulinovblastome gehen nach Ansicht des Verfassers aus den in den Eierstöcken zuweilen auffindbaren ektopischen Nebennierenrindenzellen hervor.

Schliesslich finden auch die in Verbindung mit anderen Tumoren beobachteten endokrinen Symptome eine eingehende Besprechung.

Zur Illustration der im Zusammenhang mit den sexualhormonproduzierenden Tumoren auftretenden hormonalen und klinischen Begleiterscheinungen wird die Krankengeschichte einiger Fälle kurz angeführt.

Schrifttum

1. ALEXANDER, W. S. und O. D. BERESFORD: J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 60:252, 1953.
2. ALLAN, M. S. und A. T. HERTIG: Am. J. Obst. & Gynec. 58:640, 1949.
3. ALLEN, E. und E. A. DOISY: Am. J. Anat. 34:133, 1924. Zit. NOKES, CLAIBORNE und REINGOLD.
4. AMROMIN, C. D. und E. M. HAUMEDER: Am. J. Obst. & Gynec. 77:645, 1959.
5. ASCHHEIM, S.: Med. Klin. 22:2023, 1926.
6. ASCHOFF, L.: Zit. STERNBERG.
7. BABES, A. A.: Arch. Gynäk. 122:448, 1924.
8. BARR, M. L. und E. G. BERTRAM: Nature 163:676, 1949.
9. BRAZILIAI, G.: Atlas of Ovarian Tumours. Grune and Stratton, New York. 1949. Zit.: LANGLEY, 1957.
10. BATIZFALVY, J. und V. DUBRAUSZKY: Magy. Nőorv. Lapja 4:161, 187, 1941. — Arch. Gynäk. 171:562, 1941.
11. BAYLY, M. A. und R. R. GREENE: Am. J. Obst. & Gynec. 72:143, 1956.
12. BÁRSONY, J.: Magy. Nőorv. Lapja 19:193, 1956.
13. BELL, B.: The Sex-Complex. William Wood Co., New York 1920. Zit.: MCKAY, ROBINSON und HERTIG.
14. BERGER, L.: Compt. rend. Acad. Sci. Paris 175:498, 1922. Zit.: SAURAMO.
15. BERGER, L.: Rev. Can. de Biol. 1:539, 1942. Zit: STERNBERG.
16. BERKHEISER, S. W.: Am. J. Obst. & Gynec. 73:429, 1957.
17. BERKHEISER, S. W.: Am. J. Obst. & Gynec. 73:434, 1957.
18. BIGGART, J. H. und C. H. MACAFEE: J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 62:829, 1955.
19. BIGGERS, J. D. und P. J. CLARINGBOLD: Austral. J. Biol. Sci. 6:305, 1953.
20. BISKIND, G. R., D. E. BERNSTEIN und S. M. GOSPE: Cancer Res. 13:216, 1953.
21. BISKIND, G. R. und M. S. BISKIND: Am. J. Clin. Path. 19:501, 1949.
22. BISKIND, M. S. und G. R. BISKIND: Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 55:176, 1944.
23. BODÓKY, GY., D. TANKA und I. BETLÉRI: Magy. Nőorv. Lapja 22:28, 1959.
24. BOGLE, J. H.: J. A. M. A. 141:988, 1949.
25. BOVIN, E.: Nord. Med. Arkiv. 151:1, 1908. Zit.: SAURAMO.
26. BÖSHAGEN, A.: Ztschr. Geburtsh. & Gynäk. 53:323, 1904.*
27. BRENNECKE: Arch. Gynaek. 20:455, 1882.
28. BRENTNALL, C. P.: J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 52:235, 1945. Zit.: JAVERT und FINN.
29. BRUX, J. und P. DORANGEON: Bull. Féd. Soc. Gynec. & d'Obstetr. 11:104, 1959.
30. BUCURA, K. J.: Wien. klin. Wschr. 20:695, 1907. Zit.: STERNBERG.
31. BUDD, J. W.: Am. J. Path. 13:660, 1937.
32. BURKETT, J. A. und I. ABELL: Surg. Gynec. & Obst. 79:1944, 1944. Zit.: LEES und PAINE.
33. BURSLEM, R. W., F. A. LANGLEY und A. S. WOODCOCK: Cancer 7:522, 1954.
34. BUSBY, T. und G. W. ANDERSON: Am. J. Obst. & Gynec. 68:1391, 1954.
35. CALL und EXNER: Sitzungsber. Wiener Academie d. Wissensch. 71:213, (15. April) 1875. Zit.: H. SCHRÖDER.
36. CARIKER, M. und M. DOCKERTY: Cancer 7:302, 1954.
37. CHRISTESON, W. und A. NETTLESHIP: J. Urol. 67:350, 1952.
38. COHEN, R. S.: Am. J. Anat. 56:143, 1955.
39. COSACESCO, A., St. DRAGANESCO, M. GEORGESCO und G. T. DINISCHIOTU: Presse Medical 39:1264, 1931.
40. CORNER, G. W.: Physiol. Rev. 18:154, 1938.
41. CRELIN, E. S. und J. T. WOLSTENHOLME: Cancer Res. 11:212, 1951.
42. DALGAARD, J. B. und F. HESSELBERG: Acta Path. & Microbiol. Scand. 41:219, 1957.
43. DAVIS, G. G.: Am. J. Obst. & Gynec. 41:620, 1900.
44. DÁVID, M., A. JAKOVITS, K. KOVÁCS und B. KORPÁSSY: Magy. Onkol. 3:24, 1959.
45. DEANE, W. H. und D. W. FAWCETT: J. Nat. Cancer Inst. 17:541, 1956.
46. DEATON, R. W. und A. FREEDMAN: North Carolina Med. J. 18:101, 1957.
47. DHOM, G.: Ztschr. Geburtsh. & Gynäk. 142:182, 289, 1954/55.
48. DIDDLE, A. W.: Cancer 5:215, 1952.
49. DIDDLE, A. W. und W. M. P. DEVEREUX: Obst. & Gynec. 13:294, 1959.
50. DIDDLE, A. W. und K. A. O'CONNOR: Am. J. Obst. & Gynec. 62:1071, 1951.
51. DOCKERTY, M. B.: Am. J. Obst. & Gynec. 39:434, 1940.
52. DOCKERTY, M. B. und W. C. MACCARTY: Am. J. Obst. & Gynec. 37:425, 1939.
53. DOCKERTY, M. B. und W. B. MACCARTY: Am. J. Obst. & Gynec. 38:698, 1939.

54. DOCKERTY, M. B. und E. MUSSEY: *Am. J. Obst. & Gynec.* 61:147, 1951.
55. DOUGAL, D. A.: *J. Obst. & Gynaec. Brit Emp.* 52:370, 1945.
56. DOUGHERTY, C. M., W. B. THOMPSON und M. L. MCCALL: *Am. J. Obst. & Gynec.* 76:653, 1958.
57. DOWNES, W. A. und L. C. KNOX: *J. A. M. A.* 82:1315, 1924.
58. DUBRAUSZKY, V.: *Magy. Nőorv. Lapja* 7:125, 1944.
59. DUBRAUSZKY, V.: *Ztschr. Geburtsh. & Gynäk.* 130:38, 1949.
60. DUBRAUSZKY, V.: *Klinische Fortschritte „Gynäkologie“* 296, 1954.
61. DUBRAUSZKY, V.: *Krebsarzt* 13:136, 1958.
62. DUBRAUSZKY, V. und P. STOLL: *Arch. Gynäk.* 187:650, 1956.
63. DUCKETT, H. C., C. D. DAVIS und B. F. FETTER: *Obst. & Gynec.* 8:611, 1953.
64. EISENSTADT, H. B. und J. L. PETRY: *J. Urol.* 78:428, 1957.
65. ENNEKER, C.: *Arch. Ital. Patol. & Clin.* 2:1, 1958.
66. EPPS, D. R., M. F. M. GUERIOS, A. S. C. NETO, N. LEON, L. M. ASSIS und A. B. U. CINTRA: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 18:892, 1958.
67. ESAU: *Zbl. Gynäk.* 57:1167, 1933.
68. ETON, B. und R. A. PARKER: *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.* 65:95, 1958.
69. EVANS, H. M. und M. E. SIMPSON: *Anat. Rec.* 45:215, 1930.
70. FALCK, B.: *Acta Physiol. Scand.* 47, Suppl. 163, 1959.
71. FALLS, F. H., A. B. RAGINS und M. GOLDENBERG: *Am. J. Obst. & Gynec.* 57:1107, 1949.
- 71a. FARKAS, K.: *Acta Morphologica Acad. Sci. Hung.* 2:253, 1952.
72. FAUVEY, E.: *Arch. Gynäk.* 159:585, 1935.
73. FELLETER, J.: *Orvosképzés* 25; *Tóth-különfüzet*: 80, 1935.
74. FELICISSIMO, Paula, J. XAVIER, und M. ABREU JUNQUEIRA: *Rev. de gynec. & d'obst.* 1:356, 1938. Zit.: JAVERT und FINN.
75. FISCHER, A.: *Ztschr. ges. Anat.* 92:34, 1930. Zit.: KLAFTEN.
76. FISCHER, H. S.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 35:1070, 1938.
77. FLANNERY, W. F.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 60:923, 1950.
78. FLICK, F. H. und R. S. BANFIELD: *Cancer* 9:731, 1956.
79. FORD, F. R. und H. GUILD: *John Hopkins Hosp.*, 60:192, 1937.
80. FÖDERL, V.: *Arch. Gynäk.* 165:392, 1938.
81. FRANCIS, H. R.: *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.* 64:274, 1957.
82. FRANKL, O.: *Arch. Gynäk.* 131:325, 1927.
83. FREMONT—SMITH, M., J. V. MEIGS, R. M. GRAHAM und H. H. GILBERT: *J. A. M. A.* 131:805, 1946.
84. FRENCH, W. G.: *New York State J. Med.* 49:2305, 1949.
85. FURTH, J. und O. B. FURTH: *Am. J. Cancer* 28:54, 1936.
86. FURTH, J. und J. S. BUTTERWORTH: *Am. J. Cancer* 28:66, 1936.
87. GARDINER, G. A. und J. SLATE: *Am. J. Obst. & Gynec.* 70:554, 1955.
88. GEIST, S. H.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 30:480, 1935.
89. GEORGH, A.: *Beitr. path. Anat. & allg. Path.* 118:163, 1957.
90. GLATTHAAR, E.: *Monatsschr. Geburtsh. & Gynäk.* 119:304, 1945.
91. GOLUB, L. J.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 66:169, 1953.
92. GORDAN, G. S., E. W. OVERSTREET, H. F. TRAUT, G. A. WINCH: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 15:1, 1955.
93. GOUGH, A.: *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.* 45:799, 1938.
94. GRABER, H. und K. H. TÖLLE: *Geburtsh. & Frauenh.* 16:147, 1956.
95. GRABSTALD, H., J. S. HAINES und A. G. MORROW: *J. Urol.* 66:708, 1951.
96. GREENBLATT, R. B., N. CARMONA und L. HIGDON: *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 16:235, 1956.
97. GREENBLATT, R. B., E. VAQUEZ und O. MATEO DE ACOSTA: *Obst. & Gynec.* 9:258, 1957.
98. GREENE, G. G., A. E. SMITH und T. A. MCCLELLAND: *Am. J. Obst. & Gynec.* 60:686, 1950.
99. GREENE, J. W.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 74:31, 1957.
100. HABBE, K.: *Zbl. Gynäk.* 55:1088, 1931.
101. HAINES, M. und I. JACKSON: *J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp.* 57:737, 1950.
102. HAMILTON, H. G., und R. S. HIGGINS: *Surg., Gynec. & Obst.* 80:525, 1949.
103. HARTZ, P. H.: *Am. J. Path.* 21:1167, 1945.
104. HÄRB, H.: *Frankfurter Ztschr. Path.* 64:491, 1953.
105. HELD, E. und W. E. SCHREINER: *Gynaecologia* 147:402, 1959.
106. HENDERSON, D. N.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 43:194, 1942.

107. HENDERSON, D. N. und J. L. BEAN: *Am. J. Obst. & Gynec.* 73:657, 1957.
108. HERRMANN, W. L., F. BÜCKNER und A. BASKIN: *J. Clin., Endocrinol. & Metab.* 18:834, 1958.
109. HERTIG, A. T.: *Cancer* 10:838, 1957.
110. HERTIG, A. T. und H. MANSELL: in Anderson W. A. D.: *Pathology 3ed The C. V. Mosby Co. St. Louis, 1957.*
111. HESSELTINE, H. C. und R. L. SMITH: *Am. J. Obst. & Gynec.* 72:1326, 1956.
112. HITSCHMANN, F. und L. ADLER: *Ztschr. Geburtsh. & Gynäk.* 60:63, 1907.
113. HITSCHMANN, F. und L. ADLER: *Zbl. Gynäk.* 31:781, 1907.
114. HODGSON, J. E., M. B. DOCKERTY und R. D. MUSSEY: *Surg., Gynec. & Obst.* 81:631, 1945.
115. HORN, W. M. v.: *Endocrinology* 17:152, 1933.
116. HUGGINS, C. und P. V. MOULDER: *Cancer Res.* 5:510, 1945.
117. HUGHESDON, P. E. und I. T. FRASER: *Acta Obst. & Gynec. Scand.* 32, Suppl. 4, 1953.
118. HUNT, V. C. und J. W. BUDD: *J. Urol.* 42:1242, 1939.
119. HUSSLEIN, H.: *Ztschr. Geburtsh. & Gynäk.* 130:32, 1949.
120. HUSSLEIN, H.: *Zbl. Gynäk.* 73:1649, 1951.
121. IGLESIAS, R., und A. LIPSCHÜTZ und G. ROJAS: *Endocrinology* 46:414, 1950.
122. INGRAM, J. M. und E. NOVAK: *Am. J. Obst. & Gynec.* 61:774, 1951.
123. ISRAEL, S. L. und J. C. MUTCH: *Surg., Gynec. & Obst.* 105:166, 1957.
124. IVERSON, L.: *Surg., Gynec. & Obst.* 84:213, 1947.
125. JAILER, J. W.: *Bull. N. Y. Acad. Med.* 29:337, 1953. Zit.: LEES und PAINE.
126. JAKOBOVITS, A.: *Magy. Nőorv. Lapja* 17:288, 1954; *Ztschr. Geburtsh. & Gynäk.* 142:313, 1955.
127. JAKOBOVITS, A.: *Orv. Hetil.* 99:172, 1958; *Gynaecologia* 146:440, 1958.
128. JAKOBOVITS, A.: *Orv. Hetil.* 99:1666, 1958; *Ztschr. ärztl. Fortb.* 53:455, 1959.
129. JAKOBOVITS, A.: *Magy. Onkol.* 3:64, 1959.
130. JAVERT, C. T. und W. F. FINN: *Cancer* 4:60, 1951.
131. JENNINGS, R. C. und W. T. IRWIN: *J. Obst. & Gynec. Brit. Emp.* 63:914, 1956.
132. JENSEN, E. I. und E. OSTERGAARD: *Am. J. Obst. & Gynec.* 67:1095, 1954.
133. JONES SEEGAR, G. E.: *Arch. Surg.* 37:697, 1938.
134. JONES SEEGAR, G. E., E. DELFS und E. C. FOOTE: *Endocrinology* 38:337, 1946.
135. JONES SEEGAR, G. E. und H. S. EVERETT: *Am. J. Obst. & Gynec.* 52:614, 1946.
136. JONES SEEGAR, G. E. und R. W. TELINDE: *Am. J. Obst. & Gynec.* 50:691, 1945.
137. JULESZ, M.: *A neuroendokrin betegségek kórtana és diagnosztikája (Pathologie und Diagnostik der neuroendokrinen Krankheiten).* Akadémiai Kiadó, Budapest, 1957.
138. KAHLDEN, C.: *Zbl. allg. Path.* 6:257, 1895.
139. KEPLER, E. J., M. B. DOCKERTY und J. T. PRIESTLEY: *Am. J. Obst. & Gynec.* 47:43, 1944.
140. KLAFTEN, E.: *Arch. Gynäk.* 150:643, 1932.
141. KLAFTEN, E.: *Zbl. Gynäk.* 58:204, 1934.
142. KLEES, E. und H. G. MÜLLER: *Geburtsh. & Frauenh.* 10:446, 1950.
143. KOFLER, E.: *Zbl. Gynäk.* 76:2242, 1954.
144. KOLONJA, S. und R. ULM: *Gynaecologia* 131:158, 1951.
145. KORPF, R., A. LOESER und G. MEYER: *Klin. Wschr.* 26:202, 1948.
146. KOTTMEIER, H.-L.: *Acta Obst. & Gynec. Scand.* 27, Suppl. 6:1, 1947.
147. KOTTMEIER, H.-L.: *Acta Obst. & Gynec. Scand.* 31:313, 1952.
148. KOTTMEIER, H.-L.: *Am. J. Obst. & Gynec.* 78:1127, 1959.
149. KOVÁCS, F.: *Debreceni Egyetemi Női Klinika közleményei*, 91, 1948.
150. KOVÁCS, K.: *Orvosképzés* 25: Tóth-különfüzet 299, 1935.
151. KROMPECHER, ö.: *Magy. Orv. Archivum* 25:1, 1924.
152. KULLANDER, S.: „Studies on the development and hormone production of ovarian tissue autotransplanted to the spleen of spayed rats with special reference to the experimental production of ovarian tumours. Lund 1956.
153. KULLANDER, S.: *Brit. J. Cancer* 13:497, 1959.
154. KYANK, H.: *Zbl. Gynäk.* 71:1202, 1949.
155. LANGLEY, F. A.: *J. Clin. Path.* 7:10, 1954.
156. LANGLEY, F. A.: *Brit. J. Clin. Practice* 11:903, 1957.
157. LARSON, J. A.: *Obst. & Gynec.* 3:1, 1954.
158. LECÉNE: *Zit. TEILUM*, 1949.
159. LEES, D. H. und C. G. PAINE: *J. Obst. & Gynec. Brit. Emp.* 65:710, 1958.
160. LEFÈVRE, H.: *Diss. Köpenhamm* 1945. Zit.: KULLANDER 1956.
161. LETHO, L.: *Duodecim* 66:392, 1950. — Ref.: *Exerpta Med. Obst. & Gynec.* 4:203, 1951.

162. LELONG, M., R. JOSEPH, J. VIALATTE, LE TAN VINH und P. CANLORBE: Arch. franç. Pédiatr. 12:708, 1955. Ref.: Ber. allg. & spez. Path. 31:115, 1956.
163. LEONARD, S. L.: Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 34:599, 1947.
164. LEYDIG, F.: Ztschr. wissenschaftl. Zoologie, Leipzig 2:1, 1850. Zit.: DALGAARD.
165. LI, M. H. und W. U. GARDNER: Science 105:13, 1947.
166. LIHOTZKY, STERNBERG: Zbl. Gynäk. 30:728, 1906.
167. LÖFFLER, E. und A. PRIESEL: Beitr. path. Anat. & allg. Path. 90:199, 1932.
168. LORBER, J.: Proc. Roy. Soc. Med. 44:726, 1951.
169. LULL, C. B.: Am. J. Obst. & Gynec. 41:445, 1941.
170. MACK, H.: Zbl. Gynäk. 53:2068, 1929.
171. MACKINLAY, C. J.: J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 64:512, 1957.
172. MANSELL, H. und A. T. HERTIG: Obst. & Gynec. 6:385, 1955.
173. MATOLAY, Gy.: Zbl. Gynäk. 73:1661, 1951.
174. MAXWELL, A. F.: West. J. Surg. 45:134, 1937. Zit.: ROTTINO und McGRATH.
175. MAYER, I.: Virchows Arch. 309:625, 1942.
176. MAYERS, M. M.: J. Urol. 68:834, 1952.
177. MCKAY, D. G.: Progress in Gynecology 3:3, 1957.
178. MCKAY, D. G., A. T. HERTIG und W. F. HICKEY: Obst. & Gynec. 1:125, 1953.
179. MCKAY, D. G. und D. ROBINSON: Endocrinology 41:378, 1947.
180. MCKAY, D. G., D. ROBINSON und A. T. HERTIG: Am. J. Obst. & Gynec. 58:625, 1949.
181. McNULTY, J. R.: Am. J. Obst. & Gynec. 77:1338, 1959.
182. MEIXNER, H.: Wiener klin. Wschr. 69:860, 1957.
183. MEIXNER, H.: Arch. Gynäk. 191:31, 1958.
184. MENGERSHAUSEN: Über Carcinom des Ovariums. Inaug. Diss. Freiburg 1894. Zit.: H. SCHRÖDER.
185. MERRILL, J. A.: Am. J. Obst. & Gynec. 78:1258, 1959.
186. MEYER, R.: Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 12:138, 1908. Zit.: DOWNES und KNOX.
187. MEYER, R.: Arch. Gynäk. 109:212, 1918.
188. MEYER, R.: Virchows Arch. 255:33, 1925.
189. MEYER, R.: Beitr. path. Anat. & allg. Path. 84:485, 1930.
190. MEYER, R.: Zbl. Gynäk. 54:1658, 1930.
191. MEYER, R.: Ztschr. Geburtsh. & Gynäk. 98:149, 1930.
192. MEYER, R.: Am. J. Obst. & Gynec. 22:697, 1931.
193. MEYER, R.: Arch. Gynäk. 145:2, 1931.
194. MILLER, J.: in HENKE, F. und O. LUBARSCHE: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. VII/3. Springer, J., Berlin 1937.
195. MOORE, K. L. und M. L. BARR: Brit. J. Cancer 9:246, 1955.
196. MORRIS, J. M. und R. E. SCULLY: Endocrine Pathology of the Ovary. C. V. Mosby Co., St. Louis 1958.
197. MOSTOFI, F. K., E. A. THEISS und D. J. B. ASHLEY: Cancer 12:944, 1959.
198. MUSSEY, E., M. B. DOCKERTY und J. C. MASSON: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 23:63, 1948.
199. MÜHLBOCK, O.: Geburtsh. & Frauenh. 12:289, 1952.
200. MÜLLER, H.: Gynaecologia 125:259, 1948.
201. NELSON, B. M. und B. L. BAILEY: Arch. Path. 62:41, 1956.
202. NELSON, H. B., G. C. CALDERWOOD, M. COHEN: Am. J. Obst. & Gynec. 73:5, 1957.
203. NEMESKAY, T. und B. KÖRPÁSSY: Zbl. allg. Path. & path. Anat. 90:421, 1953.
204. NEVINNY STIECKEL, J.: Zbl. Gynäk. 78:1640, 1956.
205. NOKES, J. M., H. A. JR. CLAIBORNE und W. N. REINGOLD: Am. J. Obst. & Gynec. 78:722, 1959.
206. NORDÉN, G.: Lunds Univ. Arsskrift 53/3, 1957.
207. NOVAK, E.: Textbook of Gynecology 3. ed., Williams & WILKINS Co., Baltimore 1948.
208. NOVAK, E.: Gynecologic and Obstetric Pathology 3. ed. W. B. Saunders Co., Philadelphia a. London 1952.
209. NOVAK, E.: J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 60:725, 1948.
210. NOVAK, E. und E. YUI: Am. J. Obst. & Gynec. 32:674, 1936.
211. NOVAK, E. R.: Am. J. Obst. & Gynec. 62:688, 1951.
212. OLSHAUSEN, R.: Arch. Gynaek. 8:97, 1875.
213. PAHL, J.: Arch. Gynäk. 147:736, 1931.
214. PALLOS, K.: Zbl. Gynäk. 64:558, 1940.
215. PALMER, A.: Am. J. Obst. & Gynec. 37:492, 1939.

216. PATTERSON: J. H. und W. McK. H. McCULLAGH: J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 43:1186, 1936. Zit. DIDDLE.
217. PASCHKIS, K. E., A. E. RAKOFF und A. CANTAROW: Clinical Endocrinology, P. B. Hoeber Inc. New York 1954.
218. PÁLI, K.: Magy. Nőorv. Lapja 5:41, 1942. — Zbl. Gynäk. 66:477, 1942.
219. PEHAM, H.: Monatsschr. Geburtsh. 10:685, 1899.
220. PEDOWITZ, P., L. B. FELMUS und D. M. GRAYZEL: Am. J. Obst. & Gynec. 68:1519, 1954.
221. PEDOWITZ, P., L. B. FELMUS und A. MACKLES: Obst. & Gynec. Survey, 10:633, 1955.
222. PHILIPP, E. und H.-H. STANGE: Geburtsh. & Frauenh. 18:703, 1958.
223. PHILIPP, E. und H.-H. STANGE: Wiener klin. Wschr. 71:563, 1959.
224. PICK, L.: Arch. Gynaek. 64:670, 1901.
225. PICK, L.: Arch. Gynäk. 76:191, 1905.
226. PISTOFIDIS, A.: Zbl. Gynäk. 62:2709, 1938.
227. PLATE, W. P.: Arch. Gynäk. 153:318, 1933.
228. PLATE, W. P.: Acta Endocrinol. 26:489, 1957.
229. POOS, F.: Klin. Mbl. Augenh. 95:537, 1935.
230. POPOFF, N. W.: Arch. Path. 9:31, 1930.
231. QUINTO, P.: Riv. Ital. Ginec. 39:245, 1956.
232. RASK—NIELSEN, R.: Köpenhamm. 1948. Zit. KULLANDER, 1956.
233. REAGAN, J. W.: Am. J. Path. 25:689, 1949.
234. REAGAN, J. W.: Am. J. Obst. & Gynec. 60:1315, 1950.
235. RECAMIER: Union Med. de Paris 266, 1850. Zit. LARSON.
236. REIFFERSCHIED, W.: Ztsch. Geburtsh. & Gynäk. 110:273, 1935.
237. REINKE, F.: Arch. f. mikr. Anat. 47:34, 1896. Zit. STERNBERG.
238. ROKITANSKY: Allg. Wien. med. Ztg. 34:35 und 261, 1859. Zit. BUSBY und ANDERSON.
239. ROSTHORN: Verhandl. deutsch. Gesellsch. Gynäk. 13:362, 1909. Zit. DOWNES und KNOX.
240. ROTTINO, A. und J. F. McGRATH: Arch. Int. Med. 63:686, 1939.
241. RUGE, K.: Ztschr. Geburtsh. & Gynäk. 5:317, 1879.
242. RUZICKA, J.: Magy. Nőorv. Lapja 2:462, 1939. — Arch. Gynäk. 169:601, 1939.
243. RÜTTNER, J. R.: Schweiz. Ztschr. allg. Path. & Bakt. 20:59, 1957.
244. SACHS, B. A. und D. SPIRO: J. Clin. Endocrinol. 11:878, 1951.
245. SAILER, S.: Am. J. Cancer 37:473, 1940.
246. SANTESSON, L.: Acta Radiol. 82:644, 1947. Zit.: MORRIS und SCULLY.
247. SAURAMO, H.: Acta. Obst. & Gynec. Scand. 33, Suppl. 2, 1954.
248. SÁGI, T.: Magy. Nőorv. Lapja 18:303, 1955. — Zbl. Gynäk. 77:2044, 1955.
249. SCHAEFER, G., F. HILLS und E. C. VEPROVSKY: Am. J. Obst. & Gynec. 58:719, 1949.
250. SCHASCHIN, M. M.: Wopr. Onkol. 4:187, 1958.
251. SCHILLER, W.: Arch. Gynäk. 156:513, 1934.
252. SCHRÖDER, H.: Arch. Gynäk. 64:193, 1901.
253. SCHRÖDER, R.: Arch. Gynaek. 104:193, 1901.
254. SCHRÖDER, R.: Zbl. Gynäk. 46:195, 1922.
255. SCHÜRGER, S.: Orv. Hetil. 72:1283, 1928.
256. SCHUSCHANIA, P.: Zbl. Gynäk. 54:1924, 1930.
257. SCIPIADES, E.: A Budapesti Pázmány Péter Tudományegyetem II. sz. Női Klinikájának Dolgozatai. Budapest, Stephaneum-Nyomda, 277, 1944. — Zbl. Gynäk. 69:1228, 1947.
258. SCOTT, R. B.: Am. J. Obst. & Gynec. 43:733, 1942.
259. SCULLY, R. E.: Cancer 6:455, 1953.
260. SCULLY, R. E.: J. Clin. Endocrinol. 13:1254, 1953.
261. SCULLY, R. E. und J. M. MORRIS: Progress in Gynecology 3:20, 1957.
262. SERTOLI, E.: Morgagni Gior. 7:31, 1865. Zit. JULESZ.
263. SHAABAN, A. H., F. H. ABDINE und A. F. YOUSSEF: J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 67:138, 1960.
264. SIRTORI, C. und R. BIANCO: Tumori 41:677, 1955.
265. SLAUNWHITE, W. R. und L. T. SAMUELS: J. Biol. Chem. 220:341, 1956.
266. SPEERT, H.: Cancer 5:927, 1952.
267. SPENCER, J. A. und Z. U. R. HOLLENBECK: Am. J. Obst. & Gynec. 54:281, 1947.
268. STAEMMLER, H.-J., H.-H. STANGE und K. RUMPHORST: Geburtsh. & Frauenh. 17:205, 1957.
269. STANGE, H.-H.: Zbl. Gynäk. 78:129, 1956.
270. STERNBERG, W. H.: Am. J. Path. 25:493, 1949.
271. STERNBERG, W. H. und C. J. GASKILL: Am. J. Obst. & Gynec. 59:575, 1950.

272. STERNBERG, W. H., A. SEGALOFF und C. J. GASKILL: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13:139, 1953.
273. SURIS, A. S.: Akus & Ginek. (russisch) 4:66, 1953.
274. SZATHMÁRY, Z.: Arch. Gynäk. 153:127, 1933.
275. SZATHMÁRY, Z.: Orvostudományok 24, Tóth-különfüzet, 239, 1934. Arch. Gynäk. 164:478, 1937.
276. SZATHMÁRY, Z.: Zbl. Gynäk. 59:2477, 1935.
277. SZENDI, B.: Acta Morphol. Acad. Sci. Hung., 6:255, 1955.
278. TALIAFERRO, I., E. J. WELLS, S. KAY und R. H. HOGE: Arch. Int. Med. 91:675, 1953.
279. TEILUM, G.: Acta Path. & Microbiol. Scand. 23:252, 1946.
280. TEILUM, G.: J. Clin. Endocrinol. 9:301, 1949.
281. TEILUM, G.: Cancer 11:769, 1958.
282. TELINDE, R. W. und E. HENRIKSEN: Am. J. Obst. & Gynec. 39:733, 1940.
283. TEOH, T. B.: J. Path. & Bact. 66:441, 1953.
284. THAISZ, K.: A Budapesti Bábaképző Intézet Közleményei 1942—43, 198.
285. TIETZE, K.: Arch. Gynäk. 146:197, 1931.
286. TRAUT, H. F. und J. S. BUTTERWORTH: Am. J. Obst. & Gynec. 34:987, 1937.
287. TRAUT, H. F. und A. A. MARCHETTI: Surg., Gyn. & Obst. 70:632, 1940.
288. TURUNEN, A.: Acta Endocrinol. 20:50, 1955.
289. TWOMBLY, G. H.: Am. J. Obst. & Gynec. 51:832, 1946.
290. UHLMANN, W.: Arch. Gynäk. 168:468, 1939.
291. USIZIMA, H.: Cancer 9:736, 1956.
292. VARA, P.: Berliner Medizin 10:355, 1959.
293. VASS, A.: Am. J. Obst. & Gynec. 58:748, 1949.
294. VÁCZY, L., I. ZOLTÁN und M. CSILLAG: Magy. Nőorv. Lapja. 12:15, 1949.
295. VUNDER, P. A., N. P. SMIRNOVA und R. I. LITSCHMANN: Dokladi Akad. Nauk. 72:1203, 1950.
296. WAARD, F.: Acta Endocrinol. 29:279, 1958.
297. WALDEYER: Arch. mikr. Anat. 11, 1870. Zit. DALGAARD.
298. WATTENWYL, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung langdauernder Follikelhormonapplikation und die hormonale Tumorentstehung. B. Schwabe Co. Basel, 1944.
299. WATTS, R. M. und F. L. ADAIR: Cancer Res. 1:638, 1941. Zit. CARIKER und DOCKERTY.
300. WAUGH, D., E. H. WENNING und D. McEACHERN: J. Clin. Endocrinol. 9:486, 1949.
301. WEED, J. C.: Am. J. Obst. & Gynec. 69:1348, 1955.
302. WERDT, F.: Beitr. Pat. Anat. & allg. Path. 59:453, 1914.
303. WIEST, W. G., J. ZANDER und E. G. HOLMSTROM: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 19:297, 1959.
304. WILKINS, L., W. H. JONES, G. H. HOLMAN und R. S. STEMPFEL Jr.: J. Clin. Endocrinol. & Metab. 18:559, 1958.
305. WINIWARTER, H.: Zit. STERNBERG.
306. WINTER, G. F.: Arch. Gynäk. 185:60, 1954.
307. WINTERHALTER, E. H.: Arch. Gynäk. 51:49, 1896.
308. WOLL, E., A. T. HERTIG und G. S. Van SMITH: Am. J. Obst. & Gynec. 56:617, 1948.
309. ZEMKE, E. E. und W. E. HERRELL: Am. J. Obst. & Gynec. 41:704, 1941.
310. ZONDEK, B. und S. ASCHHEIM: Arch. Gynäk. 130:1, 1927.



STUDIA MEDICA SZEGEDINENSIA

**Tomus I. Fasciculus I. Antal Jakobovits: Die Geschlechtshormone bildenden
Eierstockgeschwülste — Szeged, 1961.**

Felelős kiadó
a Szegedi Orvostudományi Egyetem Rektora

*

Sajtó alá rendezte
Pálffy Gyula

*

A kézirat nyomdába érkezett 1960. december hó
Készült 7,75 (A/5) ív terjedelemben, 500 példányban
Szegedi Nyomda Vállalat 60-5345