

Aus der Kgl. Universitäts-Frauenklinik in Halle a. S.
Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Veit.

Ueber Morphologie und Funktion des Ovariums unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Von

Privatdozent Dr. B. Aschner,

Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafel VII—IX.)

A. Einleitung.

Es gibt Strömungen in der Medizin und Naturwissenschaft, welche die Morphologie, insbesondere aber die normale Anatomie und Physiologie schon als abgeschlossenes, unfruchtbares Arbeitsgebiet betrachten und ihnen für die Erforschung neuer Tatsachen nur mehr wenig Möglichkeiten zugestehen wollen. Betrachtet man aber das morphologische Geschehen vom vergleichend anatomischen und entwicklungsmechanischen Standpunkt, so ändert sich die Sachlage noch ganz bedeutend. Es wird sich speziell bei unserem Thema, der Morphologie des Ovariums, eine gewisse Reziprozität zwischen Corpus luteum und interstitieller Eierstocksdrüse herausstellen, welche zugleich ein sehr schönes Beispiel des von W. Roux¹⁾ aufgestellten entwicklungsmechanischen Begriffes „vom Kampf der Teile im Organismus“ darbietet. Einer späteren Arbeit soll dann die Erörterung der „Beziehungen zwischen Keimplasma und somatischen Veränderungen“ auf experimentellem Wege vorbehalten bleiben.

Trotz zahlreicher darauf hingerichteter Arbeiten vieler Forscher bietet uns auch die Lehre von den normalen und pathologischen Funktionen des Ovariums noch immer eine Fülle von reizvollen Problemen dar. Diese Probleme aufzuzeigen und einen Teil derselben mit Hilfe neuerer Untersuchungsmethoden einer Klärung näher zu bringen, soll ein weiterer Zweck dieser Arbeit sein.

1) W. Roux, Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik. Leipzig 1895.

Zwei Gesichtspunkte sind es vornehmlich, welche für eine moderne Darstellung unseres Gegenstandes Richtung gebend sein müssen. Der eine ist die Schaffung einer greifbaren wohl charakterisierten Grundlage für den viel umstrittenen Begriff der interstitiellen Eierstocksdrüse, welche jetzt vielfach als Trägerin der innersekretorischen Ovarialtätigkeit hingestellt wird.

Das zweite ist der Versuch, die Abderhalden'sche Lehre von der Serodiagnostik der pathologischen Organfunktionen mittelst seiner Fermentmethoden auf das Gebiet der Erkrankungen des Ovariums zu übertragen, was gleichfalls bisher in grösserem Stil (bis auf die Arbeit von A. Mayer) noch nicht geschehen ist.

Auf Grund des so neu gewonnenen Standpunktes soll später eine zusammenfassende Darstellung von der Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktionen gegeben werden, welche unter gleichmässiger Berücksichtigung der experimentellen und klinischen Ergebnisse und dem Bestreben, diese in Uebereinstimmung zu bringen, zum Bedürfnis geworden ist.

B. Morphologische Untersuchungen.

Schon das anatomische Substrat, auf welchem die Lehre von den normalen und pathologischen Funktionen des Ovariums aufgebaut werden soll, ist in seiner Deutung gegenwärtig einer lebhaften Kontroverse unterworfen.

Drei Gewebsbestandteile sind es, von denen, wie man annimmt, die innersekretorische Wirkung auf das Genitale selbst und die Fernwirkungen auf den übrigen Organismus ausgehen:

1. Der Follikelapparat,
2. das Corpus luteum und
3. die interstitielle Eierstocksdrüse, über deren Verbreitung und physiologische Dignität die Meinungen am weitesten auseinander gehen.

Die interstitielle Eierstocksdrüse.

Von der interstitiellen Eierstocksdrüse ist erst seit etwa einem Dezennium die Rede. Klare Vorstellungen über diesen neuen Begriff sind bis jetzt nur sehr spärlich verbreitet. Denn selbst die wenigen Forscher, welche sich mit diesem Thema speziell befasst haben, sind sich über Vorkommen, Struktur und funktionelle Bedeutung dieses jetzt im Mittelpunkt des Interesses stehenden Ovarialbestandteiles durchaus noch nicht einig.

Es ist das Verdienst französischer Autoren (Limon und Bouin 1902) die Aufmerksamkeit der Untersucher auf die glande interstitielle de l'ovaire gelenkt zu haben, welche sie gleichzeitig als Trägerin der innersekretorischen Funktionen des Eierstocks bezeichnen.

Der Name interstitielle Eierstocksdrüse erweckt die Vorstellung an die Analogie mit den interstitiellen Zellen der männlichen Keimdrüse, d. h. mit den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens. Es sind dies bekanntlich epitheloide Zellen bindegewebiger Herkunft, welche mit der Spermatogenese direkt nichts zu tun haben, sondern zwischen den Samenkanälchen in Nestern angeordnet liegen (vergl. Fig. 1). Diese Zellen zeichnen sich ausser durch ihre typische „interstitielle“ Lage im Bindegewebe noch dadurch aus, dass sie fettartige Substanz und Luteinpigment enthalten und mit Fettfarbstoffen z. B. Sudan III am Gefrierschnitt sich lebhaft rot färben. Vielfache Untersuchungen weisen darauf hin, den interstitiellen Zellen des Hodens einen wesentlichen, wenn nicht den wesentlichsten Anteil an der Entwicklung und Erhaltung der sekundären Geschlechtscharaktere, wahrscheinlich aber auch an den übrigen endokrinen Funktionen der männlichen Keimdrüse zuzuschreiben.

Von solchen Gesichtspunkten geleitet, stellte Limon¹⁾ den Begriff der interstitiellen Eierstocksdrüse auf.

Bouin²⁾ hatte zwar schon vor Limon von einer interstitiellen Eierstocksdrüse beim Frosch gesprochen, doch verdient das genannte Gebilde beim Frosch weder morphologisch, noch funktionell diese Bezeichnung, denn Bouin verstand darunter den neben den Keimdrüsen liegenden gelben luteinhaltigen Reservefettkörper für den Winterschlaf, welcher wohl in enger Beziehung zum Ovarium als Nährdepot stehen mag, aber eben nicht interstitiell zwischen die ovogenen Elemente verteilt ist.

Limon selbst, dessen Arbeit für alle späteren einschlägigen Untersuchungen Richtung gebend geworden ist, stützt sich in seiner Abhandlung auf vereinzelte Befunde in der Literatur, welche schon unter dem Namen der „Kornzellen, Wanderzellen, Fettzellen, Plasmazellen“ und dergl. der interstitiellen Zellelemente Erwähnung tun. So hatte als erster Pflüger³⁾ bei Tieren das Vorkommen solcher Zellen festgestellt und ihnen einerseits die Aufgabe als Nährdepot für die Eizellen zugeschrieben, andererseits sie als möglicherweise fettig degenerierte Zellen angesehen.

1) Limon, Etude histologique et histogénique de la glande interstitielle de l'ovaire. Arch. d'anat. micr. V. fasc. II., sept. 1902.

2) Bouin, Les deux glandes à sécrétion interne de l'ovaire, la glande interstitielle et le corps jaune. Rev. méd. de l'Est. 1902.

3) Pflüger, Die Eierstöcke der Säugetiere und des Menschen. Leipzig 1863.

Schroen¹⁾ fasste diese „Körnchenzellen“ als zersprengte Reste der Corpora lutea auf.

His²⁾ hielt sie für modifizierte Bindegewebszellen, liess aber auch die Möglichkeit offen, dass sie in Form von Wanderzellen aus den Kapillaren herkommen, und glaubte, dass sie sich an der Bildung der Membrana granulosa der Eifollikel beteiligen.

Waldeyer³⁾ fasste die „Kornzellen“ gleichfalls als Wanderzellen auf, bestritt aber ihren Anteil an der Bildung der Granulosa.

Born⁴⁾, der das Verhalten dieser Zellen am Pferd studiert hat, stellte fest, dass sie nur im Embryonalleben im Zentrum des Ovariums vorkommen, und dass sie im extrauterinen Leben bis auf wenige Reste verschwinden.

Tourneux⁵⁾ schloss sich der Meinung Born's an und betonte die Analogie dieser Zellen mit den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens sowie ihre bindegewebige Herkunft aus dem Stroma der Keimdrüse.

Weitere morphologische Details über das Vorkommen bei verschiedenen Tieren wurden ferner von Mac Leod⁶⁾, Ed. van Beneden⁷⁾, Schulin⁸⁾, Harz⁹⁾, Chiarugi¹⁰⁾, Paladino¹¹⁾, Plato¹²⁾, Coert¹³⁾, Regaud und Policard¹⁴⁾ u. a. beigebracht.

1) Schroen, Beitrag zur Kenntnis der Anatomie und Physiologie des Eierstockes der Säugetiere. Zeitschr. f. wiss. Zool. 1863. Bd. 12.

2) His, Beobachtungen über den Bau des Säugetiereierstockes. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 1. 1865.

3) Waldeyer, Eierstock und Ei. Leipzig 1870.

4) Born, Ueber die Entwicklung des Eierstockes des Pferdes. Arch. f. Anat. und Physiol. 1874.

5) Tourneux, Des cellules interstitielles de l'ovaire. Journ. de l'anat. et de la physiol. 1879. T. XV.

6) Mac Leod, Contributions à l'étude de la structure de l'ovaire des mammifères. Arch. de biologie. 1880. T. I.

7) van Beneden, Contribution à la connaissance de l'ovaire des mammifères. Arch. de biologie. 1880. T. I.

8) Schulin, Zur Morphologie des Ovariums. Arch. f. mikrosk. Anat. 1881. Bd. 19.

9) Harz, Beiträge zur Histologie des Ovariums der Säugetiere. Arch. f. mikrosk. Anat. 1883. Bd. 22.

10) Chiarugi, Ricerche sulla struttura de l'ovaio della lepra. Istituto anatomico di Siena. 1885.

11) Paladino, Ulteriori ricerche sulla distruzione e rinnovamento continuo del parenchyma ovarico nei Mammiferi. Napoli. 1887.

12) J. Plato, Zur Anatomie und Physiologie der Geschlechtsorgane. Arch. f. mikr. Anat. 1897. Bd. 50.

13) Coert, Over de ontwikkeling en den bouw van de Geslaechts klier bij de zoogdieren, meer in het bizzonder van den Eierstock. Proefschrift von Leiden. 1898. (Beschreibt das Vorkommen von Fettkörnchenzellen bei Katzen im embryonalen Zustande und während der ersten Jugendzeit.)

14) Regaud et Policard, Notes histologiques sur l'ovaire des mammifères. Comptes rendus de l'association des anatomistes. 1901.

Janosik¹⁾, Harz und Paladino wollten die interstitiellen Zellen von den Marksträngen oder Pflüger'schen Schläuchen herleiten, eine Anschauung, welche v. Winiwarter²⁾ und schliesslich Limon selbst endgültig widerlegt haben.

Limon kommt das grosse Verdienst zu, auf die allgemeine Verbreitung der interstitiellen Zellen bei gewissen Tierspezies hingewiesen und ihnen als Erster eine innersekretorische Funktion zugeschrieben zu haben. Er stellte fest, dass die genannten Gewebeelemente in reichlich vaskularisierten Zellverbänden nach Art einer endokrinen Drüse angeordnet sind, ähnlich wie die Zellen der Nebenniere oder des Corpus luteum, und nennt sie aus diesem Grunde auch „interstitielle Eierstocksdrüse.“ Seine Untersuchungen beschränken sich auf die Gruppe der Nagetiere (Kaninchen, Ratte, Maus, Meerschweinchen), der Insektivoren (Maulwurf, Igel) und Chiropteren (Fledermaus). Man findet bei diesen Tieren sowohl im jugendlichen als besonders im erwachsenen Zustande eine reiche interstitielle Drüse in einer Ausbreitung, wie sie bei anderen Tiergattungen sonst nicht vorkommt.

Das Material wurde in Paraffin eingebettet und die Fettfärbung noch mit Osmiumsäure vorgenommen. Limon beschreibt bei diesen Tieren als interstitielle Eierstocksdrüse Haufen und Stränge von durch Bindegewebestrabekel getrennten Läppchen, welche aus 15—30 μ grossen epitheloiden polyedrischen Zellen bestehen. Die Kerne dieser Zellen sind rundlich mit einem Durchmesser von 4 bis 8 μ , das Protoplasma enthält viele kleine Vakuolen, die sich mit Osmiumsäure schwarz färben. Die Zellen enthalten also eine „fettige Substanz“, die sich von den gewöhnlichen Fettkörnern an anderen Stellen, z. B. in der Leber, dadurch unterscheiden, dass sie sich im osmierten Zustande in Xylol, Damarlack und Kanada-Balsam rasch auflösen. Diese Granula sind auf das ganze Protoplasma gleichmässig verteilt und reichen meistens bis auf den Kern heran. Limon legt auf sie bei der Charakterisierung der interstitiellen Zelle das Hauptgewicht.

Was die Anordnung dieser Zellen betrifft, so ist sie bei verschiedenen Tieren an verschiedenen Stellen des Ovariums verschieden, bald in geschlossener Anordnung, bald auch als einzelne verstreute Zellen ohne besonderen Zusammenhang. Letzteres halte ich für besonders wichtig, weil manche der späteren Untersucher diese Form des Auftretens wieder vergessen zu haben scheinen. Das in Rede stehende Gewebe kommt neben den Follikeln und den Corpora lutea in allen Schichten des Ovariums von der Rinde bis zum Hilus vor und bildet bei den von Limon untersuchten Tieren die Hauptmasse des Ovariums. In der Rinde sind die interstitiellen Zellen durch Follikel und Corpora lutea auseinandergedrängt und ausgezogen, in der Marksubstanz bilden sie ein kompaktes Gewebe, welches so reichlich vaskularisiert ist, dass jeder einzelnen Zelle auf jeder Seite mindestens eine Kapillare anliegt. Die Zellen haben grosse Aehnlichkeit mit den Zellen der Nebennierenrinde oder des Corpus luteum, sind aber kleiner als die echten Luteinzellen.

1) Janosik, Zur Histologie des Ovariums. Sitzungsber. der kaiserl. Akad. der Wiss. 1888. Bd. 96. H. 4.

2) v. Winiwarter, Recherches sur l'ovogénese de l'ovaire des mammifères. Arch. de biol. 1900. T. 16.

Weitaus am dichtesten und imposantesten ist die Anordnung dieses so von Limon beschriebenen Gewebes beim Kaninchen (vergl. Fig. 2, eigenes Präparat), und es haben deshalb die späteren Untersucher vielfach gerade diese Tierspezies zum Ausgangspunkt ihrer Betrachtungen gewählt, was aber, wie wir sehen werden, für die Deutung der Befunde bei den höheren Wirbeltieren und beim Menschen die grössten Schwierigkeiten heraufbeschworen hat.

An Figur 2, welche einen Gefrierschnitt durch das Ovarium eines einjährigen virginellen geschlechtsreifen Kaninchens darstellt, kann man sehen, dass Follikel und die übrigen Gewebsbestandteile des Ovariums vollständig gegenüber dem interstitiellen Gewebe zurücktreten. Dieses ist (nach neuerer Methode) mit Sudan rotgelb gefärbt, die Kerne mit Hämatoxylin blau differenziert. Corpora lutea dagegen sind nicht vorhanden. Ja man hat vielmehr den Eindruck, als ob die dichtesten Stellen dieses „interstitiellen Gewebes“ aus verschmolzenen Corpora lutea bestünden. Dies ist aber nach Limon's Untersuchungen durchaus nicht der Fall. Vielmehr soll sie in den ersten Monaten nach der Geburt durch weitere Differenzierung aus den Zellen der Theca interna zu grundegehender (atresierender) Follikel entstehen. Beim Kaninchen speziell erfolgt zur Zeit der Geschlechtsreife auffallende Zunahme dieser Zellen an Zahl und Grösse und die charakteristische Einlagerung von Fettkörnchen, und es bestehen diese Zellhaufen während des ganzen Geschlechtslebens. Sie wurden früher als „falsche gelbe Körper“ [von Kölliker¹⁾, van der Stricht²⁾] oder auch Corpora lutea atretica bezeichnet, weil sie wegen ihrer fettigen Einlagerungen den Zellen des echten gelben Körpers zum Verwechseln ähnlich sind. Durch Aneinanderlagerung dieser Corpora lutea atretica oder spuria kommt das speziell für das Kaninchen charakteristische Bild der interstitiellen Eierstocksdrüse zustande.

Aehnlich, nur weniger dicht und mehr gleichmässig über das ganze Ovarium verteilt sind die interstitiellen Zellen bei der Fledermaus und beim Maulwurf. In der Mitte zwischen Kaninchen und den beiden anderen steht das Ovarium des Meerschweinchens (Fig. 3).

Auch hier sieht man das Vorherrschen der mit Sudanrot gefärbten interstitiellen Zellen, über das übrige Eierstocksparenchym, wenn es auch nicht so häufig zu so massigen Aneinanderlagerungen der Corpora lutea atretica (spuria) kommt. Dennoch kann man sagen, dass die interstitielle Eierstocksdrüse etwa $\frac{9}{10}$ der Masse des Ovariums einnimmt, und es ist sehr zu verwundern, dass diese Bildungen erst so spät die Aufmerksamkeit der Forscher erweckt haben.

Von grösstem Interesse für die Auffassung der der interstitiellen Drüse homologen Gebilde bei den übrigen Säugetieren (Wirbeltieren) und beim Menschen sind die Untersuchungen Limon's über die Histogenese der interstitiellen Drüse. Limon konnte zeigen, dass bei den von ihm untersuchten Tierspezies speziell bei den Nägern in den ersten

1) Kölliker, Ueber Corpora lutea atretica bei Säugetieren. Verhandl. der anat. Gesellsch. in Kiel 1898.

2) van der Stricht, La ponte ovarique et l'histogénèse du corps jaune. Bull. de l'Acad. Roy. de Belgique 1901. — L'Atrésie ovulaire et l'atrésie folliculaire du follicule de de Graaf dans l'ovaire de Chauve Souris. Verhandl. der anat. Ges. in Bonn 1904.

Wochen und Monaten nach der Geburt eine Verdickung und Fettkörncheneinlagerung an den Zellen der Theca interna der Follikel auftritt, während gleichzeitig mit dem Zugrundegehen der Eizelle und der Membrana granulosa der Prozess der Follikelatresie um sich greift. Die von Fettkörnchenzellen gebildete Theca interna der überaus zahlreichen atresierenden Follikel bleibt bestehen und bildet durch Verschmelzung mit den gleichartigen Nachbargebilden ein charakteristisches Gewebe, welches mit dem Herannahen der Pubertät immer mehr und mehr zunimmt und schliesslich den grössten Teil des Ovariums erfüllt. Wesentlich ist die Feststellung Limon's, dass das interstitielle Gewebe, die interstitiellen Zellen nicht mehr regellos wie gewöhnliche Stromazellen durcheinanderliegen, sondern, dass sie in wohl charakterisierten Nestern und Strängen, häufig sogar in radiärer Anordnung liegen. Ihre reichliche Versorgung mit Kapillaren und ihre regelmässige Gruppierung um die Gefässe überhaupt weist auf ihre innersekretorische Natur hin. Limon findet selbst, dass diese Art von Gewebsverteilung den Namen interstitielles Gewebe kaum mehr rechtfertigt. Die Bezeichnung interstitielle Eierstocksdrüse ist in diesem Falle eher zutreffend, wenn auch die physiologische Bedeutung dieser „Drüse“ noch im Unklaren liegt.

Als nächster Autor hat Franz Cohn¹⁾ gelegentlich seiner bekannten Untersuchungen über die Entwicklung des Corpus luteum aus dem Granulosae epithel der Follikel auch die glande interstitielle des Kaninchens studiert. Er kommt zu den gleichen Resultaten wie Limon und Bouin und ist von der innersekretorischen Funktion der „interstitiellen Drüse“ vollständig überzeugt.

Eine über zahlreiche Tierspezies ausgedehnte Untersuchungsreihe hat zum ersten Mal L. Fränkel²⁾ (1905) veröffentlicht. 45 verschiedene Gattungen aus der Klasse der Beuteltiere, Huftiere, Carnivoren, Nagetiere, Insektivoren, Chiropteren und Affen wurden dazu benutzt.

Das Resultat war ein überraschendes, insofern als Fränkel zu dem Schlusse kam, dass die interstitielle Eierstocksdrüse unmöglich eine grössere allgemeine wichtige Funktion ausüben kann und zwar aus folgenden Gründen:

1. Wegen der hohen Inkonstanz dieses Gewebes. Vielen und gerade den hochstehenden Säugern, insbesondere dem Menschen und den menschenähnlichen Affen, sollte es ganz fehlen; desgleichen soll es vielen Spezies aus Ordnungen, in denen es in einigen Familien, z. B. den Carnivoren, zu finden ist, fehlen; ja sogar in der einzelnen Gattung soll sein Vorkommen kein konstantes sein.

1) Frz. Cohn, Zur Histologie und Histogenese des Corpus luteum und des interstitiellen Ovarialgewebes. Inaug.-Diss. Breslau 1903. Arch. f. mikrosk. Anat. und Entwicklungsgesch. 1903. Bd. 62. — Bemerkungen zur Histologie und Drüsenfunktion des Corpus luteum. Eine Erwiderung an Lubosch. Anat. Anz. 1904. Bd. 25. Nr. 2 und 3.

2) L. Fränkel, Vergleichend histologische Untersuchungen über das Vorkommen drüsiger Formationen im interstitiellen Eierstocksgewebe (glande interstitielle de l'ovaire). Dieses Archiv. 1905. Bd. 75.

2. Wegen der ausserordentlichen Verschiedenheit in Verbreitung und Aussehen. Es ist oft ein hochorganisiertes, fast den ganzen Eierstock einnehmendes Gewebe, bald sehr wenig gegenüber dem gewöhnlichen Bindegewebe differenziert.

3. Wegen der Tatsache, dass die interstitielle Drüse aus zugrundegehenden, nicht zu ihrer eigenen Funktion gelangenden Organen (den atretischen Follikeln) hervorgeht und noch dazu, wie oben erwähnt, inkonstant ist.

4. Soll das inkonstante Vorkommen und Aussehen der glande interstitielle in Widerspruch stehen mit der sonst stets gleichen Funktion des Eierstocks bei allen Säugern, welche lebende Junge zur Welt bringen.

5. Fränkel weist noch auf den Vergleich mit dem Corpus luteum hin, welches im Gegensatz zu der so wechselvollen interstitiellen Drüse in der Reihe der aufgezählten Säuger in vollkommen gleicher Weise sich findet. Ersteres hat überall den gleichen Bau und die gleiche Konstanz.

L. Fraenkel hat das grosse Verdienst, das Problem der interstitiellen Eierstocksdrüse als Erster auf breiter vergleichend-anatomischer Basis untersucht zu haben. Ausserdem hat er meines Wissens zuerst die so leistungsfähige Fettfärbung mit Sudan für diese Zwecke verwendet. Aber Fraenkel hat selbst schon betont, dass sein Material auf Vollständigkeit keinen Anspruch machen kann. Namentlich nach einer Richtung hin macht sich die Unvollständigkeit des Fraenkel'schen Untersuchungsmaterials störend bemerkbar, nämlich darin, dass er fast stets nur erwachsene Tiere untersucht hat. Wir werden später auf Grund eigener Untersuchungen sehen, dass bei einer Anzahl von Säugetiergattungen die interstitielle Eierstocksdrüse vorwiegend in der Jugend bis zur beginnenden Geschlechtsreife sich findet, also eine „Pubertätsdrüse“ ist und im erwachsenen Alter bedeutend zurücktritt. So erklären sich manche Widersprüche in Fraenkel's Arbeit, wie z. B. der, dass er bei verschiedenen Individuen derselben Klasse oder Ordnung, ja sogar derselben Spezies, die interstitielle Drüse das eine Mal findet, das andere Mal aber nicht. Nur die Nichtberücksichtigung von Alter und Ernährungszustand kann zu solchen Widersprüchen führen, wie wir später beweisen werden. Auch den Schlusssatz Fraenkel's, dass das Vorkommen der interstitiellen Eierstocksdrüse ein ganz regelloses und inkonstantes ist, kann ich auf Grund meiner Untersuchungen widerlegen. Es wird sich zeigen, dass sowohl ontogenetisch als auch phylogenetisch das Auftreten der interstitiellen Eierstocksdrüse ein durchaus

gesetzmässiges ist und dass sie mit dem Corpus luteum in einem gewissen Reziprozitätsverhältnis steht.

Eine Fortsetzung der Fraenkel'schen Untersuchungen wurde von seiner Schülerin Anna Schaeffer 1911¹⁾ unternommen. Die Auswahl des Materials nahm aber auf die von Fraenkel selbst gemachten Einwände noch keine Rücksicht, indem auch die Tiere dieser Untersuchungsreihe fast ausnahmslos im erwachsenen Zustande sich befanden.

Als Resultat der Untersuchungen an Ovarien von 50 verschiedenen Tierspezies ergab sich bei A. Schaeffer folgendes: das Vorhandensein von interstitiellem Drüsengewebe soll im allgemeinen nicht an bestimmte Tierklassen gebunden sein. Es sollen vielmehr innerhalb derselben schon grosse Differenzen sich finden, wie dies auch L. Fraenkel's Ansicht war. A. Schaeffer meint, ebenso wie Fraenkel, „dass sich die Inkonstanz der interstitiellen Eierstocksdrüse sogar auf das einzelne Tier in verschiedenen Altersstadien erstrecke“. Wir werden an unserem Untersuchungsmaterial zeigen können, dass diese „Inkonstanz“ eine gesetzmässige ist, d. h. dass die interstitielle Drüse zu ganz bestimmten Zeiten des Lebens vorhanden ist und zu ganz bestimmten Zeiten eben fehlt.

Aber nicht nur das Vorkommen der interstitiellen Drüse an sich soll stark variieren, sondern auch die Qualität derselben hat A. Schaeffer in den einzelnen Eierstöcken sehr wechselnd gefunden. Sehr massgebend scheint mir die jeweilige Auswahl der Färbungsmethoden zu sein, indem bei nicht elektiver Tinktion die interstitielle Drüse für indifferentes Bindegewebe gehalten werden kann. Es ist meiner Meinung nach dieses Moment in den meisten der vorliegenden Untersuchungen wenig berücksichtigt und besonders die Sudanfärbung zu wenig verwendet worden. A. Schaeffer hat z. B. in ihrer sehr ausführlichen Arbeit Sudanfärbungen nur von Kaninchenovarien abgebildet, bei welchen es auch ohne spezifische Färbung nicht schwer fällt, die glande interstitielle zu erkennen. Gerade von den strittigen Objekten anderer Tiere (z. B. Katze oder Hund) liegen solche Abbildungen von grossen Uebersichtspräparaten mit Sudanfärbung nicht vor.

Sehr auffallen muss es, dass in der genannten Arbeit die Ovarien von 4 Hunden keine interstitielle Drüse besessen haben sollen, wohl aber die nahe verwandten Spezies *Canis latrans* und *Canis lupus*. Der Widerspruch liegt auf der Hand. Auch Pferd, Schwein und Kuh sollen keine glande interstitielle besitzen, ebenso wie Affe und Mensch, und dies alles aus dem Grunde, weil sie ein periodisch wiederkehrendes Corpus luteum haben.

Eine zweite Gruppe von Säugern, welche nach der Ansicht von Bouin und AnceI kein periodisch wiederkehrendes Corpus luteum besitzen, sollen gewissermassen zum Ersatz dafür eine stark ausgeprägte interstitielle Drüse aufweisen. Tatsächlich ist bei Nagetieren (Kaninchen, Meerschweinchen und Maus) die interstitielle Drüse oft als besonders gut ausgebildet beschrieben worden.

Ob aber bei der ungefähr 3 wöchentlichen zyklischen Brunst der

1) Anna Schaeffer, Vergleichende histologische Untersuchungen über die interstitielle Eierstocksdrüse. Dieses Archiv. 1911. Bd. 94.

Meerschweinchen das zugehörige Corpus luteum fehlt, ob es sich vielmehr nur unter dem Einfluss einer stattgehabten, wenn auch unfruchtbaren Kohabitation ausbildet, oder ob es endlich bald nach seiner Entstehung wieder mit der Umgebung verschmilzt und im interstitiellen Drüsengewebe aufgeht, ist noch nicht ganz entschieden. Einige eigene Beobachtungen (s. u.) sprechen gegen die Bouin'sche Auffassung.

Ganz merkwürdig mutet uns die Angabe an, dass die Katze zum Unterschied von anderen nahe verwandten Spezies sich so verhalten soll, wie die Nagetiere, indem auch die Katze kein periodisches Corpus luteum, dagegen eine, wenn auch nicht konstante, so doch öfter ausgeprägte interstitielle Drüse haben soll.

Die Frage nach der Funktion der interstitiellen Drüse sieht A. Schaeffer noch als unbeantwortet bzw. die Hypothesen darüber nicht als exakt bewiesen an.

Zu noch divergierenderen Resultaten kommt Ganfini, welcher meint, dass die Bedeutung der interstitiellen Drüse zunimmt, je höher man in der Tierreihe hinaufsteigt. Nach seinen Untersuchungen am Huhn sollen die interstitiellen Zellen aus vom Keimepithel gegen das Zentrum wachsenden Epithelzapfen entstehen, von denen die peripher gelegenen eine Umwandlung zu Primordialeiern erfahren sollen. Die interstitiellen Zellen sollen demnach mit den aus den Pflüger'schen Schläuchen hervorgegangenen Marksträngen identisch sein, eine Ansicht, welche von älteren Anatomen (Pflüger, Waldeyer u. a.) schon ausgesprochen worden war, dagegen von v. Kölliker, Ebner, v. Winwarther, Bouin u. a. wieder verlassen worden ist.

Das Ergebnis Ganfini's, dass die Bedeutung der interstitiellen Zellen zunimmt, je höher man an der Tierreihe hinaufsteigt, ist dem meiner eigenen Untersuchungen genau entgegengesetzt.

Ein zweiter italienischer Forscher, Cesa-Bianchi, kommt bezüglich des Vorkommens der interstitiellen Drüse zu dem Resultat, dass die glande interstitielle im strengen Sinne des Wortes als wohlbegrenztes drüsiges Organ mit typischer Struktur sich nur bei einer relativ kleinen Zahl den verschiedenen Ordnungen angehörender Säugetiere findet, und dass auch bei derselben Spezies ihr Vorhandensein nach dem Alter des Tieres variiert. Funktionell soll sie den Geschlechtstrieb und die sekundären Geschlechtscharaktere zu wahren haben. Interessant ist sein Befund, dass die interstitielle Drüse bei Tieren im Winterschlaf nur spärlich vertreten ist, dass sie dagegen zur Zeit des Erwachens und während des Sommers zu grosser Bedeutung gelangt.

Mit Rücksicht auf die starke Abmagerung und den grossen Fettverbrauch der Tiere im Winterschlaf erscheint uns die Reduktion des Ovarialfettes, also auch der Fettkörnchenzellen der interstitiellen Drüse ganz plausibel.

Ganz inkonstantes Vorkommen der interstitiellen Eierstocksdrüse bei den Säugern glaubt auch Aimé gefunden zu haben. Beim Schwein, Schaf und Pferd soll sie während des extrauterinen Lebens fehlen und durch die Graaf'schen Follikel ersetzt werden.

Die Fetttröpfchen in den interstitiellen Zellen fasst er als Degenerationserscheinungen auf und glaubt deshalb auch nicht an eine Funktion dieses Gewebes, vielmehr soll eine solche nur dem Corpus luteum zukommen.

Regaud und Dubreuil sprechen sich dagegen wieder für die

funktionelle Wichtigkeit der interstitiellen Zellen aus. Das von letzteren produzierte Sekret soll aus gewöhnlichem Fett und einer durch Kupferhämatoxylin färbbaren Substanz zusammengesetzt sein. Das Sekret soll ferner nicht auf dem Blut-, sondern auf dem Lymphwege in den Kreislauf gelangen.

Ueerblicken wir die bisher vorliegenden Untersuchungen über das Vorkommen der interstitiellen Eierstocksdrüse bei Tieren, so müssen wir sagen, dass die Anzahl der vorliegenden Arbeiten (Limon, Bouin, F. Cohn, L. Fraenkel, A. Schaeffer, Ganfini, Cesa-Bianchi, Regaud und Dubreuil, Aimé) in Anbetracht des schwierigen Gegenstandes eine noch relativ geringe ist.

Die Erkennung von Gesetzmässigkeiten ist nur durch die Verarbeitung eines grossen umfassenden Vergleichsmaterials möglich, in der Art, wie es L. Fraenkel und A. Schaeffer angebahnt haben. Aber nicht nur die Uebersicht über das Ganze lässt noch zu wünschen übrig; es sind auch die wenigen feststehenden Befunde bei einzelnen Tiergattungen und beim Menschen noch weit davon entfernt, zur allgemeinen Kenntnis gelangt zu sein, wie etwa das histologische Bild anderer Drüsen, z. B. der Nebenniere oder der Schilddrüse. Es liegt das m. E. daran, dass die meisten der den einschlägigen Arbeiten beigegebenen Text- und Tafelabbildungen entweder nur schematische Zeichnungen bringen oder nur einzelne Stellen aus dem Ovarium bei starker Vergrösserung herausgreifen. Grosse charakteristische Uebersichtsbilder, welche naturgetreu die Struktur und Verteilung der interstitiellen Zellen im Ovarium wiedergeben, sind seit den Arbeiten Limon's kaum wieder zu finden und wo sie vorhanden sind, wurden sie meistens nach Paraffinschnitten mit den gewöhnlichen Kernplasma- und Bindegewebsfärbungen ohne jede Fettfärbung angefertigt. Schon die Limon'schen Uebersichtspräparate mit der Osmiumsäurefärbung geben ausgezeichnete charakteristische Bilder von der in Frage kommenden Gewebsstruktur wieder. Ungleich mehr prägen sich der Auffassung die Bilder ein, welche man von dünnen Gefrierschnitten mit Sudanfärbung und Hämatoxylin als Gegenfärbung erhält. Durch ausgiebigste Verwendung solcher Abbildungen in den nun folgenden eigenen Untersuchungen hoffe ich zur Verbreitung der Kenntnis dieser interessanten Gewebsformation einiges beizutragen.

Eigene Untersuchungen.

1. Nagetiere.

Kaninchen.

Das Ovarium des Kaninchens eignet sich ganz besonders gut zum Studium der interstitiellen Eierstocksdrüse und es ist deshalb zu diesem Zweck seit Limon, Bouin und Ancel noch von einer Reihe von anderen Forschern studiert worden, unter denen ich Franz Cohn, Benthin, L. Fraenkel und A. Schaeffer besonders nennen möchte. Die Entwicklung sowohl als auch das Bild des fertigen Ovariums sind deshalb beim Kaninchen so gut bekannt, dass ich durch meine eigenen Untersuchungen nichts wesentlich Neues hinzufügen kann. Da aber der Kanincheneierstock im folgenden häufig als Paradigma und Vergleichsobjekt für die Ovarien anderer Tierspezies herangezogen werden muss und auch viele experimentelle Beobachtungen am Kaninchen auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen versucht werden, wird eine ausführliche Beschreibung unter Beigabe guter Uebersichtsabbildungen, an denen es häufig fehlt, wohl am Platze sein. Wenn man das Ovarium eines erwachsenen Kaninchens mit freiem Auge am Durchschnitt betrachtet, so fällt einem schon die gelbe Färbung der Schnittfläche auf. Letztere rührt von nichts anderem her, als von dem reichen Pigmentgehalt der Fettkörnchenzellen, aus welchen sich die interstitielle Eierstocksdrüse zusammensetzt. Die Oberfläche solcher Ovarien ist durch zahlreiche, stecknadelkopfgrosse, wasserhelle Bläschen vorgebuchtet, welche den heranreifenden Follikeln entsprechen.

Fertigt man von solchen Ovarien dünne Gefrierschnitte an und färbt sie mit Sudan III und Hämatoxylin, so bietet sich ein überraschendes Bild, welches die meisten der Fachkollegen, die es zu sehen bekamen, noch jedesmal in Erstaunen versetzte. So wenig bekannt ist das wahre Aussehen dieses Gebildes, von welchem in den letzten Jahren so häufig die Rede war.

$\frac{9}{10}$ des Ovariums sind beim erwachsenen Tier von diesem Gewebe eingenommen, welches in radiär angeordneten Läppchen über die Rinde und das Mark des Ovariums verteilt liegt. Es besteht aus grossen polygonalen Zellen mit bläschenförmigen Kern und einem Protoplasma, welches ganz von lipoidähnlichem Körnchen erfüllt ist. Figur 2 veranschaulicht eine Partie aus einem solchen Ovarium. Man sieht darin blau eine schmale Zone der Rindenschicht, ebenfalls blau gefärbt die

Ureier und die Graaf'schen Follikel mit Eizelle und die Granulosa-schicht. Die roten Felder sind z. T. konfluierende Flächen, teils lassen sie sich in kreisförmige oder ovaläre Felder auflösen, denen man die Entwicklung aus atretischen Follikeln noch ansieht. Es sind dies jene Gebilde, welche man bis vor kurzem noch höchst unzutreffenderweise als falsche gelbe Körper (*Corpora lutea spuria sive atretica*) bezeichnet hat.

Bei starker Vergrösserung sieht man ausser den oben beschriebenen Details der Zellstruktur noch die überaus reichliche Vaskularisation des in Rede stehenden Gewebes, welches so weit geht, dass fast jede Zelle an einer oder mehreren Seiten von Kapillaren umgeben ist.

Bei oberflächlicher Betrachtung dieses dem erwachsenen Tiere entstammenden Präparates mag einem wohl der Gedanke kommen, dass die Nester und Zellstränge, welche mit der Nebennierenrinde eine weitgehende Aehnlichkeit haben, durch Verschmelzung gelber Körper entstanden sein oder gar von den embryonalen Marksträngen sich herleiten könnten.

Verfolgt man aber die Entstehung der interstitiellen Eierstocksdrüse des Kaninchens schon vom neugeborenen Tier angefangen in allen Stadien bis zur Geschlechtsreife, so drängt sich einem der wahre Ursprung dieses Gewebes mit voller Gewissheit auf. Das Ovarium eines etwa 5monatigen Kaninchens weist neben vielen heranreifenden Graaf'schen Follikeln eine Anzahl von massiven atretischen Follikeln auf, welche sich mit Sudan lebhaft rot färben. Ein Teil der übrigen Graaf'schen Follikel zeigt Degenerationserscheinungen an Eistelle und Granulosa und in verschiedenen Abstufungen Verdickung und Verfettung der *Theca externa*. Die Zellen der letzteren heben sich als rote Ringe oder Halbmonde rings um die blau gefärbte Granulosa ab. Bei noch jüngeren Tieren sind diese Zellringe der *Theca externa* noch recht schmal und umgreifen häufig nur einen kleinen Teil der Peripherie des Follikels. Bei älteren Stadien etwa im 6. oder 7. Monat sieht man immer häufiger, dass die hyperplastische *Theca externa* der einzelnen atresierenden Follikel sich mehr denen der Nachbarschaft nähert, um schliesslich zur Aneinanderlagerung und Verschmelzung zu führen. Dadurch kommen dann beim geschlechtsreifen Tier die streifen- und bandförmigen Züge von Zellen zustande. Die Höhle des atresierenden Follikels wird fast zum grössten Teil durch die wuchernden *Theca interna*-Zellen eingeengt und schliesslich deuten nur mehr schollige Reste der Eizelle und der Glasmembran auf die Entstehung eines solchen „falschen gelben Körpers“ hin.

Treten dann zur Zeit der Brunst oder Schwangerschaft die *Corpora lutea vera* auf, so erfüllen sie weitaus den grössten Teil des Ovariums und drängen schon aus räumlichen Gründen das übrige interstitielle Gewebe stark in den Hintergrund. Aber auch die Färbbarkeit der Fettkörnchen nimmt zu dieser Zeit in den *Theca*-Zellen ab. Der grosse Reichtum an *Corpora lutea* entspricht der grossen Anzahl lebender Junger, die diese Tiere bei ihrer kurzen Tragzeit (etwa 2 Monate) zur Welt bringen. Und da die neue Konzeption immer bald im Anschluss an die erfolgte Geburt stattfindet, muss es auch stets eine lebhatte Neuproduktion von

zahlreichen sprungreifen Graaf'schen Follikeln geben. Hand in Hand damit geht auch eine gesteigerte Atresie der Follikel, welche die reiche Ausbildung des oben beschriebenen interstitiellen Gewebes im Gefolge hat.

Meerschweinchen.

Das Meerschweinchenovarium, im grossen und ganzen dem des Kaninchens ähnlich, bietet doch entsprechend der Eigenart dieser Tiere einige Besonderheiten. Mehrfache Kennzeichen, wie die Zweizahl der Brustdrüsen bei den Meerschweinchen gegenüber der Vielzahl der bei den Nagetieren, ferner die fortgeschrittene Reife und grosse Selbständigkeit der neugeborenen Meerschweinchen (diese laufen bekanntlich sofort nach der Geburt umher und können sich schon ihr Futter selbstsuchen) weisen bereits auf gewisse Abweichungen im Sexualsystem des Meerschweinchens hin. Figur 3 zeigt einen mit Sudan und Hämatoxylin gefärbten Gefrierschnitt durch das Ovarium eines geschlechtsreifen virginellen Meerschweinchens. Es fällt die regelmässige Anordnung gegenüber dem interstitiellen Gewebe des Kaninchens ins Auge, indem die Sonderung in rundliche Felder und Läppchen viel übersichtlicher durchgeführt erscheint. Auch am erwachsenen Tier lässt sich hier die Entstehung aus atretischen Follikeln, den sogen. falschen gelben Körpern, recht übersichtlich verfolgen. Figur 4, welche zwei Corpora lutea der Brunst enthält, zeigt den schon beim Kaninchen erwähnten Prozess von der Zurückdrängung des interstitiellen Fettgewebes durch die Corpora lutea, nicht so sehr in räumlicher, als vielmehr in tinktorieller Beziehung. Gegenüber den hellroten Flächen der beiden Corpora lutea weist das in Läppchen angeordnete noch reichlich vorhandene interstitielle Gewebe nur wenig mit Sudan färbbare Körnchen auf, scheint sich also im Zustande verminderter Aktion zu befinden.

Dieses Präparat ist auch noch in einer anderen Hinsicht bemerkenswert, da es von einem isoliert aufgezogenen, also sicher ganz virginellen geschlechtsreifen Meerschweinchen stammt und trotzdem Corpora lutea der Brunst enthält. Es liegt in dieser Tatsache eine Widerlegung der von Bouin und Ancel aufgestellten Regel, dass die Tiere mit gut ausgebildeter interstitieller Drüse (also in unserem Falle die Nagetiere) kein spontan entstandenes Corpus luteum der Brunst (Corps jaune périodique) besitzen, dass vielmehr

bei solchen Tieren das Corpus luteum nur durch eine stattgehabte, wenn auch unfruchtbare Kohabitation provoziert werden könnte. Wie wir später sehen können, werden der von Bouin und Ancel aufgestellten Behauptung durch unsere Untersuchungen noch weitere Stützen entzogen, wobei wir auf den eben erwähnten Befund wieder zurückkommen müssen.

Maus.

Das Ovarium der Maus ist so klein, dass die Anfertigung von Gefrierschnitten besonders bei jugendlichen Stadien gewisse technische Schwierigkeiten bietet. Beim erwachsenen Tier verhält sich seine interstitielle Drüse ganz analog wie die der Ratte, welche schon wegen ihrer erheblicheren Grösse viel bequemer zu studieren ist.

An Paraffinschnitten kann man trotz der Kleinheit zahlreiche Graaf'sche Follikel, Corpora lutea und atresierende Follikel mit ihren Derivaten nachweisen, wie es auch der grossen Fertilität dieser Tiere entspricht.

Ratte.

Das Ovarium der weissen Ratte, welches etwa die sechsfache Grösse des Mäuseovariums besitzt, enthält mehr fibrilläres Bindegewebsstroma, als das Ovarium von Kaninchen und Meerschweinchen. Es eignet sich dieses Objekt deshalb besonders gut zum Studium der Histogenese der interstitiellen Eierstocksdrüse, weil man auch beim erwachsenen Tier noch deutlich die Sonderung in die Thecazellenringe der einzelnen Follikel vornehmen kann. Follikelatresie und Fetteinlagerung in den Thecazellen beginnen bei der Ratte schon in den ersten Lebenswochen, also wesentlich frühzeitiger als bei dem Kaninchen. Die Dichtigkeit der interstitiellen Substanz und damit die Intensität des Vorganges der Follikelatresie entspricht der grossen Fruchtbarkeit dieser Tiere.

2. Insektivoren.

Europäischer Igel (Erinaceus europaeus).

Die Ausbildung der interstitiellen Drüse bei diesen Tieren ist wesentlich davon abhängig, zu welcher Jahreszeit das Ovarium untersucht wird. Während des Winterschlafes ist der Fettbestand desselben ausserordentlich reduziert, im Frühjahr gelangt die interstitielle Drüse wieder zu voller Entwicklung. Ein Ovarium, um die Zeit des Winterschlafbeginns entnommen, zeigt etwa folgendes Bild:

Vorherrschend sind die generativen Anteile in Gestalt von Ureiern und Graaf'schen Follikeln in allen Stadien der Reife. Das Bindegewebsstroma, besonders in der Markschiicht stark entwickelt, zeigt verhältnismässig wenig mit Sudan färbbare Fettkörnchenzellen, welche z. T. in Zellnestern und schmalen Streifen angeordnet liegen. Daneben findet man vereinzelt atretische Follikel mit fetthaltiger Theca interna sowohl mit Hohlraum als auch in massiver Form als sog. falsche gelbe Körper.

Borstenigel aus Madagaskar (*Centetes ecaudatus*).

Das Ovarium eines im Dezember eingegangenen erwachsenen Weibchens zeigt im grossen und ganzen dieselben Strukturverhältnisse wie das des europäischen Igels, nur ist dem vorgerückteren Stadium des Winterschlafes entsprechend der Fettbestand noch geringer als bei dem vorigen. Hämatoxylin-Eosinpräparate, in denen die Anwesenheit lipoidhaltiger Granula nur durch das Zurückbleiben von Vakuolen erschlossen werden kann, sind, das zeigt dieser Fall wieder ganz deutlich, nur wenig geeignet, um über die Verteilung des interstitiellen Drüsengewebes eine Uebersicht zu geben. An Sudanpräparaten kann man auch hier trotz der Reduktion dieses Gewebes feststellen, dass atretische Follikel in den verschiedenen Stadien und verschmolzene, aus der Tunica externa hervorgegangene Zellstränge über Rinde und Mark des Ovariums wenig dicht, aber doch diffus zerstreut sind.

3. Chiropteren.

Fledermaus (*Vespertilio murinus*).

Das etwa stecknadelkopfgrosse Ovarium, nach der virginellen Beschaffenheit des zugehörigen Uterus einem jungen Tiere angehörig, zeigt auf einem mit Sudan und Hämatoxylin gefärbten Gefrierschnitt folgendes Bild: Die schmale Rindenschicht ist erfüllt von zahlreichen Ureiern und Graaf'schen Follikeln in allen Stadien der Reife. Ein Corpus luteum ist noch nicht vorhanden. Das ganze Zentrum des Ovariums ist eingenommen von einem auf den ersten Blick bei schwacher Vergrösserung fast homogen aussehenden Gewebe. Bei starker Vergrösserung erweist sich letzteres als reich entwickelte interstitielle Drüse, in der wohl bloss die läppchenförmige Anordnung sehr wenig ausgesprochen ist, weil breite bindegewebige Septa fehlen. Die einzelnen Zellen entsprechen aber genau dem Typus der epitheloiden polyedrischen Theca-Luteinzellen mit grossem

bläschenförmigen Kern und stark lichtbrechenden, mit Sudan rotgefärbten Fettkörnchen.

Auffallend ist die starke Vaskularisation mit Kapillaren, welche die einzelnen Zellen allseits umspinnen; unterbrochen wird die Ebenmässigkeit dieser Zellanordnungen nur durch vereinzelt liegende atretische Follikel, welche ihre Umwandlung in das interstitielle Drüsenparenchym noch nicht vollzogen haben.

4. Carnivoren (Raubtiere).

Hund (*Canis familiaris*).

Durch langjähriges experimentelles Arbeiten an Hunden, hauptsächlich auf innersekretorischem Gebiet habe ich ein Material von über 250 weiblichen Tieren dieser Spezies gewonnen und durch jedesmaliges Studium des Genitales unter den verschiedensten normalen und pathologischen Verhältnissen in allen möglichen Altersstufen eine ziemlich genaue Kenntnis des Hundeovariums erworben. Ich will gleich vorweg nehmen, dass ich im Gegensatz zu L. Fränkel und seiner Schülerin Anna Schäffer sehr bald zu dem Resultat gelangt bin, dass der Hund eine sehr gut ausgebildete interstitielle Eierstocksdrüse besitzt, welche besonders in der Zeit vor der Geschlechtsreife an Reichhaltigkeit der Entwicklung nahe an den Zustand heranreicht, wie wir ihn bei dem Paradigma Limon's bei den Nagetieren vorfinden. Allerdings liegen die entsprechenden Zellstränge nicht in so breiten massiven Feldern beisammen wie etwa beim Kaninchen, sondern sind in Form eines mehr feinmaschigen Netzwerks über Rinde und Mark des ganzen Ovariums verbreitet. Da ausserdem auch die einzelnen Zellen nicht so gross und bläschenförmig sind wie bei den Nagetieren, trotzdem aber sehr viel feinkörniges Fett enthalten, so erhellt daraus, dass auch hier wieder nur der mit Sudan gefärbte Gefrierschnitt die geeignete Präparationsmethode zum Studium dieses Objektes abgibt.

Wenn man Figur 5 betrachtet, so kann man ohne Schwierigkeiten erkennen, dass die mit Sudan rotgefärbten Zellen im Stroma zwischen den Ureiern und Follikeln eingelagert sind und teils in kreisförmigen Flächen die Endstadien atretischer Follikel repräsentieren, teils halbmondförmig die degenerierte Membrana granulosa Graaf'scher Follikel umgreifen. Mehr lang gezogene spindelförmige Zellzüge sind durch Verschmelzung obiger Gebilde und durch Deformation infolge des Wachstumsdruckes der neugebildeten Follikel und des fibrillären Bindegewebes entstanden. Auf die Aehnlichkeit

des Gesamteindruckes, welchen dieses Bild mit Figur Nr. 1, den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens, gemeinsam hat, sei hier nochmals hingewiesen.

Dieses so ausgeprägte Bild kann, wie Figur 6 uns zeigt, vollständig verwischt werden, wenn der Fettbestand des Ovariums durch krankhafte Vorgänge im Organismus reduziert wird. Bei Hunger, bei Inanitionszuständen, bei manchen Vergiftungen und beim Ausfall mancher innersekretorischer Drüsen können die Fettkörnchen in den interstitiellen Zellen des Hundeovariums so weit schwinden, dass sich in dem Gefrierschnitt fast nichts mehr mit Sudan rot färben lässt.

Figur 6 ist das Ovarium eines Hundes von gleichem Wurf wie das in Figur 5. Nur stammt das Ovarium in Figur 6 von einem Tier, dem 2 Monate vorher die Hypophyse vollständig exstirpiert worden war. Wie man sieht, ist selbst bei dieser Färbemethode von der Anwesenheit einer interstitiellen Drüse nichts zu erkennen. Ich möchte trotzdem nicht glauben, dass die interstitiellen Zellen einfach verschwunden sind, sondern nur feststellen, dass der so charakteristische am schnellsten zu ihrer Erkennung führende Bestandteil das mit Sudan färbbare Fett sehr labil und grossen Schwankungen vor allem in pathologischer Hinsicht unterworfen ist, wohingegen ich die physiologischen Schwankungen, wie unten gezeigt werden soll, als ziemlich gesetzmässige befunden habe.

Von obigen, den ganzen Körper betreffenden, Schädlichkeiten abgesehen, welche zur Reduktion der interstitiellen Eierstocksdrüse führen, konnte ich auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Wien (September 1913) über Versuche berichten, welche zeigten, dass man auch durch einen lokalen Eingriff am Ovarium einen zum mindesten vorübergehenden hochgradigen Schwund der interstitiellen Eierstocksdrüse am Ovarium erzielen kann. Wenn man nämlich sowohl die längs der Uteruskante als auch die mit der Arteria und Vena ovarica zum Hilus verlaufenden Nerven durchtrennt, so bietet ein etwa 2 bis 3 Monate nach diesem Eingriff untersuchtes Ovarium ganz ähnliche Bilder wie Figur 6, d. h. dass bei Erhaltung der Eifollikel die interstitielle Drüse isoliert geschädigt wird. Es bildet dieser Versuch ein Analogon zu den Experimenten von Bouin und Ancel am Hoden des Hundes, wobei gleichfalls Durchschneidung der im Samenstrang verlaufenden Nerven Zugrundegehen der interstitiellen Zellen bei Erhaltenbleiben der generativen Anteile zur Folge hatte. Die von manchen Seiten als kaum ausführbare und äusserst schwierig hingestellte vollständige Durchschneidung aller zum Ovarium führenden Nerven ist zwar ein subtiler Eingriff, gestaltet sich aber doch relativ einfach, wenn man so vorgeht, dass man die Hauptstämme der

Arteria und Vena ovarica und uterina vor ihrer Aufteilung am Hilus eine Strecke weit aus ihrer Bindegewebsscheide rein herauspräpariert und diese Gefässscheiden samt dem umliegenden Bindegewebe durchschneidet resp. eine Strecke weit reseziert. Wie man sich durch mikroskopische Untersuchungen der herausgeschnittenen Bindegewebsscheiden sowohl als auch der ganzen Gefässpartien in situ überzeugen kann, sind die in Betracht kommenden Nerven in dem resezierten Gewebe enthalten.

In erster Linie scheinen diejenigen Nerven von Belang zu sein, welche vom Uterus her an das Ovarium heranziehen, und so kann man sich auch die Veränderungen erklären, welche in den nach der Uterusexstirpation zurückgelassenen Ovarien entstehen. Diese Veränderungen sind zwar nicht so hochgradig wie nach Resektion aller Nerven, führen aber doch, wie aus eigenen Untersuchungen und aus den früheren Experimenten von Bürger und Mandl¹⁾ hervorgeht, zu Veränderungen in gleicher Richtung, nämlich zur Reduktion der interstitiellen Eierstocksdrüse.

Es sollte dieser Exkurs nur zeigen, dass tatsächlich der jeweilige Befund an der interstitiellen Eierstocksdrüse von zahlreichen accidentellen Ereignissen abhängig sein kann. Nur so ist es erklärlich, dass verschiedene Untersucher, zumal, wenn nur wenige Exemplare ein und derselben Spezies untersucht werden, zu so divergierenden Resultaten gelangen, und ich möchte hierbei wieder auf die gross angelegte Arbeit Fränkel's zurückkommen, dessen Material z. T. offenbar mit solchen Zufälligkeiten zu kämpfen hat. Eine häufige Ursache des Misserfolges beim Suchen nach der interstitiellen Eierstocksdrüse ist eben die, dass Tiere, die spontan eingegangen sind, verwendet werden, bei denen infolge der vorausgegangenen auszehrenden Krankheiten häufig auch das Fett im Ovarium geschwunden ist. Ausserdem kommt speziell beim Hund noch dazu, dass das interstitielle Gewebe bei erwachsenen Tieren, welche bereits Corpora lutea besitzen, fast vollständig von letzteren verdrängt wird. Dies war nun, wie ich den betreffenden Beschreibungen entnehme, sicher sowohl bei dem einen von L. Fränkel selbst als auch bei den vier von A. Schäffer untersuchten Hunden der Fall. Es hatte sich also hier stets um Tiere jenseits der Geschlechtsreife gehandelt, bei denen die vorher so gut entwickelte interstitielle Eierstocksdrüse topisch und offenbar auch funktionell durch die Corpora lutea der Brunst und Gravidität ersetzt worden ist. Wenn Fränkel und A. Schäffer bei anderen Spezies dieser Ordnung (Wolf, Präriewolf, Fuchs, Marder usw.) eine interstitielle Drüse

1) L. Mandl und O. Bürger, Die biologische Bedeutung der Eierstöcke nach Entfernung der Gebärmutter. Leipzig und Wien 1907.

gefunden haben, so rührt dies eben daher, dass in den Fällen mit positivem Ergebnis jugendliche Tiere untersucht worden sind. Es ist auch in den betreffenden Beschreibungen vom Vorhandensein eines Corpus luteum nichts vermerkt.

Es war für mich aus diesen Gründen sehr interessant, meine Präparate von der interstitiellen Eierstocksdrüse des Hundes, speziell Bilder wie Figur 5, einem der besten Kenner dieses Gebietes, nämlich Herrn Prof. L. Fraenkel selbst auf dem letzten Naturforschertag in Wien demonstrieren zu können. Die betreffenden Bilder waren ihm tatsächlich so neu und fremdartig, dass er sie auf den ersten Blick gar nicht als interstitielle Drüse anerkennen wollte, und mir für meine Versuche mit der Nervendurchschneidung die Nagetiere empfahl, welche doch eine „wirkliche interstitielle Eierstocksdrüse“ hätten. Wie ich jedoch oben auseinandergesetzt habe, und wie auch aus der genauen Betrachtung der Figuren 5 und 7 hervorgeht, handelt es sich um eine ganz typische interstitielle Eierstocksdrüse, welche allen Postulaten dieses Begriffes in histogenetischer und deskriptiver Hinsicht entspricht. Es zeigt dies aber weiterhin, wie sehr selbst Spezialforscher auf diesem Gebiete, wie eben L. Fraenkel, so stark von dem Festhalten an dem ursprünglichen Schema Limon's beherrscht sind, dass sie dadurch an der Apperzeption von Varianten dieses Gewebes gehemmt werden. Dass dies in noch viel höherem Grade bei den diesem Spezialgebiet Fernstehenden der Fall ist, brauche ich nicht erst zu versichern. Bei L. Fraenkel kommt nun ausserdem noch dazu, dass seine Auffassung sich einfacher in seine jetzt wohl allgemein anerkannte Corpus luteum-Theorie einfügte. Es lag sehr in dieser Richtung, das anscheinend inkonstante und ungesetzmässige Vorkommen der interstitiellen Drüse zu konstatieren und sie zugunsten der überragenden Bedeutung des ungleich konstanteren Corpus luteum anzuführen. Wir wir jedoch bereits angedeutet haben und im Verlauf unserer Untersuchungen noch weiter ausführen werden, ist die Inkonstanz im Vorkommen der interstitiellen Eierstocksdrüse eine sowohl ontogenetisch als auch phylogenetisch gesetzmässige derart, dass speziell beim Hunde die interstitielle Drüse in der Jugendzeit, das Corpus luteum im erwachsenen Zustand dominiert.

Im einzelnen gestaltet sich die Entwicklung der interstitiellen Eierstocksdrüse beim Hunde ungefähr folgendermassen: Beim Neugeborenen findet man in der Rindenschicht zahl-

reiche Ureier, in der Markschiicht feine, netzartig verteilte Stränge von fettkörnchenhaltigen Zellen, welche von früheren Untersuchern vielfach von den Pflüger'schen Schläuchen und Marksträngen hergeleitet worden sind. Es ist dies aber nichts weiter als die erste Anlage der interstitiellen Drüse, und man kann ihr Entstehen aus der Theca interna der Follikel an geeigneten Präparaten verfolgen. Dieser Zustand hält bis ungefähr in den 3. bis 4. Lebensmonat an und verändert sich nur insofern, als die Fetteinlagerungen mit der Zeit auch in die Rindenschicht eindringen und dort die Primärfollikel in Form feiner oder gröberer Körnchen umgeben. Um diese Zeit sind auch unter den Ureiern schon vereinzelt Graaf'sche Follikel zu erkennen und damit kommt auch der Prozess der Follikelatresie bereits lebhafter in Gang. Die Nester und Stränge fetthaltiger Zellen werden immer dichter und fester und man bekommt schliesslich Bilder, wie sie Figur 5 zeigt. Wie oben bereits erwähnt, kann man an solchen Präparaten mit ziemlicher Deutlichkeit die Abstammung des interstitiellen Gewebes von der Theca interna atresierender Follikel herleiten, indem die anfangs ring- oder kreisförmigen Konglomerate von Körnchenzellen allmählich in die Länge gezogen werden, miteinander verschmelzen und schliesslich sich als Netzwerk über Rinde und Mark des ganzen Ovariums verbreiten. Nur der Hilus ovarii bleibt meistens frei von interstitiellen Zellen, man findet dort an dessen Stelle grosse, mit einschichtigem Zylinderepithel ausgekleidete Kanälchen, das Rete ovarii darstellend (Reste der Urniere). Häufig sieht man in dieser Gegend an Stelle der feinkörnigen interstitiellen Zellen grosse schollige, mit Sudan färbare Massen vom Typus der gewöhnlichen Fettzellen des Unterhautbindegewebes oder Mesenteriums.

Der Prozess der Follikelreifung nimmt gegen Ende des ersten Lebensjahres, es ist dies nämlich die Zeit der Geschlechtsreife, stetig zu, ohne dass damit das interstitielle Gewebe abnimmt. Nur ändert letzteres seinen Bau in einer Weise, wie sie Figur 7 erkennen lässt.

Figur 7 zeigt das Ovarium eines geschlechtsreifen Hundes im 11. Lebensmonat. Es sind 2 erbsengrosse sprungreife Follikel vorhanden, und im übrigen ist das ganze Ovarium, die Hilusregion ausgenommen, von rotgefärbten Fettkörnchenzellen durchsetzt, welche die Anordnung in Nester und Stränge nur mehr sehr schwer erkennen lassen. Es macht vielmehr den Eindruck, als ob die interstitiellen Zellen ganz diffus wie die übrigen Stromazellen

über Rinde und Mark des Ovariums verstreut wären. Es bereitet dieses Stadium den völligen Umschwung in dem Lebensprozess der interstitiellen Drüse vor. Platzt nämlich einer oder mehrere von den sprungreifen Follikeln zur Zeit der ersten Brunst, so hat die interstitielle Drüse ihre Rolle ausgespielt. Aus den geplatzten Follikeln werden Corpora lutea; wenn die zugehörigen Eizellen befruchtet worden sind, Corpora lutea der Schwangerschaft, wenn sie nicht befruchtet worden sind, Corpora lutea der Brunst, und damit schwindet die interstitielle Eierstocksdrüse derart, dass man sie wenigstens mit der sonst angewendeten Methodik nicht mehr auffinden kann. Figur 8 zeigt einen Durchschnitt durch das Ovarium eines einjährigen virginellen brünstigen Hundes. Es enthält ein Corpus luteum und im übrigen Ovarium ist von Fettkörnchenzellen nichts mehr zu sehen.

Figur 9 gibt das Ovarium eines graviden Hundes in der Mitte der Schwangerschaft wieder; der Hund hatte 8 Junge, welchen auch tatsächlich 5 Corpora lutea in dem einen und 3 Corpora lutea in dem anderen Ovarium entsprächen. Man sieht das ganze Ovarium von den gelben Körpern fast völlig ausgefüllt. Für das übrige Gewebe ist fast überhaupt kein Platz vorhanden, und auch die schmalen Streifen Bindegewebes, welche die Corpora lutea voneinander trennen, enthalten nichts von interstitieller Drüse. Es kontrastiert dieser Befund einigermaßen mit den von Seitz¹⁾, Wallart²⁾, Rob. Meyer³⁾, Keller⁴⁾ u. A. gemachten Angaben über die Zunahme der interstitiellen Eierstocksdrüse während der Schwangerschaft beim Menschen. Wie wir aber später sehen werden, kann diese für die menschliche Schwangerschaft beschriebene Zunahme der interstitiellen Eierstocksdrüse, bestehend in vermehrter Follikelatresie und Zunahme der Thekazellen, nicht ohne weiteres mit der interstitiellen Drüse der bisher beschriebenen

1) Seitz, Die Follikelatresie während der Schwangerschaft usw. Dieses Archiv. Bd. 77.

2) Wallart, Ueber Ovarialveränderungen bei Blasenmole und bei normaler Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 53. — Untersuchungen über die interstitielle Eierstocksdrüse beim Menschen. Dieses Archiv. 1903. Bd. 81. — Ueber das Verhalten der interstitiellen Eierstocksdrüse bei Osteomalazie. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1908. — Untersuchungen über das Corpus luteum und die interstitielle Eierstocksdrüse während der Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1908. Bd. 63.

3) Dieses Archiv. Bd. 100.

4) Hegar's Beitr. 1913.

Tiere verglichen werden, zum mindesten was die Quantität anbelangt. Auch konnte ich sie, ebenso wie Fraenkel, durchaus nicht regelmässig während der Gravidität des Weibes in erheblichem Ausmasse finden. Und selbst Seitz ist ja geneigt, dieses Verhalten des Eierstocks der graviden Frau in erster Linie auf den gesteigerten Blutzufluss zurückzuführen und ihm keine wesentliche funktionelle Bedeutung zuzuerkennen, eine Deutung, der ich mich auf Grund eigener Untersuchungen auch bei anderen hyperämischen Zuständen des Genitales (z. B. Entzündungen der Adnexe) anschliessen möchte.

Katze.

Nicht nur bezüglich der hundeartigen Raubtiere, sondern auch bezüglich der katzenartigen enthalten die beiden, bisher umfassendsten vergleichend-anatomischen Bearbeitungen dieses Themas von L. Fraenkel und A. Schaeffer die gleichen Widersprüche. Nach A. Schaeffer soll weder die Wildkatze noch die Hauskatze eine interstitielle Drüse besitzen, dagegen wird eine solche von ihr beim Leopard und bei der Tigerkatze beschrieben.

L. Fraenkel selbst dagegen findet bei der Hauskatze ein ausgesprochenes epitheloides Gewebe, beim Löwen aber nicht.

Auch hier konnten eigene Untersuchungen die Widersprüche in der Literatur damit aufklären, dass beim jugendlichen Tier die interstitielle Eierstocksdrüse gut entwickelt ist, beim erwachsenen Tier aber grossenteils durch das Corpus luteum verdrängt wird.

Figur 10, welche das Ovarium einer 5 monatlichen Katze abbildet, zeigt das Verhalten der interstitiellen Drüse in der Zeit vor der Geschlechtsreife. Wir vermissen allerdings die mehr gleichmässige netzartige Verteilung von epitheloiden Zellsträngen über das ganze Ovarium, wie es beim Hunde der Fall ist, aber man kann schon mit freiem Auge erkennen, dass ein grosser Teil des Ovarialdurchschnittes von rotgefärbten Zellringen durchsetzt wird. Bei mikroskopischer Betrachtung erweisen sich diese mit Sudan gefärbten Zellanhäufungen wieder als kreis- oder ringförmige, von atretischen Follikeln bzw. deren Theca interna herstammende Gebilde, die aber untereinander nicht so innig verschmelzen, sondern deutlich von breiten Zonen indifferenten Bindegewebes geschieden werden. Dadurch kann es eben nicht zu der förmlichen Durchflechtung von Rinde und Mark mit interstitiellen Zellsträngen

kommen, wie wir es bei den vorangehenden Tierklassen gesehen haben.

Es erinnert dieser Zustand an ein sehr frühes Stadium des Nagetierovariums, entsprechend den ersten Wochen und Monaten des Lebens, einer Zeit also, wo die Verschmelzung zu den als Drüsenläppchen imponierenden massigen Gebilden noch nicht stattgefunden hat. Wir werden bei den Ovarien der später zu beschreibenden Tierklassen und beim Menschen von nun an gleichfalls dieses Isoliertbleiben der einzelnen Follikelderivate konstatieren können. Nur weist die Katze als ein Tier, welches viele Junge auf einmal zur Welt bringt, eine Dichtigkeit in der Anordnung der atretischen Follikel auf, wie sie bei den grösseren Säugern und beim Menschen unter normalen Verhältnissen niemals vorkommt.

Während der Brunst und Schwangerschaft wird das Bild des Ovariums, so wie beim Hunde, durch die zahlreichen grossen Corpora lutea beherrscht. Auch ausserhalb dieser Zeit hat das erwachsene Tier keine oder nur verhältnismässig wenig zahlreiche epitheloide Zellen im Ovarium, wodurch eben die Anschauung von der Inkonstanz der interstitiellen Drüse zustande gekommen ist.

5. Huftiere.

Schwein.

Einen Uebergang zu den anderen Huftieren und damit zu den grossen Säugetieren bildet das Schwein insofern, als es noch bei jedem Geburtsakt zahlreiche Junge zur Welt bringt und ausserdem sehr häufig wirft. Der Bau seines Ovariums ist gleichfalls ein von dem der übrigen hier besprochenen Tierspezies ein etwas abweichender, indem dasselbe schon sehr frühzeitig, und zwar bereits in den ersten Wochen des Lebens, zahlreiche, bis zur Erbsengrösse cystisch erweiterte Follikel zeigt. Ich kann noch nicht mit Bestimmtheit angeben, ob es sich hierbei um eine cystische Follikelatresie (L. Seitz) oder um eine überstürzte Follikelreifung handelt, jedenfalls nimmt dieser Prozess in den ersten Lebensmonaten schon so zu, dass das ganze Ovarium von aussen fast nur aus stecknadelkopf- bis erbsengrossen Cysten zu bestehen scheint, wie man es unter gewissen pathologischen Verhältnissen bei Kindern, seltener beim Weibe findet. Am Durchschnitt, besonders bei mikroskopischer Betrachtung, findet man dann allerdings in den Bindegewebssepten zwischen den einzelnen Follikelhöhlen zahlreiche, in die Länge ge-

zogene Zellringe und flächenförmige Anhäufungen von Fettkörnchenzellen, deren Provenienz von der Theca interna atretischer Follikel wir nunmehr ohne Schwierigkeit feststellen können. Eine Verschmelzung dieser Gebilde im eigentlichen Sinne findet kaum mehr statt, trotzdem ist die Gesamtmasse dieses als interstitielle Eierstocksdrüse anzusehenden Gewebes, besonders in Anbetracht des schmalen dafür übrig bleibenden Raumes, noch relativ gross. Es entspricht dies wieder der mit der grossen Fruchtbarkeit dieser Tiere verbundenen Steigerung der Follikelproduktion und -atresie, allerdings nur während der Zeit vor der Geschlechtsreife.

Bereits in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres dagegen treten schon die ersten Corpora lutea auf und damit ist auch bei diesen Tieren der Entwicklung der interstitiellen Drüse ein Ziel gesetzt. Beim erwachsenen Tier findet man wohl ebenfalls den Eierstock von grossen cystisch erweiterten Follikeln durchsetzt, aber dazwischen breitet sich ein dichtes fibrilläres Bindegewebe aus, welches vorzugsweise die Markschiene des Ovariums bildet. In diesem Bindegewebe liegen häufig mehrere Corpora lutea. Von typischem interstitiellen Gewebe ist fast nichts mehr zu sehen.

Rind.

Die Untersuchung der Ovarien des Rindes in allen Stadien des Lebens ergibt ein von dem früher beschriebenen wesentlich abweichendes Bild.

In dem frühesten mir zur Verfügung stehenden Stadium, dem Ovarium eines 14tägigen Kalbes, findet sich nur äusserst wenig fettige Substanz. Solche Eierstöcke färben sich am Gefrierschnitt auch bei noch so langer Einwirkung des Fettfarbstoffes nicht damit, sondern nehmen fast nur die blaue Farbe des Hämatoxylin an. Das Detail hat eine weitgehende Aehnlichkeit mit der Struktur des Ovariums beim menschlichen Neugeborenen. Zahlreiche Primärfollikel liegen in der Rinde, ganz wenig feinste staubförmige Granula sind zwischen ihnen verstreut, das aus Bindegewebsstroma bestehende Mark enthält gar kein Fett.

Ein Kalb von 2 Monaten zeigt bereits Bildung von Graafschen Follikeln und cystische Erweiterungen derselben bis zu Erbsengrösse, doch nicht in solcher Intensität wie das Schwein. Das bindegewebige Stroma enthält nur spärliche, äusserst fettarme atresierende Follikel.

Zur Ausbildung einer bemerkenswerten interstitiellen Drüse kommt es nicht. Zur Zeit der Geschlechtsreife, etwa mit 1—1½ Jahren stellt sich das erste Corpus luteum ein. Die gelben Körper bei der Kuh, gewöhnlich nur in der Einzahl, höchstens Zweizahl vorhanden, sind, wie bekannt, auffallend gross und fast ganz massiv. Gebilde von Kirschgrösse sind keine Seltenheiten. Das übrige Ovarium enthält ausser ganz spärlichen Resten atretischer Follikel keine interstitiellen Zellen.

Wenn man Kühe auf dem Schlachthof untersucht, so findet man, dass durchschnittlich jedes 4. Ovarium ein Corpus luteum enthält. Die Ovarien, welche keine gelben Körper besitzen, könnte man ohne weiteres mit den Ovarien des erwachsenen Weibes verwechseln, da auch sie zum grossen Teil aus fibrillärem Bindegewebsstroma mit verhältnismässig wenig Follikeln bestehen und nahezu keine interstitiellen Zellen enthalten.

Wenn wir uns daran erinnern, dass die Kuh zu denjenigen Tieren gehört, welche in der Regel nur ein Junges zur Welt bringen, so finden wir die mangelhafte Ausbildung der interstitiellen Drüse erklärlich.

Schaf.

Beim Schaf finden wir dasselbe Verhalten wie beim Rind, bloss im verkleinerten Massstabe wieder. Es scheint bloss als ob in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres etwas mehr von atresierenden Follikeln herstammende Thekazellen auftreten. Im übrigen ist auch das Schafovarium sehr arm an fettiger Substanz sowohl im Jugendstadium als insbesondere im geschlechtsreifen Zustand, ob nun gerade ein Corpus luteum vorhanden ist oder nicht.

Pferd.

Meine Untersuchungen über das Pferdeovarium erstrecken sich vorläufig bloss auf erwachsene Tiere. Wie aus der Literatur hervorgeht, sollen Fettkörnchenzellen nur im intrauterinen Leben vorkommen, beim Neugeborenen sollen sie schon verschwunden sein. Das Ovarium des erwachsenen Pferdes jedenfalls zeigt keine interstitielle Drüse, nur äusserst spärliche verstreute Fettzellen, herrührend von zugrunde gegangenen Corpora lutea vera. Letztere erreichen oft die Grösse einer Wallnuss. Auch das Pferd bringt bekanntlich nur wenige Junge zur Welt und hat unserer Auffassung nach deshalb eine wahrscheinlich nur auf die Fötalzeit beschränkte rudimentäre Drüse.

6. Affen.

Seidenäffchen.

Es handelte sich um ein Tier, welches noch nicht ganz das erste Lebensjahr erreicht hatte und an einer Pneumonie rasch zu Grunde gegangen war. Figur 11 zeigt einen, in natürlicher Grösse über erbsengrossen Gefrierschnitt durch das Ovarium, welches in denkbar schönster Weise alle die verschiedenen Elemente zeigt, aus deren Verschmelzung auch bei den niederen Säugern die interstitielle Drüse hervorgeht. Ring- und kreisförmige Zellanhäufungen von obliterierenden und cystisch atresierenden Follikeln heben sich deutlich durch ihre starke Sudanfärbung von dem übrigen Bindegewebsstroma und von den Graaf'schen Follikeln ab. Zu einer Verschmelzung der einzelnen Elemente kommt es aber nicht. Es stellt dieses Verhalten in reinster Form den Zustand der interstitiellen Eierstocksdrüse dar, wie man ihn im Jugendstadium der höheren Säuger, die nur wenige Junge gebären und des Menschen findet.

Macacus rhesus.

Einjähriges Tier, langsam an Tuberkulose zugrunde gegangen. Das Ovarium ist bohnergross und zeigt zahlreiche Graaf'sche Follikel, in solcher Anhäufung, dass der Schnitt fast wie siebartig durchlöchert aussieht. Vom interstitiellen Gewebe keine Spur. Ich möchte auf Grund dieses einen Exemplares noch nicht entscheiden, ob die auszehrende Krankheit die Ursache des Fettmangels ist, oder ob am Ende des ersten Lebensjahres das Rudiment der interstitiellen Drüse seine Entwicklung schon passiert hat. Erstere Erklärung halte ich für die wahrscheinlichere, da die Geschlechtsreife bei diesen Affen erst im 3. bis 4. Lebensjahre erreicht wird¹⁾.

Ein Ueberblick über das hier besprochene vergleichend anatomische Material lässt folgende Grundzüge in der Entwicklung und Verbreitung der interstitiellen Eierstocksdrüse erkennen: Wir haben am ausgesprochensten bei Nagern, Insektivoren und Chiropteren, sehr deutlich auch bei den Raubtieren

1) Während der Korrektur hatte ich Gelegenheit, noch weitere 8 Exemplare dieser Gattung zu untersuchen. Bei jugendlichen Tieren fand sich jedesmal eine relativ gut ausgebildete, bei erwachsenen keine interstitielle Drüse mehr.

gefunden, dass die interstitielle Eierstocksdrüse in der allerersten Zeit des Lebens ihre Entwicklung aus der Theca interna atresierender Follikel beginnt, und dass sie bis zur erlangten Geschlechtsreife stetig zunimmt. Sie erfüllt das Ovarium mehr oder minder gleichmässig verteilt in Form von Läppchen und Strängen fetthaltiger, mit Sudan gut färbbarer Zellen. Mit dem Auftreten des ersten Corpus luteum der Brunst tritt die interstitielle Drüse bereits bei den Nagetieren, mehr noch bei den anderen, am meisten bei den Raubtieren in den Hintergrund, so dass man annehmen muss, dass vom geschlechtsreifen Alter an die interstitielle Eierstocksdrüse in ihrer allerdings noch etwas hypothetischen Funktion durch das Corpus luteum abgelöst wird. Ich erkläre mir die reiche Ausbildung der interstitiellen Drüse bei den oben genannten Tierordnungen so, dass ich einen Parallelismus zwischen der Fertilität bzw. der mit jedem Geburtsakt zur Welt gebrachten Anzahl der Jungen und der Intensität der Follikelproduktion und der damit Hand in Hand gehenden Follikelatresie, der Vorstufe der interstitiellen Eierstocksdrüse annehme. Diejenigen Tiere also, welche zahlreiche Junge gleichzeitig gebären, haben eine gut ausgebildete interstitielle Eierstocksdrüse während der ganzen Zeit vor der Geschlechtsreife, teilweise auch noch darüber hinaus.

Im Gegensatz dazu stehen die Huftiere, die Affen und der Mensch. Wenn man von den oben beschriebenen eigentümlichen Verhältnissen beim Schwein absieht, finden wir hier mit jedem Geburtsakt nur 1—2 lebende Junge zur Welt kommen und tatsächlich dementsprechend eine bei weitem schwächere Follikelproduktion. Infolgedessen ist auch die Follikelatresie derart herabgesetzt, dass man ein drüsenförmig angeordnetes, über das ganze Ovarium gleichmässig verteiltes interstitielles Gewebe überhaupt nicht mehr findet. Die interstitielle Eierstocksdrüse befindet sich bei diesen Säugerordnungen in einem rudimentären Zustande, wie er dem ersten Auftreten dieser Drüse kurz nach der Geburt etwa bei den Nagetieren entspricht. Affe und Mensch, weniger noch die Huftiere haben als Äquivalent der interstitiellen Drüse besonders in der ersten Hälfte der Zeit von der Geschlechtsreife eine deutliche Zunahme verfetteter atresierter Follikel aufzuweisen. Letztere liegen in Form von Ringen oder Kreisflächen vereinzelt im Bindegewebs-

stroma und konfluieren fast nie zu parenchymatösen Gebilden. Mit dem Auftreten des ersten Corpus luteum zur Zeit der Pubertät wird auch dieses Rudiment einer interstitiellen Drüse bis auf spärliche Reste vom Corpus luteum der Menstruation verdrängt. Je höher man in der Tierreihe hinaufsteigt, desto mehr dominiert nicht nur phylogenetisch, sondern auch ontogenetisch das Corpus luteum zu Ungunsten der interstitiellen Eierstocksdrüse.

Die interstitielle Eierstocksdrüse beim Menschen.

Nach den vorangegangenen vergleichend anatomischen Erörterungen ergibt sich unsere Stellungnahme zur Frage der interstitiellen Eierstocksdrüse des Menschen von selbst. Es existiert auch hierüber trotz der kurzen Zeit eine bereits nicht unerhebliche Literatur, und wir wollen zunächst auf Grund des neugewonnenen Standpunktes den gegenwärtigen Stand der einschlägigen Forschungen fixieren und hierauf die eigenen Untersuchungen besprechen.

Stoeckel¹⁾ (1901) und Wallart (1904) haben auf die Wucherungen der Theca externa unter pathologischen Verhältnissen (bei der Blasenmole) aufmerksam gemacht, und Wallart hat in solchen Fällen von einem Vorkommen der interstitiellen Eierstocksdrüse beim Menschen gesprochen. Wallart untersuchte ferner die Ovarien von 5 an interkurrenten Krankheiten (unter anderem auch an Sepsis) gestorbenen Wöchnerinnen und schliesst aus seinen Befunden, dass in der Gravidität normalerweise eine Umwandlung der Theca interna vieler Follikel in ein epitheloides Gewebe stattfindet und schliesst ferner daraus, dass während der Schwangerschaft eine Massenproduktion von Luteingewebe überhaupt vor sich gehe.

Auch Böshagen²⁾ fand an Ovarien von Frauen aus verschiedenen Lebensaltern, dass fast nur bei Schwangeren die Wucherungen der Theca interna an den in Rückbildung begriffenen Follikeln so stark seien, dass selbst kleine Follikel einen dichten Kranz von Luteinzellen besitzen. Auch die in den Resten völlig zurückgebildeter Follikel, d. h. der Corpora atretica, fibrosa und albicantia übrig gebliebenen Luteinzellen sollen in der Schwangerschaft besonders deutlich hervortreten. Von Bedeutung ist die Beobachtung Böshagen's, dass die erwähnten Luteinzellen am Ende des Rückbildungsprozesses einzeln oder in Haufen in das normale Stroma eingelagert erscheinen.

L. Fraenkel hat zahlreiche menschliche Ovarien aus verschied-

1) W. Stoeckel, Ueber die cystische Degeneration der Ovarien bei Blasenmole. Zugleich ein Beitrag zur Histogenese der Luteinzellen. Festschrift für Fritsch.

2) Böshagen, Ueber die verschiedenen Formen der Rückbildungsprodukte der Eierstocksfollikel und ihre Beziehungen zu den Gefässveränderungen des Ovariums usw. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1904. Bd. 53. H. 2. S. 323.

denen Lebensaltern unter normalen und pathologischen Verhältnissen untersucht und berichtet, dass sie nirgends Anhäufungen von typisch gelagerten interstitiellen Zellen oder Kapillaren, wie sie manchen Tierespezies eigen sind, zeigen. Nur beim Fötus fand er zwischen den Eiballen und Pflüger'schen Schläuchen die interstitiellen Zellen recht gross und in einer gewissen Ordnung aufgestellt, doch nicht so gut und gleichmässig kapillarisiert wie bei den Tieren. Beim Neugeborenen war das interstitielle Gewebe der Rinde verdrängt durch äusserst zahlreiche Primordialfollikel.

Auch im Ovarium der Graviden fand er das grosszellige interstitielle Parenchym nicht, dagegen starke Auflockerung und Verbreiterung mit vermehrter Blutversorgung der Theca interna vieler halbreifer, reifer und atretischer Follikel. Aehnliches war auch an den Elementen der Theca externa zu sehen. Niemals jedoch ähnelte dieses Gewebe den interstitiellen Zellformationen der Tiere, besonders auch wegen des Fehlens der Kapillarversorgung.

Bei Blasenmole und Chorionepitheliom fand er gleichfalls mächtig gewucherte Luteinzellen in Form von Bändern und Ausstreuungen einzelner Zellen über grosse Teile des Ovariums, er erkennt aber ihre Analogie mit den entsprechenden Bildungen der Tiere nicht ohne weiteres an.

L. Fraenkel kommt demnach zu dem Schlusse, dass beim erwachsenen Weibe die interstitielle Drüse nicht einmal andeutungsweise vorhanden sei. Ob man die Zellen der atretischen oder sprungreifen Follikel des gesunden Eierstocks mit oder ohne Schwangerschaft oder die sog. Luteinzellenhyperplasien als Aequivalent für die interstitielle Eierstocksdrüse ansehen soll, hält Fraenkel zum mindesten für sehr fraglich. Auch das häufigere Auftreten von vereinzelt luteinartigen Zellen im Eierstock der schwangeren Frau gibt Fraenkel zu, ist aber nicht geneigt, sie mit der interstitiellen Eierstocksdrüse der Tiere in Parallele zu setzen. Er empfindet allerdings selbst das Unbefriedigende dieser Auffassung und kann die Kluft zwischen den Verhältnissen beim Menschen und den übrigen Säugern nicht überbrücken.

In der Folge wird das Suchen nach der interstitiellen Eierstocksdrüse beim Menschen fast stets identifiziert mit der Feststellung der Follikelatresie und der damit einhergehenden Hypertrophie und Hyperplasie der Theca interna-Zellen. L. Seitz hat für letztere den Namen Theca-Luteinzellen geprägt und ihre Beziehungen zum Corpus luteum untersucht.

Die Frage der Follikelatresie an und für sich war auch schon vorher häufig untersucht worden. Die Morphologie dieses Vorgangs ebenso wie die Frage, ob es sich dabei um einen physiologischen oder pathologischen Prozess handle, spielte dabei die Hauptrolle.

Es steht nunmehr fest, dass die Follikelatresie auch an ganz normalen Ovarien regelmässig zu beobachten ist, und dass sie von der Zeit nach der Geburt bis zum Aufhören der Geschlechtstätigkeit anhält. Besondere Bedeutung erlangt der genannte

Prozess beim erwachsenen Weibe physiologischer Weise jedoch nur während der Schwangerschaft. Es hängt damit innig die Frage zusammen, ob die Ovulation während der Schwangerschaft bestehen bleibt, ob neue Follikel sich bilden und ob sie Fortschritte in ihrer Entwicklung allenfalls bis zur Reife durchmachen.

Den ersten Teil der Frage anlangend, lässt sich heute wohl mit ziemlicher Sicherheit behaupten, dass eine Ovulation während der Schwangerschaft nicht stattfindet. Dagegen spricht alles dafür, dass während der Schwangerschaft zwar die Eireife, aber nicht die Eibildung aufhört, sondern dass vielmehr eine fortwährende Neuproduktion von Eiern stattfindet, welche, wenn sie eine gewisse Grösse erreicht haben, der Atresie verfallen. Es atresieren zuerst die grösseren Follikel, selbst dann, wenn sie schon die Befruchtungsfähigkeit erlangt haben, dann werden die mittleren und kleineren Follikel von der Degeneration ergriffen. Es geht dies so weit, dass man [mit Stratz¹⁾] sagen kann: „Finden wir in einem Ovarium, von pathologischen Zuständen abgesehen, alle Follikel atretisch, so können wir annehmen, dass es sich um Schwangerschaft handelt.“ Dieses von früheren Autoren nur für die Tiere aufgestellte Gesetz hat Stratz auch für den Menschen erwiesen. Der histogenetische Vorgang dabei ist folgender: Durch Resorption des Liquor folliculi wird der intrafollikuläre Druck herabgesetzt, die Wände des Follikels sinken zusammen und stülpen sich ein. Nach Seitz geschieht dies zum Teil rein passiv, z. T. wächst das Ovarialstroma aktiv gegen das Follikellumen vor, dabei verdickt sich die Wand 1. dadurch, dass die Zellen der Theca interna in einander verschoben werden und 2. dadurch, dass die Zellen selbst sich durch Fettaufnahme etwas vergrössern. An der inneren Grenze der Theca interna findet man die sogen. Glasmembran, die fast nie an atresierenden Follikeln fehlt und in sich die Reste des Eies und der Granulosazellen schliesst. Von den Zellen der Theca interna steht durch die Arbeiten von Pflüger und His nunmehr sicher fest, dass sie aus den fixen Bindegewebszellen, aus den Stromazellen hervorgehen, so zwar, dass man gelegentlich den Uebergang der einen Zellart in die andere beobachten kann. Auch die rückläufige Verwandlung der Theca interna-Zellen in spindelförmige Stromazellen konnte Seitz bei seinen Studien über die Corpus luteum-Bildung direkt beobachten.

Ein strittiges Gebiet bilden auch beim Ovarium des Menschen die sog. Markstränge, deren Zellen morphologisch mit den epitheloiden Zellen der Theca interna die grösste Aehnlichkeit haben. Namentlich in älteren Bearbeitungen des Gegenstandes wird bei menschlichen Föten, neugeborenen und jungen Kindern des öfteren Markstranggewebe beschrieben. v. Kölliker unterscheidet 2 Arten derselben, die hohlen Markschläuche und die soliden Markstränge. Beide Bildungen werden jedoch vom Keimepithel hergeleitet und als homolog zu den verschiedensten Kanälchen des Hodens angesehen. Beim Erwachsenen verschwinden die Markstränge, wogegen die Markschläuche ziemlich häufig in Form des Rete ovarii persistieren. Die Markschläuche können schon wegen ihrer Kanälchenform nicht mit dem interstitiellen Gewebe verwechselt werden.

1) Zit. nach Seitz.

Von diesen Voraussetzungen ausgehend, müssen wir Seitz recht geben, wenn er in den Ovarien schwangerer und puerperaler Frauen (37 Fälle) zu dem Ergebnis kommt, dass während der Gravidität wohl noch ein Follikelwachstum, jedoch keine Follikelreifung mehr stattfindet. Die Follikel sollen über Erbsengrösse erreichen und dann der Atresie verfallen. Schon mit freiem Auge kann man an ihnen die gelbliche Farbe ihrer Wandung sehen. Wichtig ist die Unterscheidung in zwei Formen der Atresie. Die cystische Form und die obliterierende Form. Bei der cystischen Form, wie sie hauptsächlich bei den mittleren und grösseren Follikeln auftritt, unterbleibt die Resorption der Follikelflüssigkeit, Ei- und Granulosaepithel gehen zu Grunde und dann tritt erst die Hypertrophie und Hyperplasie der Theca interna hervor. Bei der obliterierenden Form erfolgt zuerst die Resorption des Liquor folliculi, die Wände der Höhle kollabieren und bilden dabei die verschiedenartigsten Figuren von der Sternform bis zur platt gedrückten Sichelform. Auch hier ist die Wucherung der Theca-Luteinzellen für die Schwangerschaft charakteristisch, und zwar um so intensiver je weiter die Schwangerschaft vorgeschritten ist. Seitz fand sie bereits im zweiten Monat und beobachtete ihr Wachstum bis kurz vor der Geburt. Im Wochenbett geht alsbald die Rückbildung der Theca interna vor sich, und zwar meist in Form der hyalinen Degeneration. Ein gewisser Teil der Theca-Luteinzellen bildet sich aber sicher zu gewöhnlichen Stromazellen zurück. Seitz hält es schliesslich für wahrscheinlich, dass die hauptsächlich nur während der Schwangerschaft angetroffenen Luteinzellen keine Wucherungen mit Produktion eines spezifischen Sekrets, sondern nur eine unter dem Einfluss der Schwangerschaftshyperämie entstehende Hypertrophie und Hyperplasie der Fettkörnchenzellen darstellen.

In viel ausgedehnterem Masse will Wallart das Vorkommen einer interstitiellen Drüse beim Menschen gefunden haben. Sein Material erstreckte sich auch auf jugendliche Individuen und solche nach Abschluss der Geschlechtstätigkeit. Der Entwicklungsgang der interstitiellen Drüse beim Menschen würde sich nach Wallart ungefähr folgendermassen darstellen: Beim Neugeborenen fehlt in der Regel in den Elementen der Theca interna die fettige Protoplasmaeinlagerung. Die Zellen selbst sollen jedoch sonst in allen übrigen Punkten denjenigen der Glande interstitielle bei Tieren gleichen. Die charakteristische Fetteinlagerung beginnt aber schon in den ersten Lebensmonaten des Kindes, was auch von Runge¹⁾ bestätigt wurde. Progressiv findet sich dann eine Zunahme desselben bis zur Pubertät und sogar über diese hinaus bis an das Ende des zweiten Dezenniums. Nach konsumierenden Krankheiten soll das Fett der interstitiellen Eierstocksdrüse zum grossen Teil verschwinden. Während also das interstitielle Drüsengewebe in den ersten Lebensjahren bis zur Pubertät am stärksten entwickelt und am dichtesten gelagert ist, tritt es später gegen die übrigen Teile des Ovariums zurück. Eine Ausnahme macht nur die Gravidität, während welcher die interstitielle Drüse überhaupt zur höchsten Entwicklung gelangt; in zwei Fällen wird auch eine andeutungsweise Vergrösserung der interstitiellen Drüse bei der Menstruation beschrieben.

1) Dieses Archiv. 1908.

Im Klimakterium findet man noch Reste der Drüse in Form von Strängen und Gruppen grosser fettbeladener Zellen mit charakteristischer Anordnung. In physiologischer Beziehung interessant ist das Vorkommen von gelben Pigmentkörnern im Protoplasma, die mikrochemisch Eisenreaktion geben. Der Hinweis auf die Möglichkeit, dass das Luteinpigment vom Blutfarbstoff abstammen könnte und dass ersteres auch in der Milch gefunden wird, eröffnet interessante Ausblicke auf die biologischen Fragen, die sich daran anknüpfen.

F. Cohn bestätigt auch für das menschliche Ovarium die Befunde von Seitz und Wallart und neigt der Ansicht zu, dass die Luteinzellenwucherungen unter dem Einfluss der Hyperämisierung entstanden seien.

Anna Schaeffer leugnet im Sinne ihres Lehrers L. Fraenkel das Vorkommen einer interstitiellen Eierstocksdrüse beim Menschen bis auf die Wucherungen der Theka-Luteinzellen während der Schwangerschaft. In ähnlichem Sinne äussern sich R. Meyer und R. Keller, während Benthin¹⁾ sich mehr an Wallart anschliesst.

Endlich nimmt E. Wolz²⁾ auf Grund ihrer Befunde an, dass das während der Gravidität so reich entwickelte Theka interna-Gewebe nicht auf die alleinige Wirkung der Hyperämie zurückgeführt werden könne. Da ausserdem seine Bedeutung für die Granulosa und das Ei bei der Follikelatresie nicht mehr in Betracht kommen kann, könnte es sich unmöglich um etwas anders handeln, als um eine innersekretorische Drüse. Diese interstitielle Eierstocksdrüse soll allerdings nicht konstant wie bei den Tieren vorhanden, sondern vielen zeitlichen und individuellen Schwankungen unterworfen sein.

Ueberblicken wir die vorhandene Literatur über die Art und das Vorkommen der interstitiellen Eierstocksdrüse beim Menschen, so können wir nur eine Tatsache als feststehend betrachten, es ist dies die Steigerung der Follikelatresie mit Theka-Luteinzellenwucherungen während der Gravidität und unter gewissen pathologischen Verhältnissen wie Blasenmole, Chorionepitheliom, bei welchen die Ovarialveränderungen wahrscheinlich ebenfalls auf fötale bzw. plazentare Reizstoffe zurückzuführen sind.

Um über die interstitielle Eierstocksdrüse des Fötus, des Neugeborenen und des Kindes etwas Abschliessendes zu sagen, dazu ist das vorliegende Material noch viel zu lückenhaft und vielfach pathologisch. Wenn man auch mit Wallart und Runge die typische Lagerung von interstitiellen Zellen bei Neugeborenen anerkennen will, die sonst zur Auffindung der Eierstocksdrüse so verlässliche Fettfärbung mit Sudan lässt bei diesen Altersstufen oft im Stich.

Bei älteren Kindern und Mädchen zur Zeit der Pubertät ist normales Material begreiflicherweise schwer zu bekommen, da man

1) Benthin, Follikelatresie in kindlichen Ovarien. Dieses Archiv. 1910.

2) Dieses Arch. 1912. Bd. 91.

ja kaum je in die Lage kommt, bei solchen Individuen Ovarien operativ zu entfernen und da andererseits die von Obduktionen herstammenden Ovarien in der Regel durch konsumierende Krankheiten pathologisch verändert sind.

Günstiger stellen sich schon die Umstände für die Beurteilung des Ovariums der erwachsenen Frau in der Zeit der vollen Geschlechtstätigkeit und im Klimakterium, auch ausserhalb der Gravidität. Hier sind es wieder nur ganz bestimmte Zustände, wie z. B. das Myom, bei denen man vielleicht andeutungsweise von einer Luteinzellenvermehrung sprechen könnte. Eine ganze Reihe von Fragen, wie das Verhalten der interstitiellen Drüse bei Menstruation, bei ovariellen Blutungen, bei Entzündungen, bei der Chlorose und der Osteomalazie sind entweder noch nicht oder doch nur an geringem Material untersucht worden.

Die bestehenden Lücken wollen wir auf Grund eigener Untersuchungen vorläufig an einem Material von 78 Fällen auszufüllen trachten, in dem weniger, als dies in früheren Arbeiten der Fall war, auf die Gravidität Rücksicht genommen werden soll, sondern vielmehr auf die normalen und pathologischen Verhältnisse zu anderen Epochen des weiblichen Geschlechtslebens.

Die erste Entstehung der interstitiellen Eierstocksdrüse beim Menschen reicht bis ins Fötalleben zurück. Bereits im fünften Embryonalmonat, deutlicher jedoch im 7. und 8. Lunarmonat, kann man an dem Ovarium Wachstumserscheinungen der Follikel und sogar Rückbildungsvorgänge mit den entsprechenden charakteristischen Veränderungen in der Theca interna feststellen. Es treten in letzterer zuerst vereinzelt und deshalb besonders scharf umgrenzte Fettkörnchenzellen auf, welche später, ähnlich wie wir es bei der Entwicklung des Nagerovariums gesehen haben, zuerst halbmondförmige, dann kreisförmige Ringe um die degenerierende Membrana granulosa der Follikel bilden. Individuelle Verschiedenheiten im Zeitpunkt und in der Intensität des Auftretens obiger Erscheinungen sind nicht zu verkennen. Eine Gesetzmässigkeit hierin soll später an einem noch grösseren Material zu eruieren gesucht werden.

Beim Neugeborenen finden wir noch ganz ähnliche Verhältnisse wie bei den frühgeborenen Kindern, nur sind in der

Regel die Reifeerscheinungen an den Follikeln schon viel weiter vorgeschritten.

Im Alter von 2—4 Monaten nimmt nicht nur die Grösse des kindlichen Ovariums rapid zu (es erreicht um diese Zeit oft Haselnuss- bis Kirschgrösse), sondern es entwickeln sich auch die Graaf'schen Follikel und damit die interstitielle Eierstocksdrüse in ganz ausgesprochenem Masse. Der Fettgehalt solcher Ovarien schwankt jedoch in so weiten Grenzen und scheint mehr noch als vom Lebensalter vom Ernährungszustand bzw. den durchgemachten Erkrankungen und der Todesart abhängig zu sein. Wir konnten darin die Erfahrungen früherer Autoren bestätigen und feststellen, dass auszehrende Krankheiten den Fettbestand bis aufs äusserste reduzieren können, so dass man mit Hilfe der Sudanfärbung eine interstitielle Drüse nicht mehr nachweisen kann. Hingegen sind Krankheitsprozesse, welche Hyperämie der Bauchhöhle hervorrufen, imstande, einerseits überstürzte Follikelreifung bis zur kleincystischen Degeneration zu erzeugen, welche dem Ovarium schon mit freiem Auge ein geradezu siebartig durchlöchertes Aussehen gibt, und andererseits gesteigerte Follikelatresie hervorzurufen, welche sich in einer gleichfalls mit freiem Auge schon wahrnehmbaren Zunahme der Sudanfärbung kundgibt. Die beiden letzteren Prozesse können an ein und demselben Objekt vorkommen, aber auch einzeln in Erscheinung treten. Hauptsächlich bei Darmkatarrhen und bei Diphtherie wurde dieses Vorkommnis von früheren Autoren beschrieben, wir fanden es aber auch bei allen möglichen anderen Erkrankungen (Ekzem, Tuberkulose, Osteomyelitis usw.). Wie oben erwähnt, ist es gerade bei Kindern schwierig, nicht pathologisch veränderte Ovarien zu gewinnen, so dass wir uns einstweilen mit der Annahme begnügen müssen, dass der Durchschnitt der bei den verschiedenen Erkrankungen erhobenen gemeinsamen Befunde ungefähr der Norm entspricht.

Die Bilder, welche wir von der interstitiellen Eierstocksdrüse vom 2. bis 5. Lebensmonat erhalten, stehen an Ausbildung derjenigen beim Affen kaum nach. Die Drüse setzt sich aus den verschiedensten Formen atretischer Follikel zusammen, eine Verschmelzung der letzteren untereinander findet allerdings kaum mehr statt (vgl. Fig. 12 u. 13).

In der zweiten Hälfte des 1. Lebensjahres ändert sich ausser der fortschreitenden Grössenzunahme im Ovarium im einzelnen nur wenig.

Ovarien aus dem 3., 5., 7., 9. und 14. Lebensjahre, welche ich zu beobachten Gelegenheit hatte, zeigen, dass allmählich immer breitere Massen von indifferentem Stromagewebe sich zwischen die atresierenden Follikel einschieben und so allmählich zu dem Zustand hinüberleiten, wie wir ihn beim erwachsenen Weibe finden.

Die wiederholt von manchen Autoren ausgesprochene Ansicht, dass die interstitielle Eierstocksdrüse beim Menschen ihren Höhepunkt zur Zeit der Geschlechtsreife erlange, kann ich an der Hand meines allerdings noch nicht sehr umfangreichen Materials keineswegs bestätigen. Ich muss vielmehr annehmen, dass die interstitielle Eierstocksdrüse ihre höchste Entwicklung in den allerersten Lebensjahren zeigt, vor der Pubertät schon merklich abnimmt und mit dem Eintreten der Menstruation, d. h. des ersten Corpus luteum, auf ein Minimum reduziert wird, wie wir dies auch bei den höheren Säugetieren (Huftiere, Karnivoren, Affen) gesehen haben.

Als Beweis dafür möchte ich die Beschreibung vom Ovarium eines 16jährigen Mädchens anführen, welches nicht lange nach Eintritt ihrer ersten Menstruation an Scheidenatresie operiert und rasch zugrunde gegangen ist. Im Ovarium dieses zweifelsohne im Beginn der Pubertät stehenden Mädchens ist ausser den Resten eines in Rückbildung begriffenen Corpus luteum von atretischen Follikeln oder sonstigen Aequivalenten der interstitiellen Eierstocksdrüse nur sehr wenig zu sehen. Während die Zahl der atretischen Follikel am Durchschnitt des kindlichen Ovariums oft 10—20 beträgt, sind auf dem viel grösseren Ovarialdurchschnitt des 16jährigen Mädchens kaum 2—3 mit Sudan färbbare atretische Follikel zu finden.

Nebst der Pubertät wird als weitere Epoche für die Zunahme der interstitiellen Eierstocksdrüse die Gravidität bezeichnet. Auch hier entsprachen die an den Ovarien von 2 Tubargraviditäten, einem septischen Abort und einer Gravidität im 5. Monat (plötzlicher Tod durch Erschiessen), erhobenen Befunde durchaus nicht den Erwartungen, welche nach den Beschreibungen in der Literatur anzunehmen gewesen wären. Erst Ovarien am Ende der Gravidität (Sectio caesarea mit Sterilisation) zeigen eine wirklich nennenswerte Zunahme der Theka-Luteinzellen, können sich aber auch nicht im Entferntesten mit den Befunden bei Kinder- oder Tierovarien messen.

Das eine von den beiden Ovarien in der Schwangerschaft, welches das Corpus luteum enthält, wird von dem letzteren zum grössten Teil ausgefüllt. Der Rest zeigt, ebenso wie das andere Ovarium, etwas mehr Fettkörncheneinlagerungen in das Ovarialstroma und auch eine kleinere oder grössere Anzahl von mit Sudan färbbaren atretischen Follikeln. Dieselben liegen aber so weit auseinander und fassen so breite Zonen indifferenten Stromas zwischen sich, dass man unwillkürlich an die Seitz'sche Annahme denken muss, welche der Follikelatresie in der Schwangerschaft keine wesentliche funktionelle Bedeutung zuerkennen will, sondern sie nur als sekundäre, durch den erhöhten Blutzufluss bedingte Erscheinung auffassen will¹⁾.

Eine Stütze für diese Auffassung finde ich in den Untersuchungen zahlreicher bei Operationen gewonnener Ovarien, welche von entzündeten Adnexen herkommen. Wir finden in ihnen fast genau dieselben Bilder atretischer Follikel in der gleichen Anordnung nur in geringerer Intensität, wie bei den Ovarien der Schwangeren, und möchten daher ebensowenig wie für diese eine besondere Funktion in der Schwangerschaft, so für jene einen Einfluss der atretischen Follikel etwa auf die sogen. Adnexblutungen annehmen. Aenlich verhält es sich mit der Menstruation (vgl. Anmerkung).

Die Frage der ovariellen Blutungen überhaupt anlangend, geben uns Untersuchungen an der interstitiellen Eierstocksdrüse gleichfalls keine Anhaltspunkte für eine aktive Rolle der interstitiellen Drüse bei diesen Prozessen. Die dabei häufig kleincystisch erweiterten Follikel sind vielfach von einer fettkörnchen-

1) In Nr. 12 des Zentralbl. f. Gyn. 1914, S. 430, widerspricht Schottlaender meiner Anschauung, dass die interstitielle Drüse nach der Pubertät enorm reduziert werde und führt als Gegenbeweis Befunde von Zunahme der interstitiellen Drüse während der Menstruation an. Er beruft sich dabei auch auf Seitz und Wallart. Abgesehen davon, dass Seitz und Wallart die Vermehrung nur andeutungsweise und nur an ganz wenigen Fällen beschreiben, fand Schottlaender selbst die Thekaluteinzellenvermehrung nicht nur antemenstruell, sondern auch ausserhalb dieser Zeit. Quantitativ können sich solche übrigen bei allen möglichen hyperämischen Zuständen am Genitale auffindbare Luteinzellenvermehrungen jedenfalls nicht im Entferntesten mit der Graviditätszunahme, geschweige denn mit dem Zustand vor der Pubertät vergleichen. Die Ausbildung der interstitiellen Drüse beim erwachsenen Weibe ist demnach (Gravidität ausgenommen) im Vergleich zu dem Befund vor der Pubertät wirklich eine minimale. Belege dafür an der Hand von Abbildungen sollen demnächst erbracht werden.

haltigen Theca interna umgeben, dazwischen aber findet man keine Anhäufungen von interstitieller Substanz. Das Gleiche gilt für Ovarien, welche wegen „chlorotischer Blutungen“ entfernt worden sind.

Die Ovarien myomkranker Frauen ähneln in vieler Hinsicht den eben beschriebenen bei ovarieller Blutung, nur ist bei den Myomovarien, weil es sich dabei doch meist um ältere Individuen handelt, die Follikelproduktion schon merklich herabgesetzt und daher auch die Zahl der allenfalls vorkommenden atretischen Follikel eine noch geringere. Von einer nennenswerten Zunahme der interstitiellen Eierstocksdrüse beim Myom kann infolgedessen nicht gesprochen werden.

Dass nach dem Gesagten das Ovarium der klimakterischen Frau noch weniger an interstitieller Eierstocksdrüse enthalten wird, versteht sich von selbst. Es hält oft schwer, an solchen Schnitten auch nur eine einzige mit Sudan gefärbte Stelle zu finden. Auch das Uteruscarcinom und Tumoren des Ovariums der anderen Seite beeinflussen die interstitielle Eierstocksdrüse nicht wesentlich.

Wir kommen demnach vorläufig zu dem Schlusse, dass die interstitielle Eierstocksdrüse ausser bei Blasenmole und Chorionepitheliom (Wallart, Böshagen, Fraenkel, Stöckel, Seitz, R. Meyer u. a.) keine pathologische Bedeutung besitzt.

In physiologischer Hinsicht ist ihre reiche Entwicklung während der ersten Lebensjahre des Kindes bemerkenswert. Zur Zeit der Pubertät wird sie enorm reduziert und offenbar durch das Corpus luteum verdrängt. Eine scheinbare Ausnahme von diesem Verdrängungsgesetz bildet nur die Gravidität, während welcher neben dem Corpus luteum eine Zunahme der interstitiellen Eierstocksdrüse gegenüber der Norm stattfindet.

Mit Rücksicht auf das ähnliche Verhalten bei anderen hyperämischen Zuständen am Genitale dürfte aber diese Zunahme der interstitiellen Drüse bei der Gravidität keine wesentliche funktionelle Bedeutung haben.

Alles in allem finden wir auch am Menschen das von uns aufgestellte onto- und phylogenetische Gesetz bestätigt, dass nämlich die interstitielle Eierstocksdrüse bei Säugern, die viele Junge gleichzeitig gebären, gut, bei solchen, die nur wenig gebären, rudimentär entwickelt

ist. Sie ist bei der letzteren Kategorie nur in der Jugendzeit wohl ausgebildet und steht auch hier an Entfaltung hinter der bei niederen Säugern weit zurück. Dieses phylogenetische Prinzip tritt mit Beginn der Pubertät auch ontogenetisch in Erscheinung, indem nunmehr die interstitielle Eierstocksdrüse von dem Corpus luteum der Menstruation bis auf minimale Reste verdrängt wird.

C. Klinischer Teil.

Wir haben im ersten Teil der Arbeit versucht, auf morphologischem Wege die jeweiligen Beziehungen zwischen Funktion und morphologischer Beschaffenheit des Ovariums zu ergründen und dabei besonders auf die interstitielle Eierstocksdrüse unser Augenmerk gerichtet. In dem nun folgenden zweiten Teil soll die Abhängigkeit verschiedener klinischer Erscheinungen vom Ovarium und der serologische Nachweis derselben durch die Abderhalden'sche Reaktion¹⁾ versucht werden. Wir haben in dem Abderhalden'schen Verfahren ein Hilfsmittel bekommen, welches uns gestattet, nicht nur wie bisher die innersekretorischen Leistungen der Blutdrüsen an den von ihnen verursachten Erscheinungen der Ueber- und Unterfunktion in Klinik und Tierexperiment kennen zu lernen, sondern welches es uns auf eine bisher unbekannte Art ermöglicht, auch die Dysfunktion der Blutdrüsen direkt im Serum der Kranken nachzuweisen. Die Anwendung dieses Prinzips nicht nur auf geburts-hilfliche, sondern insbesondere auch gynäkologische Fragen ist bisher nur vereinzelt [A. Mayer²⁾, Lampé³⁾, Fauser⁴⁾] geschehen, und es soll daher im folgenden ein solcher Versuch unternommen werden. Wenn auch ein abschliessendes Urteil über den Grad der Anwendbarkeit der Abderhalden'schen Reaktion auf ein derart neues Arbeitsgebiet noch nicht recht möglich ist, so war für uns doch die übereinstimmende positive oder negative Reaktion in einer grösseren Anzahl von Fällen gleicher Kategorie sehr ermutigend, und wenn schon nicht von diagnostisch-therapeutischem, so doch bereits von heuristischem Wert.

1) E. Abderhalden, Abwehrfermente des tierischen Organismus. Berlin 1913. III. Aufl.

2) Zentralbl. f. Gyn. 1913.

3) Münchener med. Wochenschr. 1913.

4) Deutsche med. Wochenschr. 1913.

1. Ovarium und Schwangerschaft.

Es bestehen seit langem Meinungsverschiedenheiten darüber, ob das Ovarium, nachdem es einmal das zur Befruchtung gelangte Ei ausgestossen hat, während der Dauer der Schwangerschaft in eine Art von Ruhezustand verfällt oder nicht. Es ist diese Frage von praktischer Wichtigkeit wegen des Fortganges der Schwangerschaft nach allenfalls notwendig werdender Entfernung der Ovarien; theoretisch wegen der sich daraus ergebenden Folgerungen für die ätiologische Aufklärung pathologischer Schwangerschaften (Blasennole, Chorioepitheliom, Schwangerschaftstoxikosen, Abortus usw.).

Relativ am einfachsten ist noch die morphologische Seite dieses Problems zu beantworten. Entgegen der früheren Auffassung von Leopold und Ravano¹⁾ u. a., welche eine Fortdauer der Ovulation während der Schwangerschaft annehmen, kann man heute nach den Untersuchungen von L. Seitz (l. c.) u. a. mit ziemlicher Bestimmtheit sagen, dass eine Reifung und Ausstossung von Eiern in der Schwangerschaft nicht stattfindet. Wir haben im ersten Abschnitt bei Besprechung der interstitiellen Eierstocksdrüse gesehen, dass bei Menschen sowohl als insbesondere bei Tieren eine Neuproduktion von Follikeln während der Schwangerschaft stattfindet. Diese entwickeln sich aber nur bis zu einem gewissen Stadium und machen dann den Follikelatresie beschriebenen Vorgang durch. Bei Tieren mit kurzer Tragzeit kommt es allerdings zur Ausbildung Graaf'scher Follikel mit Vorwölbung über die Oberfläche, was insofern verständlich ist, als bei ihnen die Befruchtung sofort nach der Geburt wieder stattfinden kann (Kaninchen). Beim Menschen aber sind reife Follikel während und am Ende der Schwangerschaft nicht zu finden. Die atresierenden Follikel ergeben mit ihrer Wucherung von Zellen der Theca interna das oben beschriebene Bild der interstitiellen Eierstocksdrüse des Menschen, soweit man beim erwachsenen Weibe überhaupt von einer solchen sprechen kann.

Die konstanteste und charakteristische Schwangerschaftsveränderung im Ovarium ist aber das Auftreten des Corpus luteum.

Nächst der lokalen hyperämisierenden und dezidualen Einwirkung des Ovariums auf den Uterus steht ersterem noch ein bedeutender Einfluss auf Wachstum und Funktion der Brustdrüse zu. Man kann, wie ich seinerzeit zeigen konnte (dieses Arch. Bd. 95), durch subkutane Injektionen von Ovarialextrakt bei virginellen Tieren nicht nur Wachstum der unentwickelten Blutdrüsen bis zur völligen Reife, sondern auch Milchabsonderung hervorrufen.

Hyperämisierung des Uterus und protektive Wirkungen auf die Milchsekretion hat das Ovarium aber mit dem wachsenden Ei (Plazenta + Fötus) gemeinsam.

Es ist mir ferner gelungen, durch Einverleibung von Ovarial- oder Plazentarextrakt nicht nur Milchsekretion, sondern auch Hyperämie am Genitale, also brunstartige Erscheinungen zu erzeugen (dieses Arch. Bd. 97). So weit die Einwirkung des Ovariums auf das Genitale selbst und seine Anhänge während der Schwangerschaft.

1) Dieses Arch. 1905.

Es gibt aber auch noch eine Anzahl von Tatsachen, welche auf eine Beziehung des Ovariums zum Gesamtorganismus während der Schwangerschaft hinweisen. Vielfach nimmt man auch hierbei Unterfunktion oder Ausfall der Funktion des Ovariums an und sucht so manche an Kastration erinnernden Veränderungen des Körpers zu erklären (Fettsucht, gesteigertes Knochenwachstum jugendlicher Individuen, Auftreten von Behaarung der Linea alba, Veränderungen des morphologischen Blutbildes, Zunahme der Lipoidsubstanzen im Blut und namentlich analoge Schwangerschaftsveränderungen der innersekretorischen Drüsen in Form von Vergrößerung oder Fetteinlagerung der Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere, Pankreas und Leber). Linnert¹⁾ konnte auch eine Schwangerschaftsveränderung der Milz zeigen, nachdem ich Milzvergrößerung nach Kastration schon vorher gesehen hatte.

In gleicher Weise zeigt auch die von mir zuerst beschriebene Schwangerschaftsveränderung der Zirbeldrüse den Parallelismus zwischen Kastration und dem supponierten Ausfall der Ovarialtätigkeit in der Schwangerschaft.

Es ist demnach nicht zu verwundern, wenn man versucht hat, auch manche krankhaften Störungen im Verlaufe der Schwangerschaft mit dem Ovarium in Verbindung zu bringen.

Obenan steht die Annahme ovarieller Störungen bei der Blasenmole und bei Chorionepitheliom, indem ja bei den genannten Zuständen Luteinzellenwucherungen und Bildung von Corpus luteum-Cysten fast zur Regel gehören. Ob aber nicht die Störung im Keim das Primäre und die Ovarialveränderung das Sekundäre darstellt, ist noch nicht erwiesen.

Ob bei diesen Veränderungen die in neuester Zeit von Bouin und Ancel und L. Fraenkel²⁾ beschriebene Glande myométrale endocrine (bisher nur beim Kaninchen beschrieben) mit hinein spielt, und ob man mit Fellner demzufolge auch eine innere Sekretion des Uterus anzunehmen hat, ist noch zweifelhaft. In letzter Linie kann natürlich immer die befruchtete Eizelle für alle genannten Veränderungen verantwortlich gemacht werden.

Vom klinischen Standpunkt war für uns das Wichtigste, eine etwaige Mitbeteiligung der Ovarialfunktion bei dem Zustandekommen der Hyperemesis und Eklampsie zu eruieren. Vereinzelte organo-therapeutische Erfolge dabei nach Darreichung von Ovarial- oder Corpus luteum-Substanz könnten eine solche Auffassung möglich erscheinen lassen. Ich habe es deshalb versucht, mit Hilfe der Abderhalden'schen Methoden dieser Frage näher zu treten und zunächst das Serum von normalen und pathologischen Schwangeren nicht nur wie bisher auf Plazenta, sondern auch auf Ovarium und Corpus luteum einwirken lassen, wie folgt:

1) Versamml. Deutscher Naturf. u. Aerzte. Wien. Sept. 1913.

2) Dieses Arch. 1913.

Tabelle 1.

Fall Nr.	Diagnose	Ovarium	Corpus luteum menstr.	Corpus luteum grav.	Plazenta	Hoden	Milz	Uterus	Anmerkung
1	Normale Gravid.	—	—	—	+	—	—	—	—
2	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
3	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
4	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
5	do.	—	—	Spur +	Spur +	—	—	—	Oedem der Beine.
6	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
7	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
8	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
9	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
10	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
11	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
12	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
13	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
14	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
15	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
16	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
17	Eklampsie	—	—	—	schwach +	—	+	—	—
18	do.	Spur +	—	—	+	schwach +	—	—	—
19	do.	+	—	—	—	+	Spur +	—	—
20	do.	—	—	Spur +	Spur +	+	+	—	Schwere Eklampsie.
21	Schwangerschaftsniere	—	—	—	schwach +	+	—	Spur +	—
22	do.	—	Spur +	Spur +	schwach +	—	—	—	Viel Eiweiss im Harn.
23	do.	—	—	—	+	—	—	—	—
24	Schwangerschaftsniere u. vorzeitige Plazentalös.	Spur +	—	Spur +	schwach +	—	—	—	—
25	Hyperemesis	Spur +	—	+	+	—	—	Spur +	—
26	do.	—	—	+	Spur +	schwach +	—	—	—

Es ergibt sich daraus, dass in der normalen Schwangerschaft ein Abbau von Ovarium oder Corpus luteum nicht zu konstatieren ist. Ein solches Ergebnis wäre auch nicht von vornherein zu erwarten, da ja höchstens eine Unterfunktion, aber keinesfalls eine Ueberfunktion oder Dysfunktion des Ovariums dabei in Frage kommen kann.

Merkwürdig ist dagegen der Abbau von Ovarium bezw. Corpus luteum in vereinzelt Fällen von Schwangerschaftstoxikosen. Trotzdem möchte ich daraus noch nicht den Schluss auf eine primäre Schädigung des Ovariums ziehen, sondern

nach wie vor Störungen im Stoffaustausche zwischen Mutter und Frucht ins Auge fassen. Das Ovarium dürfte vielleicht sekundär durch innersekretorische Wechselwirkung geschädigt sein und so zum Abbau gelangen.

Hodensubstanz konnte vom Serum normaler Schwangerer nicht abgebaut werden, was im Hinblick auf die Versuche von Waldstein und Ekler¹⁾ von Wichtigkeit erscheint.

2. Ovarium und Menstruation.

Wenn auch in neuester Zeit wieder die Ansicht auftaucht, dass die Menstruation in der Periodizität der Lebensvorgänge des weiblichen Organismus begründet sei und das Ovarium dabei nur eine mehr protektive Rolle spiele [Halban²⁾], so steht doch so viel fest, dass es ohne Ovarium keine Menstruation gibt. Ausbleiben der Menses nach Kastration, Erhaltenbleiben der Menses nach gelungener Transplantation der Ovarien, endlich in neuester Zeit willkürliche Hervorrufung menstrueller Blutungen bei Menschen und Tieren durch Zufuhr von Ovarialextrakt sind Beweise dafür. Eine scheinbar sehr alte und einfach vorstellbare Erkenntnis. Fragen wir uns aber nach dem morphologischen Substrat für die Menstruation im Ovarium, so beginnen schon die Schwierigkeiten. Wir kennen seit den Untersuchungen von Hitschmann und Adler genau die zyklischen Veränderungen der Uterusschleimhaut in der Zeit vor, während und nach der Menstruation und ebenso die analogen Veränderungen im brünstigen Uterus der Tiere [K. Keller³⁾ u. a.].

Finden Menstruation und Ovulation gleichzeitig statt, sind sie überhaupt von einander abhängig, und welcher von beiden Vorgängen ist dann Ursache, welcher Wirkung. Den Kernpunkt dieser Streitfrage bildet auch hier wieder das Corpus luteum.

Als auffallendes, wohl umgrenztes Gebilde mit der Struktur einer interstitiellen Drüse wurde ihm insbesondere von L. Fraenkel die Fähigkeit zugeschrieben, die zyklische Hyperämie und menstruelle Umwandlung der Uterusschleimhaut herbeizuführen, während eine andere Richtung (Prenant, Sandes, Tandler, L. Loeb u. a.) der Ansicht ist, dass

1) Versamml. Deutscher Naturf. u. Aerzte. Wien. Sept. 1913.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1912.

3) K. Keller, Ueber den Bau des Endometriums beim Hunde. Anat. Hefte. 1909. Nr. 118.

das Corpus luteum, so lange es bestände, das Eintreten der nächsten Menstruation verhindere. Als interessantes Beweisstück dafür werden die Fälle von Corpus luteum persistens bei amenorrhöischen Kühen angeführt, bei welchen die ausgebliebene Brunst nach Zerdrücken des abnorm lang persistierenden (cystischen?) Corpus luteum eintritt [Tandler¹⁾, Biedl²⁾].

Bei der tierischen Brunst, bei der es zu blutigen Absonderungen oft gar nicht kommt (die zyklische Schleimhautwandlung ist dabei das Wichtigste), soll überhaupt in vielen Fällen kein Corpus luteum entstehen. Nach Bouin und Ancel ist dieses Verhalten bei Kaninchen, Meerschweinchen und Katze der Fall. Es existiert angeblich bei diesen Tieren kein periodisches Corpus luteum der Brunst, und der Follikelsprung soll nur bei stattgehabter, wenn auch unfruchtbarer Kohabitation erfolgen. Ansonsten findet man bei diesen Tieren die reichlich zugrunde gegangenen, nicht geplatzten, atretischen Follikel zu grossen flächenhaften Gebilden verschmolzen, welche in ihrer Gesamtheit die bei diesen Tierspezies eben besonders mächtig entwickelte interstitielle Eierstockdrüse bilden (vgl. Figur 2—5).

Auf Grund meiner Experimente musste ich mich zunächst auch der Meinung derjenigen anschliessen, die dem Ovarium als solchem, nicht dem Corpus luteum die menstruationsauslösende Wirkung zuschreiben. Denn ich habe mit Ovarialsubstanz stets, mit Corpus luteum niemals Hyperämie und Hämorrhagie am weiblichen Genitale hervorrufen können. Es sprechen in diesem Sinne auch die Versuche von Landsberg und Okintschitz³⁾, welche Blutungen mit Corpus luteum-Extrakt zum Stillstand bringen konnten. Wenn Schickele⁴⁾ zu anderen Resultaten gelangt ist, so liegt das vielleicht darin, dass er nicht wässrige Extrakte, sondern Presssäfte oder heisse alkoholische Extrakte verwendet hat, eine Gewinnungsart, die den natürlichen Verhältnissen sicher weniger entspricht, als die wässrigen Extraktionsmethoden.

Eine Umwälzung unserer bisherigen Anschauungen über den Zusammenhang zwischen Ovulation und Menstruation und über die Rolle des Corpus luteum dabei ist durch die Arbeiten von R. Meyer⁵⁾, C. Ruge⁵⁾ und R. Schroeder⁵⁾ angebahnt worden. Durch ausserordentlich zahlreiche und sorgfältige morphologische Untersuchungen konnten die genannten Autoren einen weitgehenden Parallelismus zwischen

1) J. Tandler, Ueber den Einfluss der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äussere Erscheinung des Menschen. Wiener klin. Wochenschr. 1910.

2) Biedl, Innere Sekretion. Wien 1913. II. Aufl.

3) Dieses Archiv. Bd. 102. H. 2.

4) Dieses Archiv. 1912.

5) Dieses Archiv. 1913.

dem jeweiligen Stadium des Corpus luteum und den verschiedenen Etappen der zyklischen menstruellen Schleimhautwandlung im Sinne von L. Fraenkel nachweisen. Sie fanden, dass das früheste Stadium des Corpus luteum und damit die Ovulation dem Schleimhautintervall entspricht, dass also die Ovulation 14—15 Tage vor der zu erwartenden Menstruation stattfinden muss. Das binnen den nächsten 2 Wochen sich rasch zu voller Blüte entwickelnde Corpus luteum soll dann die menstruellen Schleimhautveränderungen und schliesslich die menstruelle Blutung selbst hervorrufen.

Damit wäre die Fraenkel'sche Theorie, die von ihm selbst experimentell zu stützen versucht worden ist, auch auf rein morphologischem Wege bewiesen. Es bleibt noch der Widerspruch zwischen den Versuchen mit Injektion von Ovarialextrakt und dem Beispiel vom Wiedereintritt der Menses nach Zerstörung des Corpus luteum persistens bei der Kuh. Man wird annehmen müssen, dass im letzteren Falle ein neuer Follikel sich zum Corpus luteum heranbildet, was ja nach den Angaben von Sobotta, R. Meyer u. a. bereits binnen 4 Tagen geschehen sein kann. Die Injektionsversuche mit Ovarium- bzw. Corpus luteum-Extrakt bedürfen wohl einer nochmaligen Revision, wobei die Methodik auf den jetzigen Stand der Frage besonders Rücksicht nehmen muss.

Für die Brunst der Tiere (z. B. Hund, Katze) kann das Corpus luteum jedenfalls nicht die Bedeutung als treibender Faktor für die menstruellen Veränderungen haben, da letztere schon vorhanden sind, bevor noch der erste sprungreife Follikel platzt (vgl. Fig. 7 und Text dazu).

Das tryptische Ferment der Uterusmukosa nimmt, wie ich gemeinsam mit O. Frankl¹⁾ nachweisen konnte, vor der Menstruation an Quantität zu und dürfte vielleicht auch zu den gerinnungshemmenden Funktionen in Beziehung stehen.

Endlich bilden auch Veränderungen im Blutbild, Blutdruck, Stoffwechsel, Psyche und sonstigen Funktionen der Frau während der Menstruation Gegenstand lebhafter Erörterungen. Wiewohl ein solcher Einfluss auf die gesamten vitalen Funktionen der Frau unverkennbar ist, wird ein messbarer Einfluss auf die genannten Funktionsäusserungen nicht allseits zugegeben und damit auch die periodische Wellenbewegung in den Lebensvorgängen des Organismus in den verschiedenen Phasen des Menstruationsintervalls in Zweifel gezogen. Für uns war die Frage von besonderem Interesse, ob man die während der Menstruationszeit möglicherweise im Blute kreisenden Ovarialsubstanzen serologisch nachweisen kann oder nicht. Ich habe zu diesem Zwecke das Serum einer Anzahl von menstruirenden Frauen mit der Abderhalden'schen Dialysiermethode geprüft und dasselbe vor allem auf Ovarien- und Corpus luteum-Substanz einwirken lassen.

1) Gynäkol. Rundschau. 1911.

Tabelle 2.

Fall Nr.	Diagnose	Ovarium	Corpus luteum menstr.	Corpus luteum gravid.	Plazenta	Hoden	Milz	Uterus
1	Retroflexio	—	—	—	—	—	—	—
2	Prolaps	—	—	—	—	—	—	—
3	do.	—	Spur +	—	—	—	—	—
4	Hernie	—	—	—	—	—	—	—
5	Retroflexio	—	—	—	—	—	—	—
6	Chron. Parametritis	Spur +	Spur +	—	—	—	—	—

Das Ergebnis der Versuche war, wie aus den Protokollen hervorgeht, ein negatives, und wir gewinnen daraus keinen Anhaltspunkt für oder gegen die Corpus luteum-Theorie der Menstruation. Wir finden eben auch hier, dass unter physiologischen Verhältnissen (die Schwangerschaft ausgenommen) Abwehrfermente nicht nachweisbar sind, werden aber im folgenden Kapitel sehen, dass bei atypischen menstruellen und intermenstruellen Blutungen Abbau von Ovarialsubstanz stattfindet.

3. Die ovariellen Blutungen.

Es ist eine der Errungenschaften der letzten Jahre, erkannt zu haben, dass der nichtgravide Uterus in Wachstum und Funktion so vollkommen unter der Herrschaft des Ovariums steht, dass alle typischen und atypischen Uterusblutungen, insofern sie nicht neoplastischer Natur sind, oder mit der Gravidität zusammenhängen, vom Ovarium ausgehen. Die sog. metritischen und endometritischen Blutungen, die klimakterischen und Pubertätsblutungen, die Blutungen bei Adnextumoren und anderen entzündlichen Prozessen an den Genitalien sucht man jetzt sämtlich auf das Ovarium zurückzuführen.

Wir finden solche pathologischen Blutungen ovarieller Natur in allen Phasen des weiblichen Geschlechtslebens in Form von profuser Menstruation mit regelmässigen oder unregelmässigen Intervallen und in Form von atypischen intermenstruellen Blutungen.

Sie setzen als sog. Pubertätsblutungen oft schon im ersten Lebensdezennium ein, häufig, aber durchaus nicht immer verbunden mit Chlorose, zu welcher, wie wir im folgenden Kapitel zeigen

möchten, noch ein zweites ätiologisches Moment hinzukommen muss.

Wir wollen hier auf die relativ seltenen menstruationsähnlichen Blutabgänge bei Säuglingen und bei Kindern in den ersten Lebensjahren sowie auf die Menstruatio praecox nicht näher eingehen, letztere ist ja bekanntlich mit vorzeitiger Körperentwicklung überhaupt und Störungen auch anderer innersekretorischer Drüsen (Zirbeldrüse, Nebenniere) verbunden.

Im mittleren Lebensalter finden wir solche ovarielle Blutungen nach überstandener Chlorose, aber auch bei sonst gesunden Frauen, die viele Geburten hintereinander durchgemacht haben.

Endlich im 5. Lebensdezennium als sog. klimakterische Blutungen bei verdicktem (metritischem) Uterus.

Den Begriff der Endometritis haemorrhagica hat man so ziemlich aufgegeben und nimmt für diese Fälle auch das Ovarium als Ursache der Blutungen an, desgleichen für die Blutungen bei Entzündung der Adnexe, die sog. Adnexblutungen.

Es kann kein Zufall sein, dass es gerade zur Zeit des Erwachens und des Erlöschens der Ovarialtätigkeit (Pubertät und Klimakterium) so häufig zu verstärkten Blutungen kommt. Wir finden ja zu diesen Zeiten häufig auch andere vegetative Störungen, Struma, Talgdrüsenerkrankungen, Neoplasmen, Neurosen, Psychosen usw., so dass das Auftreten einer vorübergehenden Funktionsstörung des Ovariums (Dysfunktion) keine alleinstehende pathologische Erscheinung darstellt.

Nichts war naheliegender als in all diesen Fällen von ovarieller Blutung nach einem gemeinschaftlichen anatomischen Merkmal an den Ovarien zu suchen. Tatsächlich ist auch ungemein häufig kleincystische oder cystische Degeneration der Ovarien überhaupt dabei gefunden worden. Veit und Kaji haben solche Fälle eingehender beschrieben. Ihre Befunde wurden später von A. Pölzl¹⁾, Theilhaber²⁾, G. Klein³⁾, Schickele⁴⁾, Keller⁴⁾ u. a. bestätigt, z. T. aber etwas anders gedeutet.

An der Hand von Operationsbefunden konnte ich mich ebenfalls vom Zutreffen dieses anatomischen Verhaltens oft überzeugen und fand häufig sogar eines oder beide Ovarien ganz in kirschgrosse bis pflaumen-grosse Cysten umgewandelt.

- 1) Wiener klin. Wochenschr. 1910.
- 2) Zit. nach Hitschmann und Adler.
- 3) Münchener med. Wochenschr. 1911.
- 4) Dieses Archiv. 1913.

Folgender interessanter Befund, den ich vor ganz kurzer Zeit erheben konnte, verdient besondere Erwähnung: Das Ovarium einer an sehr starken Blutungen leidenden Frau enthielt vier haselnusskerngrosse Corpus luteum-Cysten von ziemlich gleichem Entwicklungsstadium, welche in ihrer Mitte einen mit Flüssigkeit erfüllten Hohlraum und 1—2 mm dicke aus Luteinzellen bestehende Wand besitzen.

Ob man sie als cystisch atresierende Follikel auffassen will oder als Corpora lutea menstruationis, es deutet jedenfalls beides auf überstürzte Follikelreifung hin und schliesst sich ergänzend den Befunden von Veit und Kaji¹⁾ von der kleincystischen Degeneration der Ovarien bei ovariellen Blutungen an.

Dass auch Fälle von kleincystischer Degeneration der Ovarien ohne Blutungen gefunden werden und Blutungen ohne kleincystische Degeneration der Ovarien, darf nicht gegen die ätiologische Bedeutung dieser Befunde verwendet werden.

Für jugendliche Individuen insbesondere möchte ich nach meiner Erfahrung das Vorkommen der kleincystischen Degeneration bei ovariellen Blutungen als Regel aufstellen.

Bei ovariellen Blutungen im Klimakterium allerdings findet man des öfteren auch Sklerose des Ovariums mit auffallender Follikelarmut, hyaline Gefässdegeneration und reichliche Corpora albicantia ohne jede Cystenbildung.

Bei allen Formen dieser ovariellen Blutungen muss es uns aber auffallen, wie selten man dabei Corpora lutea im Ovarium findet. Unser oben beschriebener Fall mit den vier Corpus luteum-Cysten gehört sicher zu den Ausnahmen.

Es scheint dies wieder bis zu einem gewissen Grade gegen die hyperämisierende und Menstruation auslösende Funktion des Corpus luteum zu sprechen.

Sehr gut decken sich damit auch die therapeutischen Erfolge Landsberg's an der Veit'schen Klinik, der in mehreren Fällen von ovariellen Blutungen, insbesondere bei Pubertätsblutungen imstande war, durch subkutane Injektionen eines nach seinen eigenen Angaben hergestellten Extraktes des Corpus luteum graviditatis (Hoffmann-La Roche u. Co.) die Blutungen zum Stillstand zu bringen.

Wir kommen also dazu, bei ovarieller Blutung entweder eine Hyperfunktion oder eine Dysfunktion des Ovariums anzunehmen. Den Beweis für diese zum Teil noch immer als hypothetisch an-

1) Monatsschr. f. Geburtsh. Bd. 19.

gesehene Behauptung habe ich auch hier durch den Nachweis Ovarialsubstanz abbauender Fermente mit der Abderhalden'schen Methode zu führen unternommen. Die Versuchsanordnung war folgende:

Das zu untersuchende Serum wurde nach Massgabe des vorhandenen Materials mit Ovarialsubstanz, Corpus luteum, koaguliertem Follikelinhalt, gelegentlich auch mit Plazenta, Schilddrüse und Milz zu Kontrollzwecken zusammengebracht.

Tabelle 3.

Fall Nr.	Name und Alter	Diagnose	Ovarium	Follikelinhalt	Corpus luteum menstr.	Plazenta	Schilddrüse	Milz
1	F. H., 23 J.	Ovarielle Blutung	+	—	—	—	—	—
2	G. H., 23 J.	do.	+	—	Spur +	—	—	—
3	A. H., 21 J.	do.	—	—	—	—	—	—
4	O. L., 20 J.	do.	+	Spur +	—	—	—	—
5	A. W., 20 J.	do.	Spur +	—	—	—	Spur +	—
6	E. N., 18 J.	do.	schwach +	—	—	—	—	—
7	M. M., 33 J.	Dysmenorrh. Nervosität	Spur +	—	—	—	+	—
8	M. F., 24 J.	Profuse Menses	+	—	Spur +	—	—	—
9	F. H., 39 J.	Ovarielle Blutung	—	+	—	—	—	—
10	H. H., 28 J.	do.	Spur +	—	—	—	schwach +	—
11	E. R., 32 J.	do.	—	—	—	Spur +	—	+
12	A. B., 23 J.	do.	+	—	—	—	—	—
13	E. O., 44 J.	Klimakter. Blutung	+	+	—	—	—	—
14	A. L., 46 J.	do.	schwach +	—	—	—	+	—
15	B. K., 48 J.	do.	+	—	—	Spur +	—	—
16	W. W., 52 J.	do.	—	—	—	—	—	—
17	H. B., 41 J.	do.	+	—	—	—	+	—
18	W. F., 48 J.	u. Struma Klimakter. Blutung	+	Spur +	—	—	Spur +	—
19	A. M., 39 J.	u. Psychose Oophoritis u. Blutung	—	—	—	—	—	—
20	M. B., 43 J.	do.	+	—	—	Spur +	—	—
21	F. W., 24 J.	do.	—	—	—	—	—	—
22	A. B., 43 J.	do.	+	—	—	—	—	—
23	R. T., 26 J.	do.	+	—	—	—	—	—

Das Ergebnis zeigt, dass in der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle Ovarialsubstanz abgebaut wird. Corpus luteum wurde nur vereinzelt abgebaut. Auch die Versuche mit Follikelinhalt ergaben nichts Charakteristisches.

Welchen Gewebsbestandteil des Ovariums also dieser auf Dys-

funktion beruhende Abbau betrifft, lässt sich nach obigen Versuchen noch nicht mit Sicherheit nachweisen. Wir müssen uns vorläufig damit begnügen, die Dysfunktion des Ovariums überhaupt auf Grund der Abderhalden'schen Reaktion zu konstatieren, worauf ich auch schon in einer früheren Arbeit (Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 27) kurz hinweisen konnte.

Inzwischen sind solche Versuche auch von A. Mayer-Tübingen¹⁾ ausgeführt und damit meine Ergebnisse bestätigt worden. Es wird vielleicht möglich sein, auf diese Weise ovarielle Blutungen von Blutungen bei Uteruscarcinomen oder Gravidität (Abortus) zu unterscheiden. Eine gewisse Schwierigkeit besteht allerdings in der Beschaffenheit von möglichst normaler Ovarialsubstanz, da pathologisch veränderte Ovarien leicht zu Fehlreaktionen Anlass geben können. Wenn es möglich wäre, Ovarialpeptone herzustellen und die optische Methode für die Diagnostik dieser Erkrankungen heranzuziehen, würden solche Untersuchungen sicher von noch besserem Erfolge begleitet sein.

Wie aus dem I. Teile der Arbeit hervorgeht, scheint die interstitielle Eierstocksdrüse am Zustandekommen der ovariellen Blutungen nicht wesentlich beteiligt zu sein. Dass auch die Follikelflüssigkeit als solche oder der Inhalt von grösseren Ovarialcysten nicht die ovariellen Blutungen auslösen dürfte, möchte ich daraus schliessen, dass wiederholte Injektionen solcher Flüssigkeiten selbst in grossen Quantitäten nicht imstande waren, bei Meerschweinchen Hyperämie und Hämorrhagie des Uterus zu erzeugen. Am wahrscheinlichsten bleibt noch die Annahme, dass die Follikelepithelien selbst es sind, welche zu den normalen und pathologischen Blutungen Anlass geben.

4. Die Chlorose.

Die Erforschung des den Internisten und Gynäkologen in gleicher Weise interessierenden Krankheitsbildes der Chlorose befindet sich gegenwärtig in einem gewissen Stagnationszustande. Insbesondere der Gynäkologe beschränkt sich meist darauf, die menstruellen Beschwerden (Amenorrhoe, Dysmenorrhoe) durch Medikation von Eisen, Arsen oder Ovarialpräparaten zu bekämpfen. Die interessante Frage nach der Aetiologie der Chlorose hat trotz der Einführung des Begriffes von der inneren Sekretion wenig Fortschritte gemacht.

Die zwei Kardinalsymptome Blutarmut und Menstruationsstörungen wurden bereits in die verschiedensten kausalen Zu-

1) Zentralbl. f. Gynäkol. 1913.

sammenhänge gebracht, ohne dass man sich für den einen oder den anderen entschied oder gar strikte Beweise erbringen konnte.

Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, Blutarmut und menstruelle Störungen als koordinierte Folge von anderen gemeinsamen Ursachen anzusehen. Nach v. Noorden¹⁾ hat man sich dabei eine funktionelle Schwäche der blutbildenden Organe ausgelöst durch pathologische Stoffwechselfvorgänge in den weiblichen Genitalien speziell in den Ovarien während der Entwicklungsperiode vorzustellen. v. Noorden glaubt, dass vielleicht der Reifungsprozess der Eier sowohl die Störungen in der Blutneubildung als auch die menstruellen Anomalien herbeiführen kann. Dabei brauchen die beide Symptome veranlassenden Vorgänge durchaus nicht identisch zu sein.

Auffallend ist nun, wie wenig eingehende pathologisch-anatomische Befunde darüber vorliegen. Sie stammen meist aus der Zeit von Rokitansky und Virchow und berichten über mangelhafte Entwicklung des Genitales überhaupt, Infantilismus des Uterus und über Kleinheit und Follikelarmut der Ovarien. Erklärlich ist die Seltenheit dieser Berichte dadurch, dass die Chlorose als solche wohl nie zum Tode führt und Obduktionen einschlägiger Fälle daher selten vorkommen.

Die Autopsie in viva bei der Operation wird wohl nur aus Anlass von starken, durch keine anderen Mittel zu stillenden chlorotischen Blutungen vorgenommen und wird in der allerletzten Zeit durch die Röntgentherapie immer mehr eingeschränkt. In den wenigen Fällen, die ich selbst gesehen habe, kam ich zu der Ueberzeugung, dass die oben beschriebenen Befunde Rokitansky's und Virchow's von der Kleinheit und Follikelarmut der Ovarien bei der Chlorose wohl für amenorrhöische Kranke gelten mögen: für Chlorotische mit starken Blutungen stimmen sie sicher nicht. Wir finden hier, wie auch bei allen anderen ovariellen Blutungen eher Vergrößerung der Ovarien mit überstürzter Follikelreifung, kleincystischer Degeneration und Cystenbildung bis zu Kirschgrösse und darüber.

Wenn man aber daran festhält, dass Menstruationsstörungen und Blutarmut nicht durch denselben Vorgang im Ovarium veranlasst werden müssen, so könnte man für die Anämie den ausschliesslich innersekretorischen Anteil der Ovarien, nämlich die interstitiellen Zellen verantwortlich machen. Untersuchungen darüber liegen bis jetzt nicht vor.

1) v. Noorden und v. Jagic, Nothnagel's Suppl. 1912.

In zwei solchen von mir beobachteten Fällen mit kleincystischer Degeneration konnte ich keinerlei Zunahme oder sonstige Veränderung der interstitiellen Drüse nachweisen.

Wie wir im Folgenden sehen werden, hat die serologische Prüfung auf Funktionsstörungen der Ovarien bei Chlorose mit der Abderhalden'schen Methode etwas näher zum Ziele geführt. Anatomische Untersuchungen an einem grösseren Material wären jedenfalls von hohem Interesse.

Wenn es richtig ist, dass die Ovarien bei Chlorose sich im Zustande der Dysfunktion befinden, dann müssen sich nach der Abderhalden'schen Theorie im Serum der Chlorotischen Fermente einstellen, welche Ovarialsubstanz abzubauen imstande sind. Ich habe deshalb eine grössere Anzahl von Chlorotischen daraufhin untersucht und ihr Serum mit Ovarialsubstanz zusammen der Dialyse unterworfen.

Tabelle 4.

(Chlorose und Amenorrhoe aus anderen Ursachen.)

Fall Nr.	Name und Alter	Diagnose	Ovarium	Milz	Schild-drüse	Pla-zenta
1	M. A., 19 J.	Chlorotische Blutung	+	+	—	—
2	J. W., 21 J.	Chlorose, Dysmenorrhoe	+	+	—	—
3	A. D., 21 J.	Chlorose, Blutung	+	Spur +	—	—
4	M. H., 13 J.	do.	+	+	—	—
5	M. M., 13 J.	do.	+	+	—	—
6	L. M., 16 J.	do.	Spur +	+	—	Spur +
7	E. R., 18 J.	Chlorose, profuse Menses	—	+	—	—
8	E. E., 16 J.	Chlorose, Dysmenorrhoe	—	Spur +	Spur +	—
9	H. D., 17 J.	do.	+	—	—	—
10	N. N., ca. 20 J. med. Klinik	do.	—	stark +	Spur +	—
11	N. N., 18 J. med. Klinik	do.	Spur +	Spur +	—	—
12	M. G., 19 J.	Amenorrhoe, Chlorose	—	+	Spur +	—
13	G. B., 18 J.	do.	—	Spur +	—	—
14	J. K., 19 J.	Amenorrhoe, keine Chlorose	—	—	—	—
15	F. B., 17 J.	Atresia hymenalis	—	—	—	—
16	J. G., 23 J.	Sterilität	—	—	—	—
17	B. H., 19 J.	Amenorrhoe, zerebr. Störung	—	—	—	—
18	M. M., 29 J.	Amenorrhoe, Adipositas	—	—	Spur +	—
19	E. L., 16 J.	Chlorose, Amenorrhoe, Hypoplasie	—	+	—	—
20	L. R., 18 J.	Chlorose, Amenorrhoe	Spur +	+	—	—
21	J. S., 16 J.	do.	—	Spur +	—	Spur +
22	C. W., 18 J.	do.	+	+	—	—
23	K. F., 21 J.	Chlorose, Amenorrhoe, Hypoplasie	—	schwach +	—	—

Die Versuche führten also zu dem höchst interessanten Ergebnis, dass die bisher vermutungsweise aufgestellte Behauptung, das

Ovarium wäre als ätiologischer Faktor an der Entstehung der Chlorose beteiligt, durch den Ausfall der Abderhalden'schen Reaktion bestätigt wird, besonders bei mit Blutung einhergehenden Fällen.

Nach dem Prinzip von der Wechselbeziehung der innersekretorischen Drüsen untereinander war aber anzunehmen, dass die pathologisch veränderte Funktion der Ovarien noch ihre Rückwirkung auf andere endokrine Drüsen äussern werde, und man musste zunächst mit Rücksicht auf die Anämie an eine Beteiligung der blutbildenden Organe denken. Die zweifellosen therapeutischen Erfolge mit der Eisenmedikation liessen mich zunächst an einen Zusammenhang mit dem vorzüglichsten Eisendepot des menschlichen Körpers, mit der Milz denken.

Dieser meiner Vorstellung kam auch die Tatsache zu Hilfe, dass von vielen Autoren bei Chlorose klinisch eine Vergrösserung der Milz festgestellt worden war, was auf eine Beteiligung derselben an dem Krankheitsprozess unzweifelhaft schliessen lässt.

Nun ist gerade über den Zusammenhang zwischen Milz und Genitale so gut wie nichts bekannt.

Linnert hat kürzlich (39. Vers. Deutscher Naturf. u. Aerzte in Wien) das konstante Vorkommen von Milzhyperplasie in der Schwangerschaft demonstriert und gefunden, dass sich auch histologisch Vergrösserung der Malpighi'schen Körperchen während der Schwangerschaft nachweisen lässt.

Ich selbst habe wiederholt nach Kastration sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren gleichen Wurfes (Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten) Milzvergrösserung bei operierten Tieren gegenüber den nicht operierten Kontrolltieren gesehen.

Von besonderem Interesse sind aber 2 Befunde, die ich nach Milzextirpation im jugendlichen Alter (6—8 Wochen) bei 2 Hundepaaren beobachten konnte. Von je 2 Weibchen wurde je einem Tier die Milz extirpiert; alle 4 Hunde wurden dann in gleicher Weise vom Männchen isoliert aufgezogen und kurz vor der Zeit, in der sich die Geschlechtsreife einzustellen pflegt (im Alter von 8 Monaten), getötet. Es zeigte sich in beiden Fällen, dass das Genitale des splenektomierten Hundes schon weiter in der Entwicklung vorgeschritten war als dasjenige des normalen Hundes. In dem einen Falle war der Uterus des splenektomierten Hundes sogar schon im Brunststadium und das Ovarium enthielt jederseits mehrere frische Corpora lutea. Es erinnerte dieser Zustand unwillkürlich an die geschlechtliche Frühreife mancher chlorotischer Mädchen mit profuser Menstruation.

Der auf den ersten Blick etwas befremdende Befund, dass der Ausfall einer innersekretorischen Drüse nicht hemmend, sondern sogar fördernd auf die Entwicklung des Genitales wirkt, steht jedoch in der Lehre von der inneren Sekretion nicht vereinzelt da.

Noël und Paton¹⁾ konnten ebenso wie Klose, Lampé und Vogt²⁾ zeigen, dass die Thymusexstirpation zur Hypertrophie der Hoden führt.

Aber auch die Zirbeldrüsenexstirpation ruft nach den interessanten Versuchen von Foà³⁾ Hypertrophie der Hoden und der sekundären Geschlechtscharaktere hervor.

Dass die Zirbeldrüse und die Thymus so wenig experimentell erforscht worden sind, erklärt sich aus der schwierigen Technik, die bei ihrer Exstirpation angewandt werden muss. Für die Milz treffen diese Schwierigkeiten aber nicht zu, und um so mehr muss man sich darüber wundern, wie wenig bekannte physiologische Tatsachen über dieses Organ vorliegen.

Thymus und Milz sollen im jugendlichen Organismus vielfach für einander vikartierend eintreten. So wird Milzvergrösserung nach Thymusexstirpation beschrieben. Das umgekehrte Verhalten wurde noch nicht studiert. Es sind diese Verhältnisse für uns von Wichtigkeit, weil ein der Chlorose in vieler Hinsicht nahestehendes Krankheitsbild, nämlich der Basedow, hiermit eng zusammenhängt.

Auch bei der Basedow'schen Krankheit sind menstruelle Störungen an der Tagesordnung, und die Mitbeteiligung der Ovarien ist durch die Versuche von Abderhalden, Lampé, A. Mayer und ihren Mitarbeitern festgestellt worden, indem das Serum basedowkranker Frauen Ovarials substanz abbaute. Ausserdem konnte Lampé aber auch die Beobachtung machen, dass neben Ovarien und Schilddrüse auch Thymussubstanz bei Basedow häufig abgebaut wurde.

Dadurch ist die Analogie mit der Chlorose zu einer noch vollkommeneren geworden. Rein klinisch lässt sich der Parallelismus zwischen Chlorose und Basedow noch weiter ausbauen, indem bei der Chlorose nach den neuesten Untersuchungen ebenso wie beim Basedow der respiratorische Stoffwechsel und der Stoffwechsel überhaupt ein erhöhter ist (v. Noorden und v. Jagie). Manchmal kommen beide Krankheiten sogar bei ein und demselben Individuum gleichzeitig vor und es ist kaum daran zu zweifeln, dass die Verknüpfung in den besonderen Wechselbeziehungen zwischen Ovarium und Schilddrüse zu suchen ist.

Für die Therapie ergibt sich daraus der Fingerzeig, es nicht bloss bei der bisher üblichen und nicht immer wirksamen Eisen-Arsentherapie bewenden zu lassen, sondern auch energische Organotherapie zu betreiben.

Versuche mit Darreichung von Ovarials substanz haben sich mir und anderen nicht nur bei Amenorrhoe, sondern auch bei Dysmenorrhoe oft sehr wirksam erwiesen. Bei Amenorrhoe sind insbesondere subkutane Injektionen von Ovarin (Biovar) Poehl sehr zu empfehlen (vgl. auch L. Adler, Okintschitz). Bei

1) Zitiert nach Biedl.

2) Beitr. z. klin. Chir. 1912.

3) Patologica. Turin 1912.

Pubertätsblutungen Chlorotischer haben sich dagegen, wie bereits erwähnt, Injektionen von Corpus luteum-Extrakt bewährt.

Als ein neues Mittel zur Behandlung der Chlorose möchte ich auf Grund meiner Tierversuche und auf Grund des Ausfalles der Abderhalden'schen Reaktion die Verabreichung von Milztabletten (Lienin Poehl) empfehlen. Ich habe dieselben in mehreren Fällen in unserer poliklinischen Sprechstunde verwendet. In der Dosis von 5 Tabletten täglich wird das Mittel sehr gut vertragen und führte in 3 Fällen von Amenorrhoe mit Adipositas das prompte Eintreten der vorher öfter 6—12 Wochen ausgebliebenen Menses zum richtigen 4 wöchentlichen Termin ein.

Auf die Anämie und die menstruellen Beschwerden wirkt das Lienin gleichfalls günstig ein. Jedenfalls sind die Versuche damit so ermunternd, dass die Beobachtungen weiter fortgesetzt werden sollen.

In welcher Weise man sich die nähere Wirkungsart der Milz bei der Chlorose vorzustellen hat, soll noch kurz besprochen werden. Mit Rücksicht auf den von klinischer Seite, besonders bei schweren Fällen, häufig beschriebenen, oft schmerzhaften Milztumor (nach Chvostek¹⁾ unter 56 Fällen von Chlorose 21 mal) ist anzunehmen, dass die Milz an den lebhaften Regenerationsvorgängen im Blute der Chlorotischen beteiligt ist. Es würde sich auch schon deshalb sehr verlohnen, nicht nur dem Verhalten der Ovarien, sondern auch dem der Milz bei Chlorose mehr Beachtung zu widmen, weil die Milz auf Grund von Versuchen über die Eisenausscheidung bei normalen und entmilzten Tieren (bei letzteren ist die Eisenausscheidung erheblich vermehrt) von L. Asher und Grossenbacher²⁾ als Organ des Eisenstoffwechsels (*κατ' ἐξοχήν*) erklärt wird. Sie hat unter anderem auch die Funktion, das Eisen auch im Hungerzustand dem Organismus zu erhalten. Dass die in vielen Fällen erfolgreiche Eisentherapie durch Verwertung des zugeführten metallischen Eisens (bei Eisenmangel im Organismus) auf dem Wege über die Milz geht, ist durch Abderhalden festgestellt worden.

Auf Grund obiger Erwägungen wurden auch klinische Untersuchungen darüber angestellt, ob man bei Chlorose eine Störung der Milzfunktion mit der Abderhalden'schen Methode nachweisen könnte (vgl. Tabelle 4).

Ergebnis: Der Ausfall der Abderhalden'schen Reaktion in Form von Ovarialabbau und Milzabbau in der Mehrzahl der Chlorosefälle bestätigt unsere Annahme von der Dysfunktion beider Organe. Andere Organe wurden in der Regel nicht abgebaut. Die Leber, welche neben der Milz allerdings auch noch

1) Zitiert nach v. Noorden und v. Jagic.

2) Arch. f. exper. Pathol. 1911.

als Eisendepot und Zerstörungsort für die roten Blutkörperchen ätiologisch in Betracht kommen könnte, wurde nicht untersucht, da sie sehr schwer blutfrei zu bekommen ist. Es wäre nicht undenkbar, dass auch dieses an der Blutkörperchenregeneration und der Eisenverwertung sich betätigende Organ in ähnlicher Weise wie die Milz reagiert. Wird doch von den Franzosen die Milz als „glande parahépatique“ aufgefasst. Bei chlorotischen Blutungen wurde in der Regel Ovarium abgebaut, bei Amenorrhoe infolge von Chlorose wurde Ovarium nicht abgebaut. Es treten also bei der Dysfunktion im letzteren Falle die Symptome der Unterfunktion hervor, im ersteren Falle die der Ueberfunktion. Bei Chlorotischen beider Kategorien wurde Milz regelmässig abgebaut. Es scheint also die Funktionsstörung der Milz an der Pathologie der Chlorose sehr wesentlich beteiligt zu sein, und ich möchte deshalb auch in therapeutischer Hinsicht die Verwendung von Milztabletten (Lienin Poehl) zur Behandlung der Chlorose nochmals aufs angelegentlichste empfehlen.

5. Myom und Ovarium.

Das Studium der Wechselbeziehungen zwischen Ovarium und Uterus hat in eindeutigster Weise ergeben, dass der Uterus in seinem Wachstum vom Vorhandensein und von der Funktion des Ovariums abhängig ist.

Es ist nun schon lange aufgefallen, dass ähnlich wie der Uterus selbst, so auch die Myome in ihrem Wachstum durch die Funktion der Ovarien in hohem Maasse beeinflusst werden können. So zwar, dass die Entwicklung der Myome an diejenigen Lebensperioden gebunden ist, in welchen funktionsfähige Ovarien vorhanden sind [L. Seitz¹⁾].

Es kommt aber noch hinzu, dass man imstande ist, innerhalb der geschlechtsreifen Zeit durch operative Maassnahmen, deren Angriffspunkt das Ovarium ist, das Wachstum der Myome künstlich zum Stillstand zu bringen. A. Hegar hat bereits den innigen Zusammenhang zwischen Ovarialerkrankung und Myom hervorgehoben und die Vermutung ausgesprochen, dass in einzelnen Fällen die Myombildung Folge eines krankhaften Reizzustandes der Eierstöcke sei,

Auch Olshausen hat schon die Verbindung einer Ovarialerkrankung mit der Geschwulstbildung am Uterus als sehr häufig hingestellt und scheint die Veränderungen an der Keimdrüse als die primäre angesehen zu haben.

Die überraschenden Erfolge der Kastration auf das Wachstum der Myome haben manche Autoren dadurch zu erklären versucht, dass nach der Operation die Blutversorgung der Myome eine ungenügende sei.

1) Münchener med. Wochenschr. 1912.

Diese Anschauung wurde aber dadurch widerlegt, dass Unterbindung der zuführenden Gefäße allein nicht immer und vor allem keinen dauernden Erfolg gehabt hat.

Dasselbe wie durch die operative Kastration wird, wie schon erwähnt, jetzt durch die Röntgenkastration erreicht, und es gewinnt deshalb die Hegar'sche Auffassung für uns neues Interesse.

Aber nicht nur die Abhängigkeit des Uterus vom Ovarium, sondern auch umgekehrt, die Abhängigkeit der Ovarien von der Anwesenheit des Uterus verdient nach den neueren Erfahrungen eingehendere Betrachtung. Es gibt Autoren, welche meinen, dass die Exstirpation des Uterus die Funktion der Ovarien nicht schädigt. Die Ovarien gelten ihnen als das dominierende Organ der weiblichen Genitalien. Jüngeren Datums ist die Ansicht, dass die Funktion des Ovariums ebenso an die Anwesenheit des Uterus gebunden sei, wie umgekehrt.

Trotzdem ist es doch ungleich wahrscheinlicher, die verlängerte Funktion der Ovarien bei Myomkranken nicht auf eine Rückwirkung des Uterus oder gar des Myoms auf das Ovarium zurückzuführen, vielmehr ist es das Wahrscheinlichste, dass tatsächlich ein Weiterfunktionieren des Ovariums das primäre Moment ist, und dass von ihm der Impuls zum Wachstum des Myoms und zum Erhaltenbleiben der Menstruation ausgeht.

Nach alledem ist es so gut wie sicher, dass es sich um einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Ovarialsekretion und Myomwachstum handelt, wenigstens in dem Sinne, dass die vom Ovarium gelieferten Sekrete den Impuls zum Wachstum der Myome abgeben. Die Analogie mit den übrigen innersekretorischen Drüsen macht es auch wahrscheinlich, dass es sich nicht um das ganz normale Ovarialsekret, sondern um eine Dysfunktion mit hervortretender Ueberfunktion handelt.

In diesem Zusammenhange scheinen die fast regelmässig gefundenen, aber relativ wenig beobachteten und präzisierten Veränderungen an den Ovarien von Myomkranken von Wichtigkeit.

Die „Myomhormone“ (L. Seitz) stammen also aus dem abnorm funktionierenden Ovarium. Auf Grund der morphologischen Befunde an den Ovarien bleibt der Schluss auf die abnorme Funktion immer noch hypothetisch. Gestützt wird derselbe jedoch durch die neue Methode der Untersuchungen auf pathologische Organsekretion, nämlich durch die Abderhalden'sche Reaktion. Da mit Myom häufig Struma verbunden ist, wurden auch Versuche mit Schilddrüse angesetzt. Tatsächlich ist auch bei einigen Fällen, selbst wo keine Struma vorhanden war, Schilddrüse abgebaut worden, was wieder auf die enge Korrelation zwischen Ovarium und Schilddrüse hinweist (vergl. den Abbau von Ovarium und Schilddrüsen-substanz bei Basedow'scher Krankheit).

Tabelle 5.

Fall Nr.	Name und Alter	Diagnose	Ovarium	Schild-drüse	Milz	Pla-zenta
1	A. S., 52 J.	Myom der hinteren Lippe, Blutung	+	—	—	—
2	B. M., 45 J.	Myom, interstit. Blutung	+	Spur +	—	—
3	P. W., 49 J.	Myoma subser.	+	—	—	—
4	M. H., 42 J.	Multiple Myome	schwach +	schwach +	—	—
5	F. W., 59 J.	do.	—	—	—	—
6	B. B., 51 J.	Uterus myomatosus	schwach +	—	—	—
7	E. B., 48 J.	do.	+	+	—	—
8	J. N., 45 J.	Submuk. Myom, Blutung	schwach +	—	—	—
9	Tb. M., 44 J.	do.	+	—	—	Spur +
10	M. N., 41 J.	do.	—	—	—	—
11	M. W., 36 J.	Polypöses Myom, Blutg.	Spur +	—	—	—
12	M. R., 34 J.	Myom und grav. extraut. Blutung	+	Spur +	—	+
13	E. S., 38 J.	Myom	+	schwach +	schwach +	—
14	L. W., 48 J.	Myom u. 2 Ovarialcysten	stark +	+	—	—
15	E. A., 43 J.	Myom	+	—	—	—

6. Die Erscheinungen des Ovarialausfalles im natürlichen und künstlichen Klimakterium.

Wir haben schon im Kapitel „Ovarielle Blutungen“ darauf hingewiesen, dass zur Zeit des Klimakteriums das Ovarium, bevor es seine Funktion einstellt, etwa wie ein vor dem Erlöschen aufflackerndes Licht sich im Organismus durch kräftigere Ausschläge nach den beiden Richtungen der Ueber- und Unterfunktion hin bemerkbar machen kann. Die „klimakterischen Blutungen“ sind nur ein Teil dieser ovariellen Störungen. Sie äussern sich rein lokal. In ihrer Wirkung auf den Gesamtorganismus rufen sie aber jenen Symptomenkomplex hervor, den man als klimakterische Ausfallerscheinungen schlechtweg bezeichnet. Vielfach fallen dieselben mit den Störungen zusammen, welche man nach der Kastration beobachtet. Dahin gehören Fettsucht, Herabsetzung des respiratorischen Stoffwechsels und der Stickstoffausscheidung [L. Zuntz¹⁾], Erhöhung des Sympathikustonus (Cristofolletti, Adler, Stolper), Herabsetzung der Toleranz für Kohlehydrate, Steigerung der Adrenalinglykosurie, vasomotorische Erscheinungen, Schweissausbrüche, Zittern usw.

Wenn diese Symptome nach Schickele's und R. Keller's²⁾ Untersuchungen auch nicht konstant gefunden werden, so ist ihr

1) Dieses Archiv. 1912.

2) Dieses Archiv. Bd. 95.

häufiges Vorkommen nach der Kastration doch nicht zu leugnen. Im Klimakterium wird man sich die Sache so vorzustellen haben, dass häufig zunächst ähnlich wie in der Pubertät eine vorübergehende Dysfunktion des Ovariums, welche Symptome der Hyper- und Hypofunktion vereinigen kann, besteht. So erklärt sich auch das Nebeneinandervorkommen von vasomotorischen und nervösen Erscheinungen von seiten des vegetativen Systems, welche sowohl Reizzustände von seiten des Vagus als auch des Sympathikus darstellen können.

Ich habe versucht, dieser Fragestellung experimentell auch mit der Abderhalden'schen Methode näher zu treten und eine Anzahl von Frauen mit einfacher Amenorrhoe, solche mit klimakterischen „Ausfallserscheinungen“ auf allenfalls nachzuweisende ovarielle Störungen untersucht.

Tabelle 6.

Fall Nr.	Diagnose	Ovarium	Corpus luteum	Schilddrüse	Plazenta
1	Nervöse Ausfallserscheinungen und Adipositas	—	—	—	Spur +
2	do.	Spur +	—	—	—
3	do.	—	—	Spur +	—
4	Klimakterische Beschwerden	—	—	+	—
5	do.	—	—	Spur +	—
6	Kastrationsbeschwerden	—	—	—	—
7	do.	—	Spur +	Spur +	—
8	Amenorrhoe und Adipositas im Alter von 39 Jahren.	—	—	—	—

Die Versuche ergaben, dass es sich im Gegensatz zu den klimakterischen ovariellen Blutungen (vergl. Kapitel III) bei der klimakterischen Amenorrhoe nicht um eine Dysfunktion handelt, sondern um eine Hypo- bzw. Afunktion, was ja auch von vornherein wahrscheinlich war. Für die Therapie lässt sich daraus die Berechtigung der Ovarialmedikation gegen klimakterische Beschwerden ableiten, deren tatsächlicher Effekt in vielen Fällen ja auch dieser Annahme entspricht. Diagnostisch könnte man daran denken, die manchmal schwierige Entscheidung zwischen beginnender klimakterischer Amenorrhoe und Gravidität fettleibiger Frauen nahe dem klimakterischen Alter mit der Abderhalden'schen Reaktion herbeizuführen.

Ueber die klinische Bewertung der „Ausfallserscheinungen“ im Klimakterium und nach operativer Kastration ist schon viel ge-

geschrieben worden. Ein Teil der Autoren vertritt den Standpunkt, dass sie nicht allzu hoch eingeschätzt werden sollten und vielfach nur neurasthenischer Natur seien. Man wird sich aber doch häufig der Ansicht nicht verschliessen können, dass tatsächlich ovarielle Ausfallserscheinungen vorkommen, und dass sie durch Ovarialpräparate besser als durch Nervina und andere Mittel bekämpft werden können. Wichtig wäre die Frage zu entscheiden gewesen, ob Corpus luteum-Tabletten oder Tabletten aus der übrigen Ovarialschubstanz geeigneter sind. Ueber beide Präparate werden gute Resultate berichtet. Die Abderhalden'sche Reaktion hat diese Frage bisher nicht eindeutig entscheiden können.

Da die Amenorrhoe auch mit anderen Organpräparaten (Thyreoidin, Pituitrin) günstig beeinflusst werden kann [Bab¹⁾, Hofstetter¹⁾ u. a.], und wie ich durch eigene Untersuchungen feststellen konnte, auch durch Milztabletten, so ist der Gedanke naheliegend, ob nicht eine in vielen innersekretorischen Drüsen vorkommende Substanz die bisher hauptsächlich den Ovarialpräparaten zugeschriebene Wirkung auslösen kann.

Natürlich muss man auch an die Wechselwirkung der Blutdrüsen untereinander denken, welche durch Zufuhr eines oder des anderen Hormons stets Verschiebungen erleidet. Vielleicht sind es endlich aber nur einfache Lipoidwirkungen, welche in der Serologie ja allgemein lange Zeit spezifische Reaktionen vorgetäuscht haben. Jedenfalls wären Untersuchungen darüber noch sehr wünschenswert.

7. Ovarium und Infantilismus.

In der Pathologie der männlichen Keimdrüse begegnen wir häufig dem Krankheitsbild des Kastraten und des Eunuchoidismus in seinen verschiedenen Abstufungen, vom einfachen Kryptorchismus bis zur hochgradigen Hypoplasie und Aplasie der Hoden mit den charakteristischen Folgeerscheinungen im Gesichtsausdruck, Knochenwachstum, Fettpolster, Behaarung, Stimme usw., Typen, wie sie Tandler und Gross in ihren Studien über die Skopzen und Eunuchoiden im Archiv f. Entwicklungsmechanik genauer beschrieben haben.

Sehen wir uns nach solchen Individuen beim weiblichen Geschlechte um, so können wir diesen Typen etwas Gleichwertiges eigentlich nicht an die Seite stellen. Die Aplasie bzw. Hypoplasie der Keimdrüsen äussert sich beim weiblichen Geschlechte in ganz anderer Weise.

Wenn wir von den krassen Fällen, in denen ein förmliches

1) Zentralbl. f. Gyn. 1911.

Umschlagen in die sekundären Merkmale des anderen Geschlechtes stattfindet, absehen, so lässt sich der dem Eunuchoidismus entsprechende Zustand beim Weibe zum mindesten nicht auf solche Distanz wie beim Manne erkennen. Es harrt übrigens die feste Umgrenzung des weiblichen Analogons zum männlichen Eunuchoidismus noch ihrer genaueren Bearbeitung. Ansätze dazu sind von Peritz, B. Wolff und Fromme unternommen worden.

Wenn wir versuchen, das Hierhergehörige zu sammeln, so müssen wir unter diesem Begriff die Fälle von Infantilismus, von ovarieller Fettsucht, von Chlorose, den asthenischen enteroptotischen Habitus und ähnliches einreihen. Kurz das, was man unter dem Namen der mangelhaften Anlage überhaupt zusammenfasst. Nach der von Anton¹⁾ gegebenen Einteilung des Infantilismus in generelle und partielle Infantilismen würde sich der von uns versuchsweise zusammengefasste Begriff auf beide Gruppen verteilen.

Es ergibt sich nun die Frage, ob man die ganze Entwicklungsstörung auf Rechnung der Keimdrüse setzen soll oder auf allgemeine Störungen zurückführen muss. Die Entscheidung ist nicht leicht, da Hypofunktion innersekretorischer Drüsen sich durchaus nicht immer anatomisch feststellen lässt. Versuche, auch diese Frage mit der Abderhalden'schen Reaktion aufzuklären, haben begrifflicher Weise nicht viel zutage gefördert. Handelt es sich doch mit Ausnahme der chlorotischen Dysfunktion der Ovarien um Hypofunktion des Organs, bei welcher ein Abbau nicht zu erwarten ist.

8. Die Beziehungen des Ovariums zum Nervensystem.

Die Beziehungen des Ovariums zum Nervensystem sind doppelter Art. Einerseits wird die Tätigkeit des Ovariums vom Nervensystem reguliert, andererseits beeinflusst das Ovarium in weitgehender Weise sowohl das vegetative, als auch das zentrale Nervensystem.

Ob es sensible Nerven im Ovarium gibt, darüber ist, wie bei den meisten inneren Organen, lange diskutiert worden. In neuester Zeit sind sensible Nervenendigungen, welche bis an die Follikel epithelien heranreichen, tatsächlich nachgewiesen worden. Bei neurotischen Personen, welche ja eine pathologisch gesteigerte Sensibilität der inneren Organe überhaupt besitzen, wird nicht nur spontane Schmerzhaftigkeit der Ovarien angegeben, sondern

1) Münch. med. Wochenschr. 1911.

diese sind auch objektiv als druckschmerzhaft zu erkennen und es scheint mir auch damit tatsächlich ein physisches Substrat für die Ovarie der Hysterischen vorzuliegen, wobei man nicht bloss auf rein psychisch eingebilddete Schmerzen zu rekurrieren braucht.

Anhaltspunkte, um die Hysterie als eine Störung in der inneren Sekretion des Ovariums aufzufassen, haben wir vielerlei.

Der infantile Habitus, die häufig vorhandene Amenorrhoe, Dysmenorrhoe und Sterilität, die Druckschmerzhaftigkeit der Ovarien und der Mammae, der fast immer sexuelle Untergrund der nervösen und psychischen Störungen deuten darauf hin. Auch die hysterische Vagusneurose (v. Noorden) in Form der Areflexie der Kornea, Fehlen des Rachenreflexes, Spasmen im Oesophagus und im Darmtrakt usw. lassen sich nach unserer heutigen Auffassung zwanglos durch eine innersekretorische Störung des Ovariums mit deren Folgeerscheinungen im vegetativen Nervensystem erklären, wenn wir gewiss auch die psychogene Komponente nicht verkennen wollen. Wie stark letztere auf die Sexualvorgänge einwirken kann, das beweisen die Fälle, in denen der Menstruationstermin auf hypnotischem Wege willkürlich verschoben werden kann.

Es würde sich nun darum handeln, die supponierte ovarielle Störung durch die Konstatierung von Ovarialabbau nachzuweisen, ähnlich wie Fauser, Wegener, Binswanger und andere Psychiater ovarielle Störungen bei Psychosen, insbesondere bei der Dementia praecox, mit der Abderhalden'schen Methode nachgewiesen haben.

Therapeutisch wäre dann je nach dem Ausfall der Reaktion Zufuhr von Ovarialextrakt oder partielle Kastration etwa auf röntgenologischem Wege zu versuchen.

Gerade mit Rücksicht auf die viel weniger sexuelle Symptome aufweisende Dementia praecox, deren ätiologischer Zusammenhang mit der abnormen Keimdrüsenfunktion aufgedeckt worden ist, liegt eine solche Annahme auch für die Hysterie durchaus im Bereich der Möglichkeit. Hier gibt es sicher noch viele unerforschte Zusammenhänge.

Gynäkologische Behandlung, aber nicht im Sinne Bossi's, der den Uterus zum Angriffspunkt seiner Tätigkeit macht, sondern Einwirkung auf das Ovarium mit den uns zur Verfügung stehenden Mitteln der Radiotherapie und der Opothérapie wird vielleicht auch hier dem Gynäkologen ein neues Feld eröffnen. Mit Zuhilfenahme von allgemein diätetischen Massnahmen (z. B. gegen die begleitende Enteroptose) werden wir dann manche neurotischen Symptome beseitigen können. Die kardinalen Fehler der mangelhaften Anlage natürlich zu heben, wird uns niemals gelingen.

Die Frage, welcher Gewebsbestandteil des Ovariums der Träger der auf das Nervensystem und die Psyche einwirkenden Substanz ist, kann derzeit auch noch nicht annähernd beantwortet werden. Immerhin drängt sich einem die Ansicht auf, dass die interstitielle Eierstocksdrüse, welche auf vage Vermutungen hin immer noch von vielen Autoren als hauptsächlichster innersekretorischer Anteil des Ovariums bezeichnet wird, wenigstens beim erwachsenen Menschen recht wenig Anhaltspunkte dafür bietet. Fast scheint es, als ob der Follikelapparat nicht nur der äusseren, sondern auch der inneren Sekretion des Ovariums vorstehen würde. Meine Versuche über die Durchschneidung der Ovarialnerven, in welchen zunächst die interstitielle Eierstocksdrüse zugrunde geht, dagegen der Follikelapparat erhalten bleibt, ebenso wie die Transplantationsversuche anderer Autoren sprechen in diesem Sinne, da bei den genannten Versuchen trotz Reduktion der interstitiellen Eierstocksdrüse der Uterus wohl erhalten blieb.

Die interessanten Versuche Steinach's¹⁾, welche geeignet wären, gleichfalls zur Aufklärung dieser Verhältnisse beizutragen, bringen leider keine Abbildungen darüber, wie sich die bei seinen erfolgreichen Transplantationen dominierende interstitielle Eierstocksdrüse präsentiert. Es scheint auch sehr auf den Zeitpunkt anzukommen, in welchem der Versuch unterbrochen wird, ebenso wie auf die Tierspezies, welche man dazu verwendet.

9. Das Verhalten des Ovariums bei konstitutionellen Krankheiten.

Im Vorgehenden wurden die normalen und pathologischen Funktionsäusserungen des Ovariums besprochen, soweit sie den Gynäkologen und Geburtshelfer zunächst interessieren. Nachzutragen wäre hierbei noch die Rolle des Ovariums bei der Osteomalazie. Man ist sich ziemlich darüber einig, dass die auffälligen Erscheinungen dieses Krankheitsbildes durch eine primäre oder sekundäre Ueberfunktion des Ovariums hervorgerufen werden. Da das Ovarium nach neueren Untersuchungen in erster Linie auch erregend auf den Vagus wirkt, kann man bei der Osteomalazie von einer Steigerung des Vagustonus und einer Herabsetzung des Sympathikustonus sprechen.

Im weiteren Sinne wird das Ovarium aber auch mit allen

1) Pflüger's Arch. f. Physiol. 1912. Bd. 144.

möglichen anderen Konstitutionskrankheiten in Zusammenhang gebracht und entweder als auslösende Ursache für das Zustandekommen solcher Erkrankungen oder doch als sekundär geschädigtes „Erfolgsorgan“ betrachtet. Wir erwähnten bereits vorübergehend die beiden, manche Aehnlichkeit aufweisenden Symptomenkomplexe der Chlorose und der Basedow'schen Krankheit, welche beide Anomalien der Ovarialtätigkeit erkennen lassen. Dass auch andere Schilddrüsenerkrankungen, wie Kretinismus und Myxödem, Störungen in der Entwicklung und Funktion des Ovariums aufweisen, ist bekannt, ebenso wie die Beziehung zwischen Struma und Myom.

Mit dem Basedow vielfach verglichen wird auch die Akromegalie, deren erstes Symptom bei Frauen oft die Amenorrhoe ist. Dieses Symptom, sowie andere Ausfallserscheinungen von seiten des Ovariums gaben den Anlass dazu, dass eine Anzahl von Autoren die Entstehung der Akromegalie und des damit verbundenen Hypophysentumors auf eine primäre Störung der Keimdrüsentätigkeit zurückführen.

Die übrigen Hypophysenerkrankungen, wie *Dysplasia adiposogenitalis*, Zwergwuchs, Riesenwuchs usw., zeigen gleichfalls mangelhafte Entwicklung und Funktion des Ovariums im Vordergrund ihrer Krankheitserscheinungen.

In mutmasslichen Zusammenhang mit der Hypophyse werden neuestens auch die Sklerodermie und die *Dercum'sche Krankheit* (*Adipositas dolorosa*) gebracht. Auch diese verlaufen bei Frauen in der Regel nie ohne ovarielle Störungen und schliessen sich sogar vielfach an Pubertät, Menstruation, Schwangerschaft, Klimakterium und dergleichen an.

Dass die Addison'sche Krankheit, und der Diabetes mit ihren schweren Intoxikations- und Inanitionszuständen die Keimdrüsen schwer schädigen müssen, ist wohl selbstverständlich. Trotzdem hat man auch hier versucht, die Keimdrüsen als auslösendes Moment für die Entstehung dieser Krankheiten verantwortlich zu machen.

Höchst interessant sind auch die noch wenig erforschten Zusammenhänge zwischen den Erkrankungen der Zirbeldrüse und dem Genitalsystem. Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung (*Menstruatio praecox*) bei *Hyperpinealismus*, die Kastrations- und Schwangerschaftsveränderung der Zirbeldrüse, endlich die Hyper-

trophie der Keimdrüsen und der sekundären Geschlechtscharaktere nach Exstirpation der Zirbeldrüse im Tierexperiment sind die wesentlichsten bisher bekannt gewordenen Tatsachen darüber.

Erklärung der Figuren auf Tafel VII—IX.

- Figur 1. Hoden des Hundes. Interstitielle Zellen rot gefärbt. (50fach vergr.)
- Figur 2. Ovarium eines 1jährigen geschlechtsreifen Kaninchens. Interstitielle Drüse rot. (12fach vergr.)
- Figur 3. Ovarium eines Meerschweinchens, jüngeres Tier (geschlechtsreif). Interstitielle Drüse rot. (12fach vergr.)
- Figur 4. Ovarium eines brünstigen virginellen Meerschweinchens, zwei Corpora lutea der Brunst enthaltend. Interstitielle Drüse schwach gefärbt. (12fach vergr.)
- Figur 5. Ovarium eines jungen Hundes, interstitielle Drüse rot gefärbt.
- Figur 6. Hundeovarium 2 Monate nach Hypophysenexstirpation. Interstitielle Drüse geschwunden.
- Figur 7. Ovarium eines geschlechtsreifen Hundes mit sprungreifen Follikeln. Interstitielle Drüse rot.
- Figur 8. Ovarium eines brünstigen Hundes, ein Corpus luteum der Brunst (rot). Interstitielle Drüse nicht mehr vorhanden.
- Figur 9. Ovarium eines graviden Hundes, fünf Corpora lutea enthaltend. Daneben nur spärlich atretische Follikel als Reste einer interstitiellen Drüse.
- Figur 10. Ovarium einer 5monatigen Katze. Interstitielle Drüse rot. (20fach vergrößert.)
- Figur 11. Ovarium eines Seidenäffchens, junges Tier. Interstitielle Drüse aus einzelnen atretischen Follikel bestehend (rot).
- Figur 12. Ovarium eines 14 Wochen alten Kindes, an Darmkatarrh gestorben. Cystische Erweiterung zahlreicher Follikel, interstitielle Drüse rot. (9fach vergr.)
- Figur 13. Ovarium eines 3 Monate alten Kindes. Thekaluteinzellen (interstitielle Drüse) rot. (7fach vergr.)

Weitere Abbildungen betreffend das Verhalten der interstitiellen Eierstocksdrüse des Menschen im späteren Lebensalter konnten aus äusseren Gründen in dieser Arbeit nicht mehr untergebracht werden, kommen aber demnächst zur Veröffentlichung.

Fig. 1

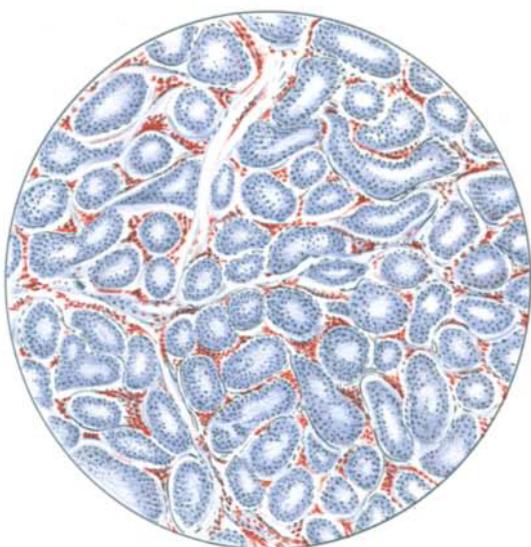


Fig. 2

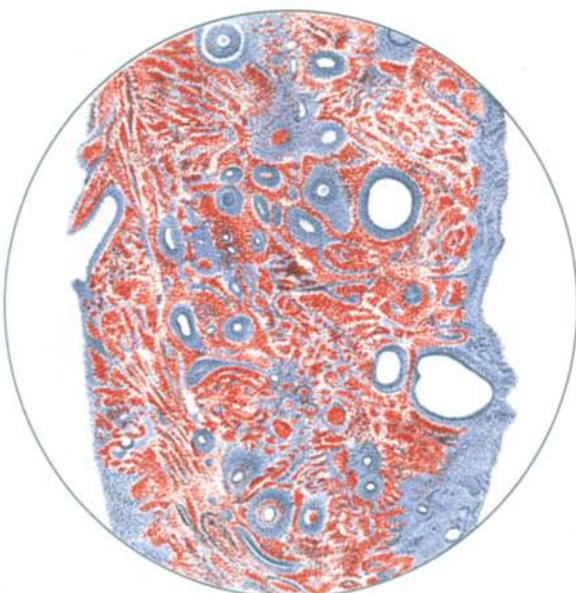


Fig. 3

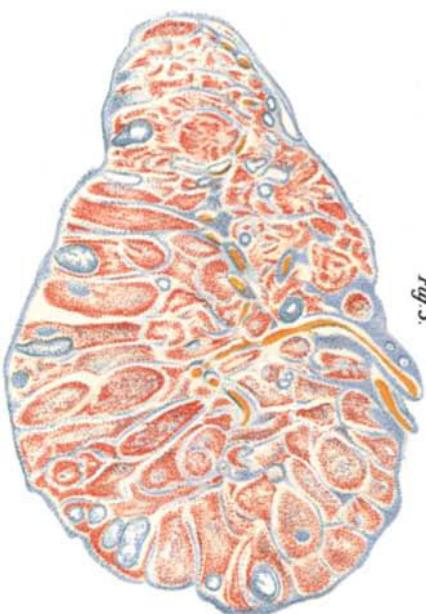
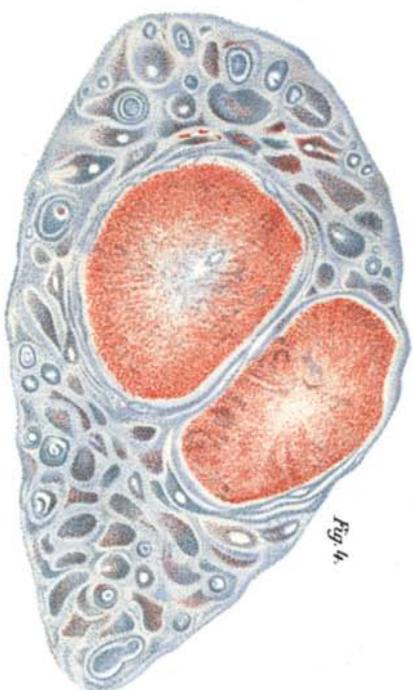


Fig. 4



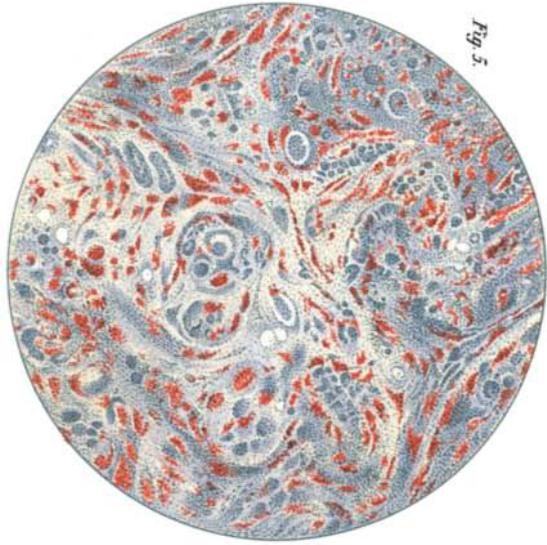


Fig. 5.

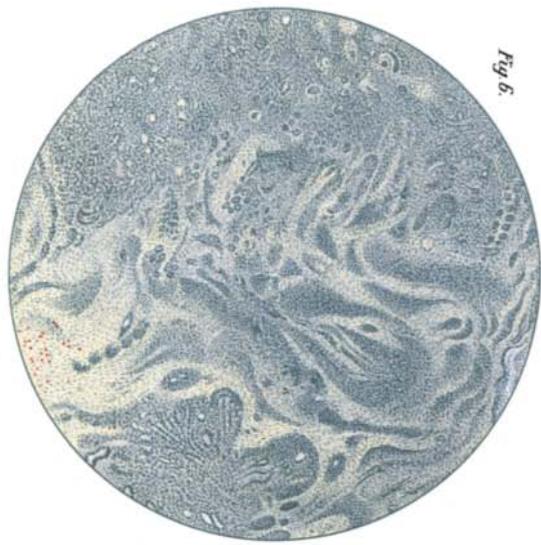


Fig. 6.

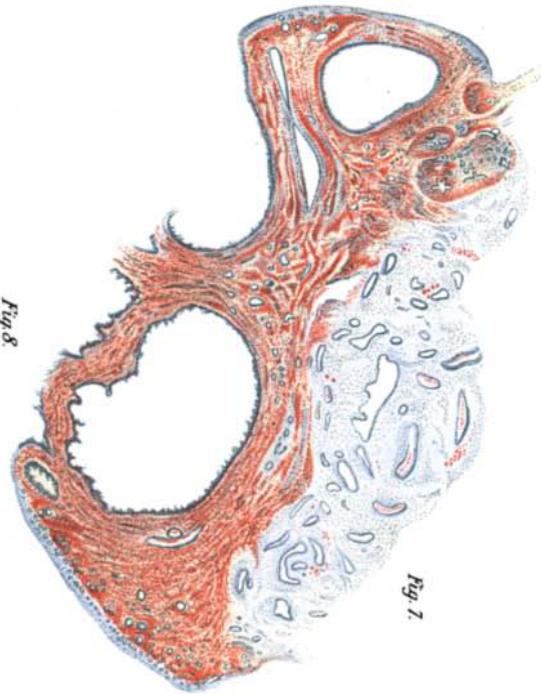


Fig. 7.

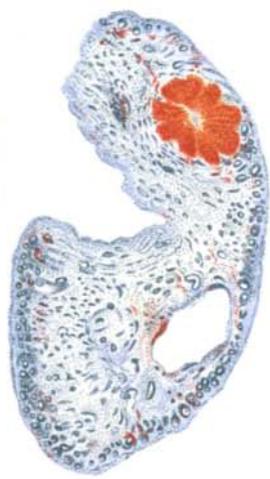


Fig. 8.



Fig. 9.



Fig. 10.



Fig. 11.

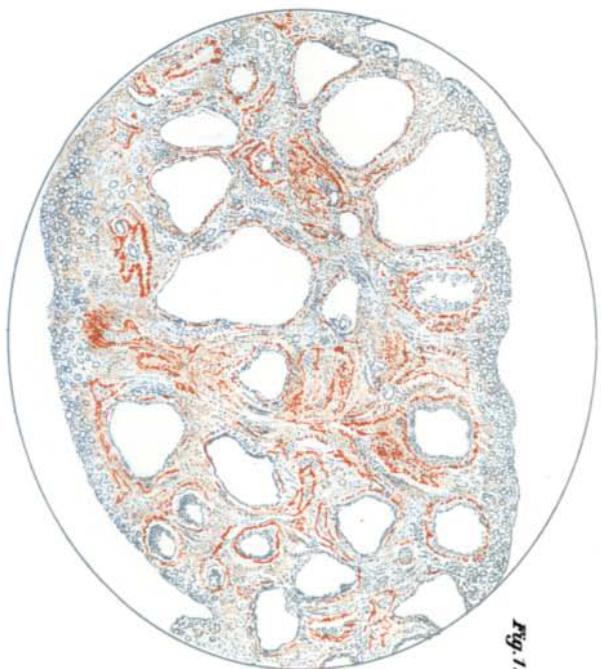


Fig. 12.

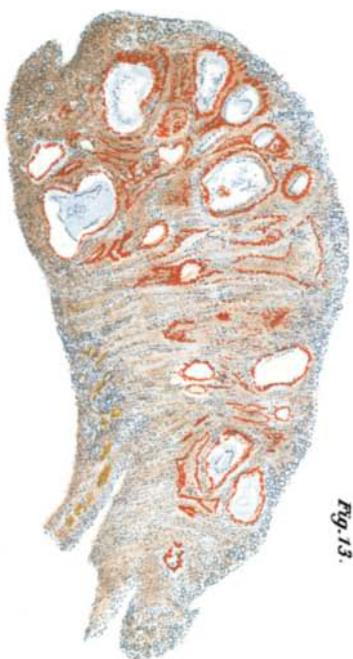


Fig. 13.