

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Vorstand: Prof. Dr. DIETRICH

Über Gewebsdifferenzierung in Metastasen eines Ovarialteratoms

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt

von

DIETRICH SCHAIRER

aus Bernloch

Erscheint in Zeitschrift für Krebsforschung
Bd. 46. S. 254

Dekan : Prof. Dr. USADEL

Berichterstatter : Prof. Dr. DIETRICH

**Über Gewebsdifferenzierung in Metastasen
eines Ovarialteratoms**

ISBN 978-3-662-40516-1 ISBN 978-3-662-40993-0 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-40993-0

Es soll im folgenden ein metastasierendes Teratom beschrieben werden, das in seiner Art schon eine Seltenheit bildet, vor allem aber Gelegenheit gibt, zu den Vorstellungen über Geschwulstwachstum und Metastasenbildung Stellung zu nehmen.

Die *Krankengeschichte*, die wir der Güte von Herrn Prof. Dr. *Usadel*, Direktor der chirurgischen Klinik Tübingen, verdanken, ist kurz folgende:

14jähriges Mädchen, angeblich nie krank. Menarche mit 12 Jahren. Im Juni 1936 Verstopfung, Durchfall, Sodbrennen. Dann wurde eine Verdickung des Abdomens bemerkt und als Bauchfell-Tbc. gedeutet. Behandlung in einem Sanatorium vom 20. VI. bis 8. VIII. mit Höhensonne. Zu dieser Zeit wurde ein Pleuraexsudat festgestellt. 9. VIII. 1936 erste Pleurapunktion (Tbc. angenommen). Der Bauch war inzwischen sehr stark geworden. Am 11. VIII. Laparotomie. Entfernung eines Tumors in einem Krankenhaus in Spanien.

Jetziger Befund: Stark abgemagerte Patientin. Linker Thorax schleppt nach. Im Röntgenbild totales Exsudat. Abdomen aufgetrieben (83—91 cm). Fluktuation. Im Unterbauch kindskopfgroßer Tumor fühlbar. Gegen Ende Oktober entsteht unter den Augen der Ärzte eine Metastase an der rechten Brustwand. In der allerletzten Zeit Ödeme linksseitig. Exitus am 31. XII. 1936.

Sektionsbefund (Auszug):

Äußerlich: Junge weibliche Leiche, stark abgemagert. Der Bauch ist aufgetrieben, in der Mitte eine reizlose Narbe. Rechts seitlich am unteren Ende des Rippenbogens, unter der Haut, ein flacher Tumorknoten von 5 cm Durchmesser, der weder mit Narben noch mit den Tumoren der Bauch- oder Brusthöhle in erkennbarem Zusammenhang steht. Punktionsstellen.

Bauch: Spärliche Reste von Fett in den Bauchdecken. In der Bauchhöhle 1500 ccm einer braunen, trüben Flüssigkeit, mit einigen Flocken. Im Unterbauch eine knollige, aus vielen Blasen und festen Teilen bestehende Geschwulst.

Im rechten Oberbauch drängt eine große Geschwulst die Leber vom Zwerchfell ab. Vorn unter der Leber ein weiteres Geschwulstpaket. Das Netz ist geschrumpft, verwachsen, die Bauchwand mit Blasen und Knoten durchsetzt.

Bauchorgane: Milz, Leber, Nieren blaß, aber ohne Besonderheiten. Auf der rechten Bauchseite und vor der Niere liegt ein großes Geschwulstpaket von 35 cm Länge. Die Oberfläche ist vielbucklig, weißlich-bläulich; auf der Schnittfläche grauweiß, morsch. Ein weiteres kindskopfgroßes Geschwulstpaket liegt in der Umgebung von Milz und linker Niere, geht aber nicht von diesen Organen aus.

Beckenorgane: Im *Dougllasschen* Raum ein doppeltfaustgroßer, höckeriger Tumor. Der Mastdarm ist nach hinten, Blase und Uterus nach vorn gedrängt. Linke Tube und Eierstock sind vom Tumor nicht abgrenzbar. Rechte Tube dünn und zart, rechter Eierstock klein, weißlich und gefurcht.

Der Darm ist mit graurötlichen Fibrinmassen bedeckt.

Brustorgane: In der linken Brusthöhle etwas über 2 l einer rötlich-braunen, trüben Flüssigkeit. Das Herz zeigt keine Besonderheiten. Die linke Lunge ist vollkommen zusammengedrückt und luftfrei. Die rechte Lunge ist gebläht, lufthaltig, keine Verdichtung. Die linke Pleura parietalis ist mit zahlreichen Knötchen und plattenförmigen Verdickungen besetzt, auf denen kleine Bläschen sichtbar sind.

Anatomische Diagnose: Hauptkrankheit: Malignes Teratom, ausgehend vom linken Eierstock. Todesursache: Ausgedehnte Metastasierung, Kachexie.

Histologischer Befund.

1. Tumor der linken Adnexe.

In dem Tumor sind Cysten in kompakte Gewebsteile eingelagert. Bei den kompakten Teilen sind zwei grundsätzlich verschiedene Gewebarten vertreten: die Gewebe der Bindegewebsreihe und damit vermischt neuroektodermales Gewebe.

a) *Bindegewebsreihe:*

Das Bindegewebe ist teils zellreich, teils weniger kernreich. Darin eingelagert sind zahlreiche Knorpelinseln. Diese sind zum Teil verkalkt. Sie sind oft am Rand von einem engen Kranz von dichtem Bindegewebe umgeben, oft auch geht das Bindegewebe ohne irgendwelche Verdichtung in den Knorpel über. Die Zellen bekommen dabei ein blasiges Aussehen. Das Gewebe geht dann bei der H.E.-Färbung allmählich von einem roten in einen bläulichen Ton über und die Kerne werden fast unsichtbar. Dann treten Knorpelzellen zutage. An manchen Stellen Züge glatter Muskulatur.

Teilweise findet man auch Stellen, wo ein sehr straffes, fibrilläres Bindegewebe nach Art des Sehngewebes sich differenziert hat. Die Kerne sind spärlich, auf dem Schnitt dreieckig, wie man es vom Sehngewebe kennt.

b) *Neuroektodermales Gewebe:*

Das Gewebe ist zum Teil faserreich, mit wenigen kleinen Kernen, zum Teil auch zellreicher. Die Fasern färben sich nach *van Gieson* gelb, sie sind sehr dünn, zum Teil starr, zum Teil auch leicht gewellt und in Zügen angeordnet. In vielen Teilen bilden sie einen dichten Filz. Dort finden sich auch Höhlen, die anscheinend von Flüssigkeit ausgefüllt waren und die von diesem Gliafilz ausgekleidet sind. Man wird dabei unwillkürlich an die Höhlen bei Syringomyelie erinnert. In den zellreicheren Teilen finden sich alle Formen von Gliazellen: Astrocyten, spongioblastenähnliche Formen bis zu Riesenzellen mit zahlreichen Ausläufern. Neben den Gliazellen sieht man an vielen Stellen auch ausgereifte Ganglienzellen. Sie zeichnen sich durch einen großen, chromatinarmen, bläschenförmigen Kern mit großer Nucleole aus. Die Zelle zeigt Fortsätze nach Art der Dendriten und häufig auch einen dem Axon entsprechenden längeren Fortsatz. Im Zelleib findet sich manchmal Tigroid (Abb. 1). Manche dieser Ganglienzellen gleichen völlig Pyramidenzellen von mittlerer Größe, andere sind mehr polymorph. An einigen Stellen finden sich auch große runde Ganglienzellen, anscheinend bipolar, in größeren Haufen vereinigt. Sie liegen in gliaartiger Grundsubstanz. Weiterhin finden sich Bildungen, die völlig den Spinal- und Nervenganglien entsprechen (Abb. 2). Wir sehen große Nervenzellen von runder Form und mit großem, bläschenförmigem Kern. Sie sind von einem Kranz von Trabanzellen umgeben. Die ganze Zellanhäufung ist von derbem Bindegewebe umschlossen. Hin und wieder sieht man wohlausgebildete Nervenfasern von den Ganglienzellen ausgehen.

Mitten im gliösen Gewebe, meist an etwas zellreicheren Stellen, finden sich Hohlräume, die von hohen zylindrischen Zellen mit basalen Kernen ausgekleidet sind. Die zylindrischen Zellen gleichen stark den Ependymzellen, wie sie als Auskleidung der Ventrikel und des Zentralkanals gefunden werden.

An einer Stelle finden sich papilläre Wucherungen. Sie bestehen aus einem gefäßreichen Bindegewebsgerüst, das von einer Schicht von kubischen, epithelartigen Zellen überzogen ist. Die Gebilde erinnern stark an Plexus chorioideus. An mehreren Stellen sind Epithelzellen von einem dunklen, feinkörnigen Pigment dicht erfüllt (Melanin), wie man es beim Pigmentepithel der Retina sieht. Pigmentlose und pigmentreiche Epithelien gehen unmittelbar ineinander über.

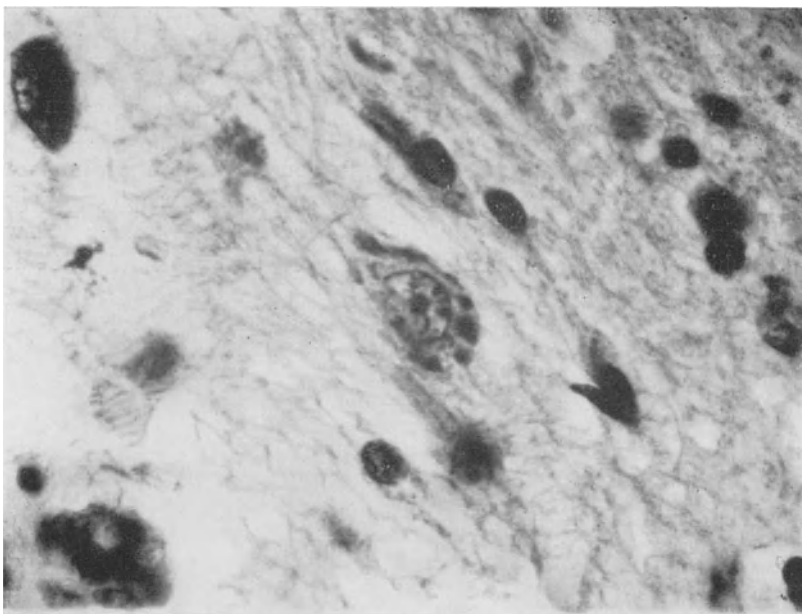


Abb. 1. Ganglienzelle mit Tigroïd aus dem Tumor der Adnexe.

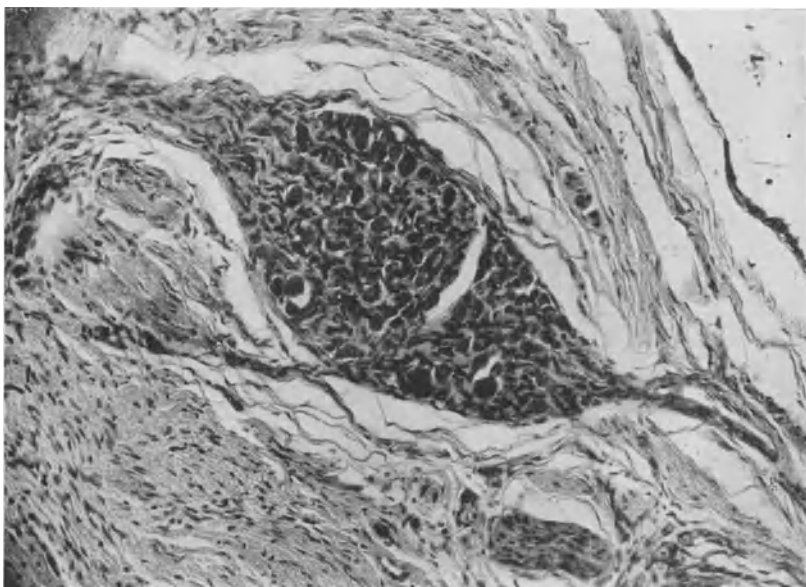


Abb. 2. Nervenganglien aus dem Tumor im Oberbauch.

Während bisher neuroektodermales Gewebe geschildert wurde, das sich in Richtung auf die Gebilde des Zentralnervensystems entwickelt hat, gibt es auch Stellen, die mehr dem peripheren Nervensystem entsprechen. Es finden sich in faseriger Grundsubstanz Anhäufungen von länglichen Kernen in Bandform, die ganz den Anhäufungen *Schwann-* Kerne entsprechen, wie sie bei Nervenregeneration vorkommen.

An einigen Stellen sieht man auch neurinomartige Bilder, mit deutlicher Pallisadenstellung der Kerne; an anderen Stellen neurofibromartige, wo Fasern bindegewebiger und neuroektodermaler Natur eng vermischt sind.

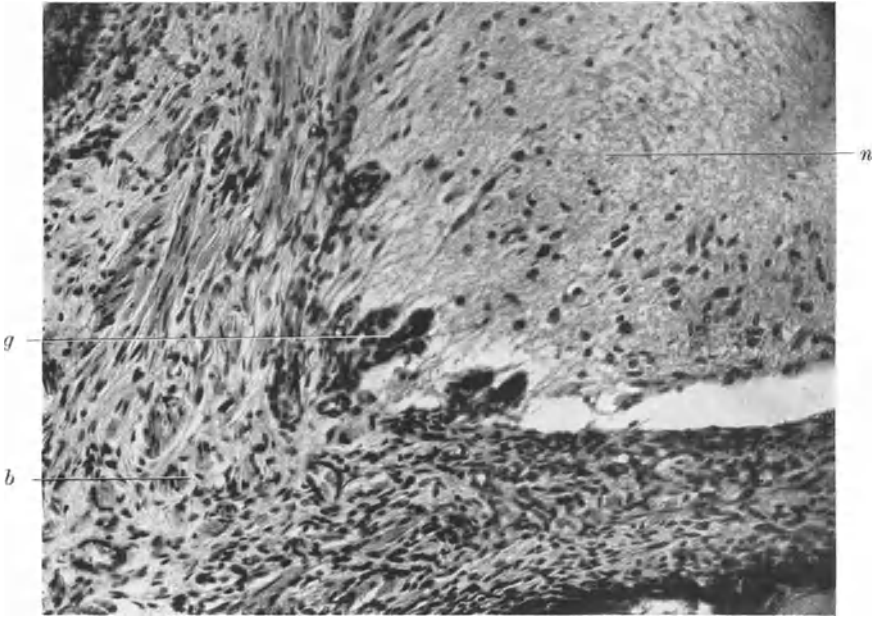


Abb. 3. Gefäßsprossen (*g*), aus dem Bindegewebe (*b*) ins nervöse Gewebe (*n*) einwachsend. (Beginnende Gefäßknäuelbildung.)

An manchen Stellen sind die Felder gliösen Gewebes begrenzt durch in Knäuel angeordnete Capillarschlingen, wie sie *Scherer*¹¹ in letzter Zeit wieder als charakteristisch für gewisse Gliome beschrieben hat (Abb. 3).

Neben den bis jetzt beschriebenen, mehr oder minder ausgereiften neuroektodermalen Gewebsarten finden sich zellreiche Teile, die in enger räumlicher Beziehung zu ihnen stehen. Häufig sieht man sogar Übergänge. Zum Teil sind diese unreifen Zellen in Rosettenform angeordnet, zum Teil sind es nur ungeordnete Haufen von kleinen runden Zellen, die nichts Charakteristisches aufweisen. An der Grenze dieser Haufen finden sich häufig Zellen, die dicht mit einem braunen, scholligen Pigment angefüllt sind, das deutlich Eisenreaktion gibt (Hämosiderin).

c) *Die Cysten.*

Die Größe und Form der Cysten wechselt sehr. Der größere Teil von ihnen ist von einem einschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet, das an vielen Stellen durch starke Schleimsekretion ausgezeichnet ist. Die größeren Cysten sind deshalb häufig von eingedicktem Schleim erfüllt. Nicht selten sieht man, daß die Zylinderzellen mit einem Flimmersaum besetzt sind. Andere Cysten sind von Plattenepithel ausgekleidet, das manchmal Verhornung zeigt. An manchen Stellen sieht man deutlich Ausbildung von Haarbälgen in der Cystenwand. Nicht selten findet sich in einer Cyste sowohl Zylinder- wie auch Plattenepithel. Außer als Auskleidung von Cysten kommt Epithel auch in soliden Nestern vor. Wir finden in dieser Form sowohl verhornendes Plattenepithel, das dann den Eindruck von Krebszwiebeln hervorruft, als auch solide, etwas verzweigte Zapfen von der Art der basalen Epithelschichten. Die Epithelien liegen meist im Bindegewebe, ohne daß dieses eine besondere Abgrenzung bildet. Gelegentlich sieht man allerdings eine gewisse Auflockerung und auch einen größeren Zellreichtum des Bindegewebes.

2. Metastasen im Oberbauch.

Auch in diesen Tumoren kommen die oben beschriebenen Gewebarten vor. Jedoch überwiegen im allgemeinen unreifere Formen. Daneben findet man aber auch Knorpel und Knochen.

Besonders das nervöse Gewebe ist unreifer. Wir sehen wohl auch weit ausdifferenzierte Glia und selbst einzelne typische Ganglienzellen sowie auch Spinalganglien (wie oben beschrieben). Vorherrschend ist jedoch zellreicheres, unreifes, nervöses Gewebe, das aus runden Zellen besteht. Zwischen ihnen finden sich noch spärliche Gliafasern. Daneben sieht man zahlreiche Rosettenbildungen. Häufig finden sich dichte Anhäufungen von runden Zellen um verschieden geformte, meist spaltförmige Hohlräume gelagert. Man hat den Eindruck, als ob hier frühe Stadien des Medullarrohrs nachgebildet wären. An manchen Stellen sieht man Auskleidungen durch ependymartige Zellen. Diese gehen manchmal in Bildungen über, die dem Plexus chorioideus ähneln, wie wir sie weiter oben beschrieben haben. Auch hier findet sich stark pigmentierter Epithelbelag (Melanin).

Auch in diesem Tochterknoten sind zahlreiche Cysten vorhanden, die teils mit zylindrischem, teils mit Plattenepithel ausgekleidet sind. Daneben finden sich reichlicher solide Plattenepithelinseln teils mit, teils ohne Verhornung. Während im oben beschriebenen Tumor das Bindegewebe meist weiter ausdifferenziert war, findet sich hier reichlich undifferenziertes, zellreiches, mesenchymales Gewebe, das häufig in der Umgebung von Epithelzellen gelagert ist. An einer Stelle finden wir ein Gebilde, das weitgehend einer Zahnanlage ähnlich ist (Abb. 4). Das

Epithel bildet dort ein glockenförmiges Säckchen. In seine Konkavität ist ein sehr zellreiches Bindegewebe eingeschlossen. Gegen dieses Bindegewebe hin ist die basale Schicht des Epithels ausgesprochen zylindrisch. Zwischen ihr und dem Bindegewebe findet sich eine hyaline, mit Eosin rot gefärbte Abscheidung, entsprechend beginnender Dentinablagerung.



Abb. 4. Zahnlage aus dem Tumor im Oberbauch. *a* = Ameloblastenreihe, *d* = beginnende Ablagerung einer homogenen, dentinartigen Substanz, *p* = Schmelzpulpa.

Schmelzablagerung ist nicht zu erkennen. Über der basalen Schicht ist das Epithel nach Art der Schmelzpulpa aufgelockert. Die ganze Schmelzglocke steht durch einen epithelialen Stiel mit einer größeren Plattenepithelcyste in Verbindung.

In der Wand verschiedener Cysten finden sich kleine Läppchen von drüsenartigem Bau. Sie bestehen aus Epithelien mit rundem Kern und unscharf begrenztem Protoplasma, das zum Teil gekörnt erscheint. Diese Epithelien sind teilweise um eine deutliche feine Lichtung angeordnet,

zum Teil aber mehr in nebeneinanderliegenden Bälkchen, und von wenig Stroma mit feinen Capillaren umgeben.

Die Gebilde erinnern an Leber in frühen Entwicklungsstadien (Abb. 5).

Besonders naheliegend wird der Vergleich, weil man an einzelnen Stellen beobachten kann, daß zwischen den Leberzellen sich feine Röhren nach Art der Gallencapillaren finden, die von braunem Pigment, anscheinend Bilirubin, erfüllt sind.

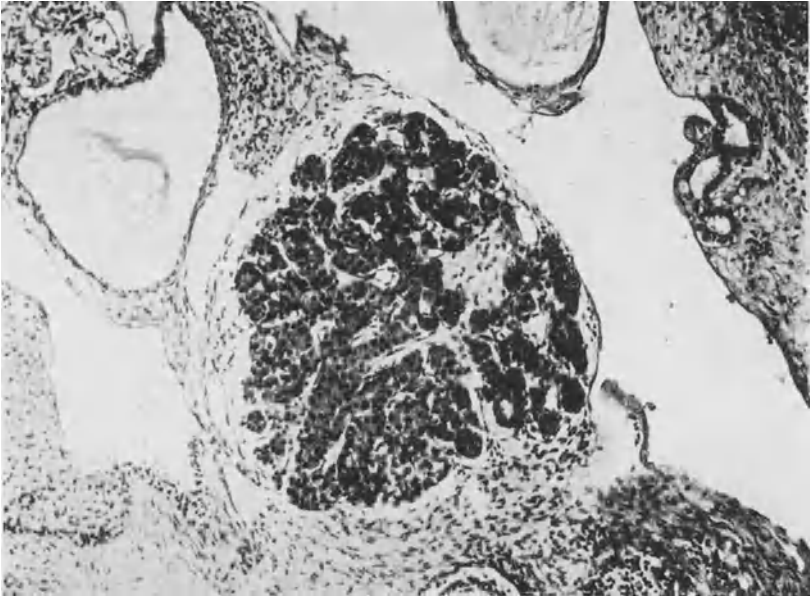


Abb. 5. Leberläppchen aus dem Tumor im Oberbauch.

Besonders an der Oberfläche des Knotens erkennen wir wiederum ganz unreifes Gewebe, das aus Haufen von kleinen Zellen mit dichtem Kern besteht. Auch hier finden sich reichlich Zellen, die Hämosiderin gespeichert haben. Dieses unreife Gewebe gleicht den im Tumor der linken Adnexe gefundenen, sowie dem an der Pleura (weiter unten).

3. Hautmetastase.

Hier finden sich wiederum Cysten, teils mit Zylinderepithel ausgekleidet, das zum Teil Schleim sezerniert, teils mit Plattenepithel, das verhornend sein kann. Auch dieses Gewebe ist völlig ausdifferenziert. Das Bindegewebe ist faserreich, häufig auch recht locker gebaut mit wenig Kernen. Im Bindegewebe finden sich wohl ausgebildete Knorpelinseln.

Der größte Teil des Tumors ist von ganz unreifem, nervösem Gewebe gebildet, das zum Teil in Rosetten oder um spaltförmige Lichtungen

angeordnet, in dichten Zellhaufen vorkommt, zum Teil aus dicht und ganz unregelmäßig gelagerten kleinen Zellen besteht.

Reichlich Nekrosen und Blutungen.

Das unreife Keimgewebe, das schon vorher beschrieben wurde, ist auch hier mitten im Bindegewebe gelagert nachzuweisen und nicht deutlich von dem unreifen nervösen Gewebe abzugrenzen.

Reifes nervöses Gewebe ist nicht sicher nachweisbar.

4. Metastase in der Pleura.

Die Hauptmenge des Tumors ist hier kompaktes Gewebe; darin tritt das Bindegewebe zurück. Man findet eine polsterartige, der Pleura aufliegende Neubildung, die aus einem sehr zellreichen Gewebe mit wenig Zwischensubstanz besteht, die sich nach *van Gieson* gelb färbt (Abb. 6).

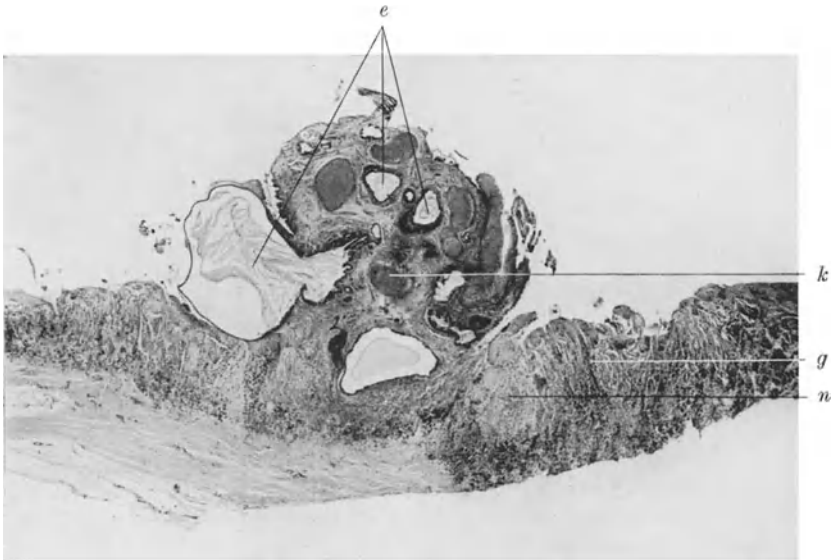


Abb. 6. Pleurametastase mit undifferenziertem Geschwulstgewebe (*g*). Darin differenziertes Gliagewebe (*n*), Epithelcysten (*e*) und Knorpel (*k*).

Dieses Polster setzt sich gut gegen das Bindegewebe der Pleura ab. Das Endothel ist meist verschwunden, gelegentlich glaubt man noch Reste über dem Polster liegen zu sehen und darunter findet sich hier und da etwas Fibrin in Organisation.

Zwischen ganz unreifen Zellen, die teils bandförmig angeordnet sind oder ungeordnet liegen, finden sich gut ausdifferenzierte Nester von Nervengewebe, besonders in der basalen Schicht. Sie bestehen hauptsächlich aus Gliagewebe mit reifen Gliazellen vom Typ der Astrocyten und Spongioblasten und reichlich Gliafasern (Abb. 7). Weiterhin sieht

man bei der *Bielschowsky*-Färbung in diesen Nestern eine ziemliche Menge dünner, markloser Nervenfasern (Axone), die sich zum Teil verästeln. Ihr Ursprung und Ende ist nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Auch Rosettenbildungen, Bildungen nach Art des Plexus chorioideus (auch mit Melaninbildung) sind anzutreffen.

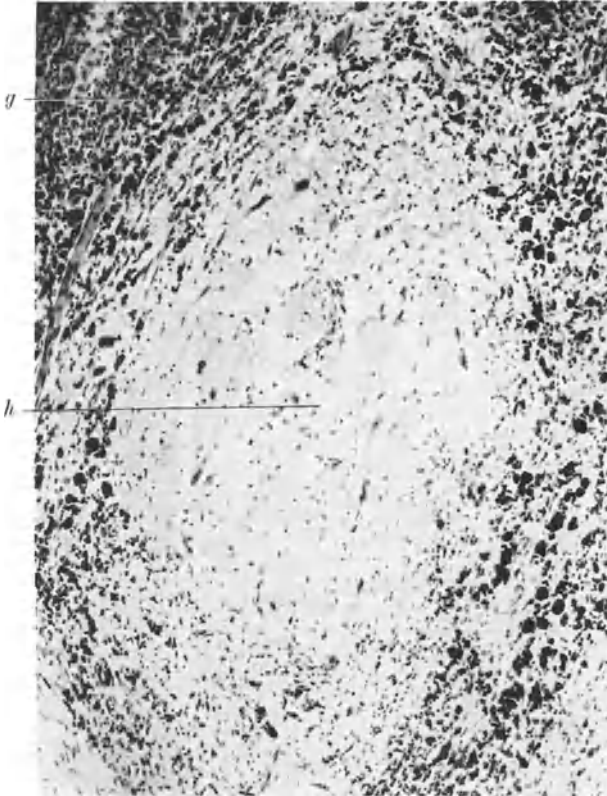


Abb. 7. Ausschnitt aus Abb. 6. In undifferenziertem Tumorgewebe mit zahlreichen Hämosiderinzellen (*h*) differenziertes gliöses Gewebe (*g*).

Neben diesem, den größten Teil des Polsters ausmachenden Gewebe, trifft man stellenweise Cysten, die meist von etwas Bindegewebe umgeben sind. Dieses ist zum Teil ziemlich zellreich, zum Teil auch faserreicher und erscheint an einigen Stellen aufgelockert. Hier und da finden sich Einlagerungen von ziemlich unreifem Knorpel. Die Cysten sind teils mit verhornendem, teils mit nichtverhornendem Plattenepithel ausgekleidet. Ebenso gibt es solche mit Zylinderepithel, das auch Schleimbildung zeigen kann. Endothelartige Auskleidungen kommen auch vor (Abb. 8, S. 264).

Zusammenfassung.

Nach der vorliegenden Beschreibung haben wir ein Teratom vor uns, in dem reife und unreife Gewebe vorkommen. Wir sehen reife Epithelien (verhornendes und nicht verhornendes Plattenepithel, Zylinderepithel mit und ohne Schleimbildung, auch Drüsengewebe von der Art der Leber), reifes Stützgewebe (Bindegewebe, Sehnen, Knorpel und Knochengewebe), endlich Gewebe neuroektodermaler Herkunft. Wir erkennen völlig ausgereiftes gliöses Gewebe, daneben

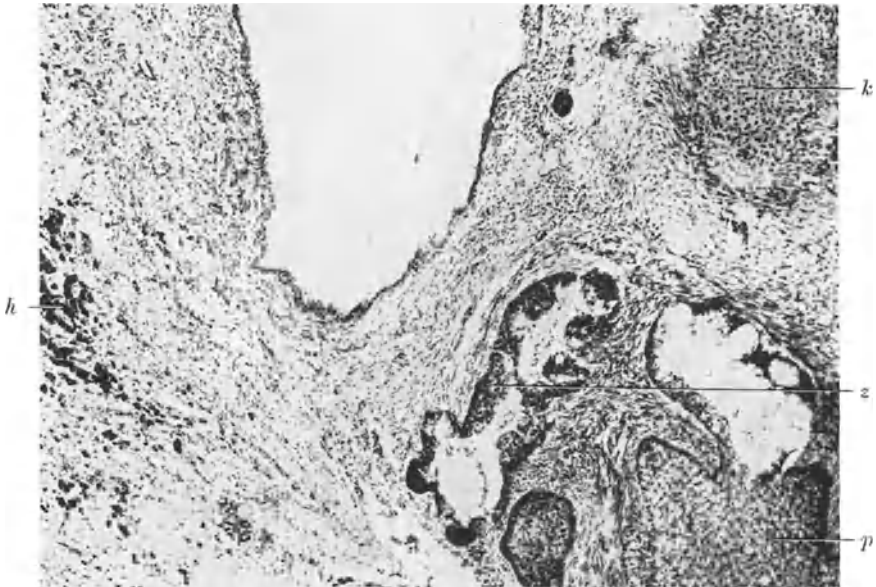


Abb. 8. Ausschnitt aus Abb. 6 mit Plattenepithel (*p*), Zylinderepithel mit Schleimbildung (*z*), Knorpel (*k*), undifferenziertem Tumorgewebe und Hämosiderinzellen (*h*).

Ganglienzellen vom Typ der Pyramidenzellen und der Spinalganglienzellen, letztere in organartiger Anordnung. Weiterhin finden wir Bildungen von der Art der Plexus chorioidei, des Pigmentepithels der Retina und der Ependymauskleidung der Ventrikel. Daneben kommen viel unreifere neuroektodermale Gewebe vor, auch häufig Bilder, die an vom Nervengewebe ausgehende Geschwülste erinnern. (Rosettenbildungen, Neurinom- und neurofibromartige Bildungen.)

Dazu kommt ganz unreifes Gewebe, auf dessen Herkunft und Entwicklungsmöglichkeiten aus seinem Bau keine Schlüsse zu ziehen sind.

In den Metastasen finden wir im allgemeinen dieselben Gewebsarten. Überall kommen reife und unreife Gewebe vor, jedoch ist die Verteilung verschieden. Im Tumor der linken Adnexe überwiegt das

reife Gewebe. Im Tumor des Oberbauches ist reifes und unreifes Gewebe etwa zu gleichen Teilen vertreten. In den Metastasen der Haut und den jüngsten Aussaaten auf der Pleura costalis herrscht das unreife Gewebe vor.

Besprechung.

Nach der herrschenden Vorstellung entsteht ein Teratom aus einem eiwertigen, versprengten Keim, aus dem sich die verschiedensten Gewebsformen differenzieren können. Die Gesetze, nach denen die Art der Differenzierung sowie der Zeitpunkt bestimmt wird, sind noch wenig bekannt. Man findet Teratome in verschiedensten Zuständen der Differenzierung in jedem Lebensalter. Dieses bestimmt also die Entwicklung des Teratoms nicht allein. Wichtig wird vor allem die Art des versprengten Keimes, der Zeitpunkt der Versprengung, die Menge der versprengten Zellen sein.

Neben diesen Faktoren, die im Keim selber bedingt sind, werden weiterhin seine Beziehungen zum Wirt, zum Träger, von Wichtigkeit für die Entwicklung sein. Es wird auf die Lage des Keims im Wirtskörper ankommen, ferner auf die Stoffwechselbeziehungen zwischen beiden. Wir werden weiter unten versuchen, am Beispiel der Metastasen etwas tiefer in diese Zusammenhänge einzudringen.

Zuvor möchten wir kurz auf die Beobachtung hinweisen, die im Schrifttum zahlreiche Parallelen hat, daß das klinische Wachstum unseres Teratoms kurz nach der Menarche begann. Dieser Zeitpunkt bedeutet für den Eierstock, in dem auch der versprengte Keim liegt, eine mächtige Umstellung. Man kann sich leicht vorstellen, daß Wachstumsimpulse auch auf den Teratomkeim oder ein nur ganz langsam sich entwickelndes Teratom einwirken und es zu schnellerem oder sogar überstürzten Wachstum veranlassen. Eine genauere Vorstellung über diese Wirkungen kann man sich allerdings zunächst nicht bilden.

Besonders aufschlußreich scheint uns nun das Studium der Metastasen in unserem Falle. Metastasen von Teratomen bestehen nach dem Schrifttum meist nur aus einer einzigen Gewebsart. Sie gehen gewöhnlich vom Epithel aus, sind also Carcinome der verschiedensten Art, oder vom Bindegewebe (Sarkome). Entsprechend finden wir dann im Primärtumor destruierendes Wachstum *einer* Gewebsart, Carcinome, Sarkome oder Chorionepitheliome.

Ganz anders verhalten sich die Metastasen in einigen Fällen des Schrifttums sowie in dem unseren.

Becker und *Carey* (zit. nach *Houghton*⁸) beschreiben einen großen, soliden und zellreichen Tumor im Mediastinum bei einem 22jährigen Mann (Knorpel, Mesenchym, Drüsen und Nekrosen). In Lebermeta-

stasen fand sich ein lockeres Reticulum, darin eingeschlossen Cysten mit verschiedenen Epithelien.

*Houghton*⁸ sah einen 22jährigen Mann mit Mediastinaltumor, der histologisch keine Anzeichen für Bösartigkeit ergab, aber zusammengesetzte Metastasen in Pleura, Lungen, Bronchiallymphknoten, Leber und Wirbelmark hatte.

*Jores*⁹ fand bei einem 39jährigen Mann einen cystischen Tumor im Mediastinum, der aus Epithelien in Cysten, Knorpel usf. bestand. In Lungen und Pleura Metastasen vom Bau eines Spindelzellensarkoms, darin Cysten, die mit Epithel ausgekleidet sind.

*Sternberg*¹⁴ seziierte einen 25jährigen Mann mit einem soliden Hodenteratom. Die Metastasen hatten ausgesprochenen Teratomcharakter.

*Virchow*¹⁵ sah bei einem 22jährigen Mann einen großen Tumor im Mediastinum, teils solid, teils cystisch. Bezirke davon waren carcinomatös und sarkomatös. Metastasen in Leber, Milz, Nieren und 3. Rippe. Nur letztere hatte Teratomcharakter.

Die Metastasen zeigen also in diesen Fällen, wie auch in dem unseren, das charakteristische Bild des Teratoms; sie enthalten Abkömmlinge verschiedener Keimblätter. In unserem Falle finden wir neben völlig differenzierten Formen noch reichlich undifferenziertes Gewebe.

Metastasen der oben erwähnten Art, die nur aus *einer* Gewebsart bestehen, entstehen durch Verschleppung von Teilen eines ausdifferenzierten Gewebes des Teratoms. Die maligne Umwandlung hat also ein schon differenziertes Gewebe getroffen, das keine Möglichkeit weiterer Differenzierung mehr in sich trug, sondern sich im Gegenteil im weiteren Verlauf gewöhnlich entdifferenziert (Kataplasie nach *Fischer-Wasels*).

Die Entstehung der Metastasen in unserem Falle müssen wir so erklären, daß noch undifferenziertes Keimgewebe vom Reiz zum überstürzten, destruirenden Wachstum getroffen wurde. Die Ausbreitung erfolgte zum Teil wahrscheinlich in der Kontinuität durch das Zwerchfell auf die linke Pleura costalis, zum Teil wohl auf dem Blut- oder Lymphwege (Hautmetastase). Hier kam es dann zur Differenzierung eines Teiles der Zellen; es entstanden Knorpel, Epithelien und neuroektodermales Gewebe verschiedener Art.

Die Zellen tragen also in unserem Falle einerseits außerordentliche Differenzierungsmöglichkeiten in sich. Andererseits hatten sie die Fähigkeit, destruirend zu wachsen, in die Blut- oder Lymphbahn einzubrechen, sich an anderen Körperstellen anzusiedeln und dort ungemehmt weiterzuwachsen.

Peyron und *Limousin*¹¹ haben in malignen Hodenteratomen Bildungen gesehen, die sie als Nachahmung von Embryonen in der frühesten Entwicklung ansprechen zu können glaubten. Auch in den Gefäßen

in der Umgebung eines solchen Tumors kamen solche Bildungen vor. *Peyron* und *Limousin*¹⁰ nahmen an, daß diese in den übrigen Körper, in Leber und Lunge verschleppt werden und dort Anlaß zur Bildung von Metastasen geben könnten, die aus verschiedenen Geweben bestehen. Ihre Auffassung ähnelt sehr der eben entwickelten. Jedoch müssen wir gestehen, daß uns die Abbildungen, die sie veröffentlichen, nicht ohne weiteres überzeugen können. Man könnte die Gebilde, in denen sie frühere Entwicklungsstadien von Embryonen sehen, für bizarr geformte Tumorpartien, die zum Teil sich in Lymph- oder Blutgefäßen entwickelt haben, halten. Die restliche Lichtung der Gefäße würde den abgebildeten Höhlen, die nach *Peyron* und *Limousin* Amnionhöhlen sein sollen, entsprechen. Eine sichere Entscheidung ließe sich nur nach Durchsicht der Präparate von *Peyron* und *Limousin* geben.

Zellen maligner Geschwülste zeichnen sich häufig, wie in unserem Falle, durch eine starke Wucherungs- und Produktionsfähigkeit aus, wobei als Regel gilt, daß auf Kosten der Wucherungsfähigkeit ihre Differenzierungsfähigkeit mehr oder minder verlorenght.

Maligne Zellen z. B., die aus verhornendem Plattenepithel entstehen, verlieren die Fähigkeit, eine zusammenhängende Horndecke zu bilden. In einzelnen Fällen produzieren sie noch ungeordnete Hornkugeln, in anderen verlieren sie auch diese. Auch ihre Anordnung wird so uncharakteristisch, daß man in ihnen nicht mehr Abkömmlinge des Plattenepithels erkennen kann. Bei einer Ausreifung würden jedoch die Zellen wieder Plattenepithel bilden, wie aus einzelnen Beobachtungen (*Apolant*¹) hervorgeht.

In unserem Falle verbinden die Zellen mit übermäßiger Wucherungs- und Metastasierungsfähigkeit die Möglichkeit, sich nach verschiedenen Richtungen zu differenzieren, sie verbinden also die Eigenschaften einer malignen Geschwulst mit denen von embryonalen Zellen.

*Fischer-Wasels*⁶ hat mit Recht betont, daß es nicht angehe, wie es seither häufig geschah, Geschwulst- und embryonale Zelle gleichzusetzen. Er setzte auseinander, daß der tiefgreifendste Unterschied zwischen der Geschwulst- und der embryonalen Zelle darin bestehe, daß die letztere neben der Wachstumsfähigkeit eine starke Differenzierungspotenz in sich trage und auch verwirkliche, während erstere der Differenzierungsfähigkeit entbehre, im Gegenteil eher noch zu Entdifferenzierung (Kataplasie) neige.

Wir sehen in unserem Falle, daß auch die maligne Zelle starke Differenzierungspotenzen in sich tragen und verwirklichen kann. Wir müssen annehmen, daß Wachstums- und Differenzierungsfähigkeit an und für sich völlig unabhängig voneinander sein können, wenn sie sich auch häufig mehr oder minder auszuschließen scheinen.

Es könnte gegen diese unsere Auffassung eingewandt werden, daß es nicht erwiesen sei, daß die hochdifferenzierten Gewebe unserer Tumoren aus dem destruierend wachsenden Tumoranteil entstanden seien. Für den Primärtumor und die Bauchtumoren, die durch Abbröckeln aus ihm entstanden sein könnten, müssen wir zugeben, daß die Möglichkeit besteht, daß Epithelien, Nervengewebe usw. schon ausgebildet waren, als ein Tumorteil maligne wurde. Für die Metastasen in Haut und Pleura ist die Möglichkeit jedoch auszuschließen. Für die Entstehung der Hautmetastase könnte man noch zur Not annehmen, daß durch die abbröckelnden unreifen Zellen gleichzeitig differenzierte oder Zellen mit Differenzierungspotenzen ohne Malignität mitgerissen worden und weiter gewachsen wären. Bei der ausgedehnten Pleurametastase, die überall gleichmäßig verteilte Differenzierungszentren zeigt und wo die Geschwulstzellen wahrscheinlich per continuitatem gewachsen sind, ist diese Annahme unmöglich. Hier muß aus undifferenziertem, embryonalem Gewebe voll ausdifferenziertes entstanden sein.

Daß aus typischen Geschwülsten atypische entstehen, ist uns durchaus geläufig. Dagegen ist der umgekehrte Vorgang nicht häufig, jedoch auch schon beschrieben. *Apolant*¹ beobachtete an einem Mäusekrebs, daß er wieder zu einem Adenom wurde. Nur bei immunisierten Tieren gelang es ihm, den Rückschlag zu erzeugen. Nach *A. Dietrich*⁵ sind für die Krebsentstehung 3 Faktoren (allgemeine Disposition, örtliche Disposition und Auslösung), für das Weiterwachsen ein 4. Faktor, der Dauerreiz, verantwortlich zu machen. Dieser müßte in diesen Fällen ausfallen. Vielleicht kommen wir dem Problem noch näher, wenn wir annehmen, daß neben dem Wegfall des Dauerreizes noch eine hemmende Wirkung (Änderung der Allgemeindisposition) hinzutritt.

Ähnliche ausgedehntere Feststellungen als *Apolant* hat *Maisin*¹⁰ erst letzthin veröffentlicht. Er konnte aus verschiedenen Organen Substanzen gewinnen, die zum Teil das Wachstum von Teerkrebsen (Benzopyren) förderten, zum Teil hemmten. Bei Anwendung der fördernden Substanzen bekam er neben einer Beschleunigung des Wachstums auch eine Entdifferenzierung des Geschwulstgewebes; umgekehrt bei Anwendung der hemmenden Substanzen neben einer Verlangsamung des Wachstums eine stärkere Ausdifferenzierung. Aus einwandfreien Krebsen wurden wieder Papillome, die schließlich auch zurückgingen und normaler Hautbedeckung Platz machten.

Bei unserem Fall wäre es nicht abwegig, an ähnliche Verhältnisse zu denken. Embryonale Zellen wären maligne entartet und hätten Metastasen gebildet. Zu einem bestimmten Zeitpunkt wäre eine Hemmungswirkung eingetreten — lokal oder allgemein bedingt —, so daß

sich die Wachstumsgeschwindigkeit verminderte und sich die Differenzierungsfähigkeit der Zellen auswirken konnten. Trotzdem genügte die Hemmungswirkung nicht, das maligne Wachstum des Tumors zum Stillstand zu bringen und die Patientin zu retten.

Freilich könnte man sich auch vorstellen, daß die Tendenz embryonaler Zellen, sich zu differenzieren, so stark ist, daß sie sich trotz stärksten Wachstumsimpulses nicht unterdrücken läßt. So wäre die Entstehung der Metastasen auch denkbar.

An dem Beispiel unserer Geschwulst sehen wir, daß „Malignität“ ein an sich rein klinischer Begriff ist. Er sagt nichts über den Bau der Geschwulst aus, sondern beschreibt nur die Beziehungen zwischen Wirt und Tumor. Er kann also nicht wahllos bei jeder Geschwulst, die etwa allein infiltrierend wächst oder die Metastasen macht, angewandt werden. Nur lange Erfahrungen geben uns das Recht, eine Geschwulst oder deren Zellen als maligne zu bezeichnen, wenn voraussichtlich die Existenz eines solchen Tumors nicht mit dem Leben des Trägers vereinbar ist (siehe auch *A. Dietrich*⁵).

Eine weitere Frage, die sich bei der Betrachtung der Metastasen aufdrängt, ist die, warum die Differenzierung in ihnen in so verschiedener Richtung geht (auf der einen Seite Glia und Neuroepithel, auf der anderen Platten- und Zylinderepithel). Es wäre ja möglich, anzunehmen, daß diese Verschiedenheit allein von der verschiedenen Potenz der verschleppten Zellen herrührt. Doch ist diese Annahme zur Erklärung durchaus nicht nötig und scheint uns nicht einmal wahrscheinlich.

Wir wissen aus den Forschungen der letzten Jahre (*Spemann*²³), daß es nur außerordentlich geringer Einflüsse bedarf, daß aus Keimmaterial, sogar schon labil determiniertem, die verschiedensten Organe entstehen. Z. B. bildet sich aus präsumptivem Ektoderm oder präsumptiver Medullarplatte, wenn das Zellmaterial isoliert in Salzlösungen weiter gezüchtet wird, immer Epidermis, wenn es im Coelom älterer Larven gezüchtet wird, immer Medullarplatte und Nervengewebe (*Holtfreter*⁷). Dasselbe Material entwickelt sich in der ausgeräumten Augenhöhle selbst zu Chorda und Muskulatur (*Bautzmann*³). Wir sehen also, daß auf den geringsten Anstoß hin ein Umschlag der Entwicklung nach der einen oder anderen Seite erfolgt. Diese neuen Erkenntnisse können wir unmittelbar auf unsere Metastasen anwenden; denn das verschleppte Gewebe ist zweifellos noch nicht endgültig determiniert.

In der Pleura war es nun verschiedenen Einflüssen ausgesetzt. Nach dem oben beschriebenen Bau der Metastase müssen wir schließen, daß nach der Aussaat der Tumorzellen in der Pleura zunächst eine fibrinöse Exsudation stattfand. Später wurde das Fibrin teils von Tumor-

zellen, teils von Granulationsgewebe durchwachsen. Wir sehen, daß die Cysten aus Platten- und Zylinderepithel meist unmittelbar unter der Oberfläche der Pleura liegen und sich häufig stark vorbuckeln, während nervöses Gewebe mehr in den tieferen Schichten entstand. Es liegt nahe, zu schließen, daß die Differenzierung im ersten Falle unter dem Einfluß des fibrinösen bzw. serösen Exsudates vor sich ging, während im letzteren das wuchernde Granulationsgewebe das auslösende Moment für die Differenzierung war.

Neben den eben erörterten lokalen Einflüssen des Wirtes auf die Differenzierung des Keimgewebes werden sich ohne Zweifel, ähnlich wie auf das Wachstum (s. o.), auch allgemeine Einflüsse (Stoffwechsel, Hormone usw.) geltend machen. Jedoch können wir sie bis jetzt noch nicht fassen.

Endlich werden sich die Gewebe des Teratoms untereinander beeinflussen, ähnlich wie die Gewebe eines normalen Embryos. So sieht man in unserem Falle die Ausbildung einer Verdichtung des Bindegewebes und beginnende Abscheidung einer dentinartigen Substanz im Anschluß an ein zahnsäckchenähnliches Epithel (s. Abb. 3); an anderen Stellen finden wir im nervösen Gewebe die Ausbildung von Gefäßknäueln, wie sie *Scherer*¹² bei Gliomen beschrieben hat. Knorpel entsteht besonders häufig im Bindegewebe neben Zylinder-epithelien.

Aber nicht nur wird das Gewebe des Teratoms vom Wirt und vom Teratom selbst induziert. Auch das Wirtsgewebe kann vom Geschwulstgewebe beeinflußt werden. Es ließe sich denken, daß der Knorpel in den Pleurametastasen durch induktive Wirkung der Tumorzellen aus Wirtsbindegewebe entstanden ist, das dem Tumorgewebe als Stroma diene.

Es lägen dann ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Mischtumoren der Speicheldrüsen oder den Odontomen, wo erst durch die Einflüsse der epithelialen Geschwulstzellen auf das Stroma das charakteristische Bild der Geschwulst entsteht. Dies weist uns auf die große Bedeutung des Stromas für den Bau und das Leben der Geschwülste hin, die noch kaum gewürdigt ist.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein metastasierendes Teratom des Eierstockes bei einem 12jährigen Mädchen beschrieben. In den Metastasen waren Abkömmlinge aller Keimblätter zu finden.

2. Man muß annehmen, daß destruirend wachsende Zellen mit embryonalen Potenzen diese Metastasen hervorgebracht haben. Fähigkeit zum destruirenden Wachstum und zu weitgehender Differenzierung schließen sich also nicht gegenseitig aus.

3. Die Möglichkeiten der gegenseitigen Beeinflussung (induktive Wirkungen) des Wirts- und Tumorgewebes werden unter besonderer Berücksichtigung der neuen entwicklungsgeschichtlichen Erkenntnisse (*Spemann*) besprochen.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Apolant*, Münch. med. Wschr. **1907**, Nr 35. — ² *Askanazy*, Verh. dtsh. Path. Ges. **11**, 39 (1907). — ³ *Bautzmann*, Naturwiss. **17**, 810 (1929); zit. nach *Spemann*. — ⁴ *Budde*, Beitr. path. Anat. **68**, 3 (1921). — ⁵ *Dietrich, A.*, Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Bd. I. — ⁶ *Fischer-Wasels*, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie **14**, 2. — ⁷ *Holtfreter*, Verh. dtsh. Zool. Ges. **1931**, 138; zit. nach *Spemann*. — ⁸ *Houghton*, Amer. J. Path. **12**, 3 (1936). — ⁹ *Jores*, Virchows Arch. **133**, 66 (1893). — ¹⁰ *Maisin*, Internat. Krebs-Kongreß Brüssel **1936**. — ¹¹ *Peyron et Limousin*, C. r. Acad. Sci. Paris **203**, 631 u. 894 (1936). — ¹² *Scherer*, Virchows Arch. **291**, 321 (1933) u. **294**, 823 (1935). — ¹³ *Spemann*, Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. 1936. — ¹⁴ *Sternberg*, Frankf. Z. Path. **22**, 3 (1920). — ¹⁵ *Virchow*, Virchows Arch. **53**, 444 (1871).

Lebenslauf.

Ich wurde am 11. April 1913 als Sohn des Arztes Gottlieb Schairer in Bernloch O/A Münsingen geboren. Die Schule besuchte ich teils in Zuffenhausen, teils in Heilbronn, wo ich mit 18 Jahren die Reifeprüfung bestand. Im Sommer 1931 begann ich in Tübingen mit dem Studium der Medizin. Die ärztliche Vorprüfung machte ich nach dem 5. Semester in Göttingen. Die klinischen Semester verbrachte ich teils in Göttingen, teils in Tübingen, wo ich nach dem 11. Semester die ärztliche Prüfung bestand. Als Medizinalpraktikant bin ich jetzt am pathologischen Institut Tübingen tätig.

Dietrich Schairer.