

Hypertrophie der *Musc. muc.* besprechen, da es scheint, als ob sie keine Beobachtung gefunden hat; wenigstens erwähnt nicht *Lange* in seiner großen Arbeit über die chronische Gastritis, daß er eine ähnliche Dickenzunahme der *Musc. muc.* beobachtet hat. Werden die eventuellen Fehlerquellen in der Beurteilung der Dicke dieser Muskellage, die durch Schrägschnitte entstehen können, berücksichtigt, bleibt doch eine bedeutende Dickenveränderung zurück. An mehreren Stellen, und zwar an solchen, wo die Gastritis besonders fortgeschritten war, hatte sie zweimal ihre normale Dicke erreicht und war gleichzeitig leicht mit Rundzellen infiltriert.

Es ist unzweifelhaft, daß die *Musc. muc.* in vielen Fällen von chronischer Gastritis bedeutend hypertrophisch ist; die Hypertrophie ist oft an den Stellen lokalisiert, wo die Gastritis besonders ausgeprägt ist. Vielleicht handelt es sich um eine Hypertrophie, die von der vermehrten Arbeit des Magens verursacht wird, wenn er sich von den größeren Schleimmengen mit darin steckenden kleinen Speiseresten reinigen muß.

#### Literatur.

*Mathieu*, Pathologie gastro-intestinale 1910. Deuxième série. — *Menetrier*, Archives de physiologie t. I, 1888. — *Faber & Lange*, Den chroniske Achylia gastrica. Pathogenese og Åtiologie. Köbenhavn 1907. — *Lange*, G., Studier over den chroniske Gastritis. Disp. Köbenhavn 1910. — *Henke*, Mikroskopische Geschwulstdiagnostik. — *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin 1907. — *Ribbert*, Geschwulstlehre. Jena 1904. — *Lubarsch*, Über heterotope Epithelwucherungen und Krebs. Verh. d. D. Path. Ges. 1906, S. 208. — *Meyer*, Über heterotope Epithelwucherungen und Karzinom. Verh. d. D. Path. Ges. X 1906, S. 26. — *Ders.*, Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 19, S. 410. — *Orth*, Über die Beziehungen der Lieberkühnschen Krypten zu den Lymphknötchen des Darms unter normalen u. pathologischen Verhältnissen. Verh. d. D. Path. Ges. 1900. Berlin 1901. — *Versé*, Die Histogenese der Schleimhautkarzinome. Verh. d. D. Path. Ges. 1908, S. 95. — *Schultze*, Über die Beziehungen der Lieberkühnschen Krypten zu den Lymphknötchen des Dickdarms. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 16, 1905, S. 99. — *Hauser*, Gibt es eine primäre, zur Geschwulstbildung führende Epithelerkrankung. Zieglers Beitr. Bd. 33, 1903. — *Boas*, Lehrbuch der Magenkrankheiten. Berlin 1907. — *Jüngereich*, Karzinom und Achylia gastrica. Med. Klinik 1909, S. 1678. — *Zimmermann*, Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 52.

### XVI.

## Der normale und pathologische Zyklus im Ovarium des Säugetiers.

(Aus dem Pathologischen Laboratorium des Barnard Free Skin and Cancer Hospital, St. Louis, Mo.)

Von

Leo Loeb.

Schon in einer früheren Mitteilung beschrieb ich die zyklischen Vorgänge im Ovarium des Meerschweinchens<sup>1)</sup>. Eine Reihe von Fragen mußte jedoch damals

<sup>1)</sup> The cyclic changes in the ovary of the guinea pig, Journal of Morphology vol. 22, nr. 1, 1911 (Whitman Memorial Volume). — Über die Bedeutung des Corpus luteum für die Periodizität des sexuellen Zyklus beim weiblichen Säugetierorganismus. D. med. Wschr. Nr. 1, 1911.

unbeantwortet bleiben. Diese sollen nun an dieser Stelle aufgenommen werden. Es stellt also diese Mitteilung eine Fortsetzung der früheren Arbeit dar; hierbei ließ sich an einigen Stellen eine Wiederholung von schon vorher Mitgeteiltem nicht vermeiden. Weiterhin soll aber dann insbesondere die Pathologie des Zyklus im Ovarium des Meerschweinchens des näheren untersucht werden. Es handelt sich hierbei um Probleme, die für das Verständnis der Sterilität von Bedeutung sind. Die hier mitgeteilten Tatsachen legen die Annahme einer Sterilität ovariellen Ursprungs nahe.

Während der zwischen zwei Ovulationen liegenden Sexualperiode gehen typische Veränderungen im Ovarium vor sich. Diese Veränderungen sollen nun genauer beschrieben werden.

#### Die Ovarien innerhalb der ersten 6 Tage nach stattgefundener Ovulation.

Die Vorgänge, die der Ovulation direkt vorangehen, bewirken eine Degeneration der Granulosazellen der meisten Follikel. Es ist nicht die Ovulation, die diese degenerativen Veränderungen herbeiführt, sondern Veränderungen im Ovarium, die einige Stunden vor der Ovulation stattfinden. Diese Degeneration affiziert alle Follikel mit Ausnahme der sprungreifen und der aller kleinsten Follikel, in denen noch keine Follikelhöhle ausgebildet ist. In Follikeln, in denen die Höhle noch ganz klein ist, sind nur wenige Granulosazellen degeneriert; je größer die Follikelhöhle ist, desto stärker wird die Degeneration. Die kleinen Follikel, in denen die Degeneration der Granulosa nur geringfügig ist oder fehlt, können sich erholen und zu großen Follikeln heranwachsen; die übrigen Follikel werden im Laufe der nächsten 7 Tage ganz atretisch. Bindegewebe zieht in die Follikelhöhle, desquamierte Bindegewebszellen fungieren als Phagozyten, indem sie einen Teil der degenerierten Granulosazellen in ihren Zelleib aufnehmen. In kleinen Follikeln füllt großzelliges Bindegewebe, das der Granulosa nicht unähnlich aussieht, die Follikelhöhle; in größeren Follikeln wird oft die Höhle nur unvollständig von Bindegewebe ausgefüllt. Sodann findet eine Schrumpfung dieses zentralen Bindegewebes statt. Wahrscheinlich beruht diese Schrumpfung zum Teil auf Resorption der zentralen Höhlenflüssigkeit. In gewissen Fällen finden Abweichungen von diesem Typus der Atresie statt. Nach innen von der Theca interna bildet sich in der Mehrzahl der Fälle eine hyaline Schicht aus dem Bindegewebe; dieser hyalinen Schicht liegt eine Art Endothelbelag auf. Nun kann es vorkommen, daß diese Endothelzellen anschwellen und desquamieren und so die Höhle teilweise füllen zu einer Zeit, wo in der Mehrzahl der atresierenden Follikel schon fibröses Gewebe sich in der Follikelhöhle befindet.

In dem in die zentrale Follikelhöhle einziehenden Bindegewebe finden sich zuweilen Mitosen, und zwar in den Fibroblasten. Nur ausnahmsweise finden sich Kapillargefäße in diesem zentralen Bindegewebe. Während so das zentrale Binde-

gewebe schrumpft, findet auch eine Verkleinerung der die Höhle umgebenden Internazellen statt. Eindringendes Bindegewebe zerstört zuletzt die Membrana pellucida und die Eirste, und zu einer bestimmten Zeit ist der atretische Follikel gänzlich verschwunden. Ehe aber dieser Zustand eingetreten ist, bildet etwa 3 bis 5 Tage nach stattgefundener Ovulation die Gesamtzahl der atresierenden Follikel einen beträchtlichen Teil des Ovariums, zu einer Zeit, wo die neuen Follikel noch nicht zu bedeutender Größe herangewachsen und wo die atresierenden, in verschiedenen Stadien der Rückbildung sich befindenden Follikel noch nicht stark geschrumpft sind. Zu dieser Zeit ist die zellreiche Intima dieser Follikel sehr prominent. Beim Meerschweinchen haben diese Intimazellen aber nicht den Charakter von Drüsenzellen; und es geht kaum an, sie als eine „interstitielle Drüse“ zu betrachten, wie dies von einigen Autoren geschieht. Sicher ist es, daß diese Zellmassen nicht die ihnen von diesen Autoren zugeschriebene Funktion ausüben.

Es mögen nun noch einzelne genauere Zeitangaben gemacht werden.

Am 1. und 2. Tage nach der Ovulation finden in den größeren Follikeln degenerative Veränderungen und Resorption der Granulosa statt. Noch 41 Stunden nach der Follikelruptur können noch beträchtliche Haufen von diesen Zellen, die teilweise agglutiniert erscheinen, vorhanden sein. Gegen Ende des ersten Tages finden sich auch noch Reste des Granulosabelags an der Follikelwand. Der interfollikuläre Druck scheint zu dieser Zeit ganz beträchtlich zu sein, da diese randständigen Granulosazellen ganz flachgedrückt sind. Am 1. und 2. Tage sieht man neben den uninukleären Phagozyten, die gleichzeitig mit dem einwandernden Bindegewebe auftreten, und deswegen und aus andern Gründen wohl als desquamierte Bindegewebszellen anzusehen sind, auch zuweilen multinukleäre Leukozyten, die wohl durch die degenerierenden Granulosazellen angezogen werden, in die Follikelhöhle ziehen. Zeitlich fallen die verschiedenen Stadien der Atresie in kleineren und größeren Follikeln nicht zusammen. Während in kleinen Follikeln die Atresie nach 3 bis 4 Tagen schon weit vorgeschritten sein kann, dauert derselbe Prozeß in größeren Follikeln etwa 7 Tage. Im übrigen wechselt die Atresie, soweit Einzelheiten der Bindegewebsinvasion in Betracht kommen, in einzelnen Fällen. Zuweilen bleibt die Organisation der zentralen Höhle ganz unvollständig, und die Schrumpfung beruht zu einem großen Teil auf Flüssigkeitsresorption; in andern Fällen füllt ein großzelliges Bindegewebe die zentrale Höhle aus. Während der Schrumpfung kann Internagewebe auf allen Seiten das zerfallende Ei umgeben. Auch die Ausbildung der hyalinen Schicht, die die Intima nach innen begrenzt, wechselt in verschiedenen Fällen. Fast konstant ist hingegen die Abwesenheit von Gefäßen in dem die zentrale Höhle ausfüllenden Bindegewebe; das Vorkommen von Gefäßen ist eine sehr seltene Ausnahme. Gleichzeitig mit der Follikelatresie findet nun ein Heranwachsen neuer Follikel statt. Innerhalb der ersten 2 Tage finden sich nur Follikel, in denen die Höhle erst ganz klein ist oder noch ganz fehlt. Vom 3. bis 5. Tage werden die Follikel etwas größer, aber sie sind noch verhältnismäßig klein, und die Granulosa ist unvollständig ausgebildet; vom sechsten Tage an finden sich gut ausgebildete Follikel von mittlerer Größe. Erst in der folgenden Periode wachsen einige Follikel zu bedeutender Größe heran. Es wird in der folgenden Beschreibung wiederholt nötig sein, auf Follikel verschiedenen Entwicklungsgrades hinzuweisen; es wird daher am besten sein, wenn wir bestimmte Bezeichnungen für die betreffenden Follikel einführen. In den ersten 2 Tagen nach der Ovulation finden sich Follikel der Größe 1. Die typischen Follikel in der Periode vom 3. bis 5. Tage nach der Ovulation sind Follikel der Größe 2. 6 Tage nach der Ovulation finden sich Follikel der Größe 3; die vollentwickelten Follikel sind Follikel der Größe 4. Nun kommt es zuweilen vor, daß in sonst normalen Ovarien

Follikel der Größe 1 und 2, in denen die Granulosa noch nicht voll ausgebildet ist, zugrunde gehen. Ganz langsam lösen sich einige Granulosazellen auf, und sodann wächst Bindegewebe und nimmt die Stelle der Granulosazellen ein. Solche vorzeitige Atresie findet sich gelegentlich zu verschiedenen Zeiten des Zyklus; es ist dies aber im allgemeinen ein seltenes Vorkommnis und betrifft nur ganz vereinzelte Follikel in einem sonst normalen Ovarium.

Die Entwicklung des Corpus luteum beim Meerschweinchen habe ich an anderer Stelle ausführlicher geschildert <sup>1)</sup>. Hier soll nur auf einen Punkt hingewiesen werden, auf den ich erst später aufmerksam wurde. In den heranwachsenden Follikeln sind die Mitosen in den Granulosazellen sehr zahlreich. In den Follikeln, die volle Größe erreicht haben, sind sie oft wenigstens etwas seltener; sie werden noch seltener und fehlen fast ganz in sprungreifen Follikeln. Hier finden sich gewöhnlich nur in der Umgebung des Eies, in dem Cumulus ovigerus, Mitosen. Bildet sich nun der Follikel nach der Ovulation in das Corpus luteum um, so bleiben am ersten und zweiten Tage die Mitosen in den zu Luteinzellen sich verwandelnden Granulosazellen selten; es finden sich zuweilen einige Mitosen an der Grenze zwischen Interna und Granulosa, und es ist schwer zu entscheiden, ob diese Mitosen, die nur in geringer Zahl vorhanden sind, der Interna oder der früheren Granulosa angehören. Jedenfalls finden sich aber zu dieser Zeit Mitosen in den Zellen der Theca interna und externa und am zweiten Tage auch in den Endothelzellen, der in die Granulosa dringenden Gefäße. Vom 3. Tage an aber finden sich auch Mitosen in den Luteinzellen und in den Endothelzellen der in das Corpus luteum eindringenden Kapillargefäße; und zu Zeiten können die Mitosen in den Luteinzellen sehr zahlreich werden. Es ist also von Interesse, daß die mitotische Vermehrung der Granulosa und Luteinzellen durch eine Kurve dargestellt werden kann, die in der Mitte, nämlich um die Zeit des Follikelsprungs ein Minimum aufweist.

#### Die Ovarien vom 6. bis zum 10. Tage nach stattgefundener Ovulation.

Nach 6 Tagen finden wir wohlerhaltene Follikel mittlerer Größe (3) und natürlich auch kleinere Follikel, die sich fortwährend aus den Primordialfollikeln entwickeln, in dem Ovarium. Von jetzt an bis zum zehnten Tage beginnen nun einzelne Follikel zu voller Größe (4) heranzuwachsen, während die Mehrzahl der Follikel noch nicht diese Größe erreicht. Gegen Ende dieser Periode können in seltenen Fällen einzelne große Follikel, die von mir früher geschilderten Charaktere eines reifen Follikels wenigstens teilweise annehmen. Einen vollständig reifen Follikel sehen wir in dieser Periode noch nicht. Die wesentlichen Charaktere eines reifen Follikels mögen hier noch einmal kurz angeführt werden: Zunahme des Zytoplasmas der Granulosazellen, das sich mit Eosin rot färbt, Abnahme der Zahl der Mitosen in der Granulosa, zuweilen ein Bläßwerden und Unregelmäßigkeiten in

<sup>1)</sup> Anat. Anz. Bd. 28, 1906. Journ. Amer. Med. Assoc. Febr. 10. 1906. Journ. of Morph. vol. 22, nv, 1, 1911.

der Form der Kerne; ferner eine größere Resistenz der Granulosazellen gegen schädigende Einflüsse. Zu dieser Zeit finden auch die ersten regressiven Vorgänge an den Follikeln 3 und 4 statt, hauptsächlich aber an Follikeln 3, die natürlich an Zahl die Follikel 4 sehr überwiegen. Doch ist quantitativ in dieser Periode die Degeneration der Granulosa noch sehr gering. Am 10. Tage fängt dieselbe dann zuweilen an, beträchtlicher zu werden. In dem Corpus luteum verlieren zu dieser Zeit einige Gefäße ihren Charakter als einfache Kapillaren; einige Gefäße haben eine Wand, die aus zwei Zellreihen besteht. Diese beiden Perioden vom 1. bis 6. und vom 6. zum 10. Tage stellen die Wachstumsperiode des Ovariums dar. Nach dem 10. Tage setzt die Gleichgewichtsperiode ein, in der auf der einen Seite Follikel zur Größe 3 und 4 heranwachsen, dann degenerieren und von andern Follikeln ersetzt werden. Es besteht auf diese Weise ein Gleichgewicht zwischen wachsenden und degenerierenden Follikeln.

#### Die Ovarien vom 10. bis zum 15. Tage nach stattgefundener Ovation.

Die Follikel sind zu dieser Zeit wie folgt: Die Mehrzahl der Follikel 4 zeigt gewöhnlich Degeneration der Granulosa, die in verschiedenen Fällen verschieden weit vorgeschritten ist. Doch finden sich oft auch einige gute Follikel 4. Auch die Follikel 3 sind zum Teil gut erhalten, zum Teil zeigen sie Degeneration der Granulosa. Die Proportion der wohlerhaltenen und degenerierenden Follikel wechselt in den einzelnen Fällen. Natürlich finden sich auch Follikel in verschiedenen Stadien der Bindegewebsorganisation. Doch überwiegen zu dieser Zeit die Follikel, die ganz atretisch sind, nicht in demselben Maße wie in der früheren Periode. Die wachsenden Follikel und Corpora lutea üben offenbar einen Druck auf die atretischen Follikel aus und bringen sie teilweise wenigstens zum Schwinden. Die sogenannte interstitielle Drüse tritt also zu dieser Zeit in den Hintergrund.

In dieser Periode wird nun die Zahl der Follikel 4, die sich zu reifen Follikeln umwandeln, größer. Nach 11 Tagen fand sich schon in einem Falle ein gut ausgebildeter, fast reifer Follikel, in einem andern Falle sahen wir einen Follikel, der im Begriffe ist, reif zu werden. In 4 andern Fällen aber fehlten reife Follikel. Zwischen dem 11. und 13. Tage fehlen in der Mehrzahl der Ovarien reife Follikel. In der Periode vom 13. bis zum 15. Tage fanden sich in den Ovarien von 4 Tieren annähernd reife Follikel, in 5 Fällen fehlten dieselben. Sie sind also zu dieser Zeit nicht selten, aber fehlen in der Mehrzahl der Fälle.

Die Corpora lutea sind in dieser Periode gewöhnlich gut erhalten, Mitosen finden sich gewöhnlich zahlreich in den Luteinzellen und können auch in Endothelzellen vorhanden sein.

Nur in einem Falle fanden sich Corpora lutea, in denen in der Peripherie des Gebildes Luteinzellen vakuolär geworden waren. Einmal fand sich in einem Corpus luteum ein Ei, das in der

zentralen Höhle zurückgehalten worden war, während in den andern Corpora lutea desselben Tieres die Eier in die Tuben ausgestoßen worden waren.

In einem andern Falle fand sich nach 11 Tagen in einem Ovarium ein Corpus luteum, das mehr das Aussehen eines hypertrophischen atretischen Follikels besaß; die Luteinzellen waren spindelförmig, und in dem Zentrum fehlte das Bindegewebe; in dem andern Ovarium lag ein Corpus luteum, das teilweise normal war, indem sich in den Luteinzellen viele Mitosen fanden; an andern Stellen glich es aber dem Corpus luteum des ersten Ovariums.

In allen diesen Fällen handelte es sich um Tiere, in denen die Schwangerschaft durch Einschnitte in den Uterus oder auf andere Weise verhindert worden war. Es soll nun noch besonders hervorgehoben werden, daß in dieser Periode auch Ovarien gefunden werden, welche die später genauer zu beschreibenden pathologischen Änderungen des Zyklus erkennen lassen.

#### Die Ovarien vom 15. bis zum 20. Tage nach stattgefundener Ovulation.

Die Ovarien von 41 Tieren wurden in dieser Periode des sexuellen Zyklus untersucht. In 2 Fällen fand spontane Ovulation statt. In diesen Fällen wurde die Untersuchung der Ovarien 18 und 20 Tage nach der vorangehenden Ovulation vorgenommen. In einigen andern Fällen fanden sich pathologische Ovarien. Die übrigen Ovarien zeigten ähnliche Follikel, wie in der vorhergehenden, oben beschriebenen Periode. In den einzelnen Fällen schwankte das Verhältnis der wohl erhaltenen und der Follikel (Größe 3 und 4), deren Granulosa degeneriert war. In 18 Fällen fehlten reife Follikel, in 14 Fällen waren solche vorhanden. Sie fehlten also in etwas über der Hälfte der Fälle. Eine direkte Beziehung zwischen dem Zustande der übrigen Follikel und der Anwesenheit bzw. dem Mangel von reifen Follikeln ließ sich nicht feststellen. Ebensowenig zwischen dem Zustande des Corpus luteum und den reifen Follikeln. Nach 16 Tagen waren die Corpora lutea wohl erhalten, zwischen 17 und 19 Tagen waren die Corpora lutea teilweise gut erhalten, in andern Fällen waren sie besonders in der Peripherie vakuolär. Vielleicht findet sich aber doch häufiger eine Kombination von überwiegend guten Follikeln 3 und 4 und Mangel an reifen Follikeln. Es ist möglich, daß der Mangel an einer großen Zahl granulosa degenerierter Follikel anzeigt, daß die Wachstumsvorgänge, die zum Gleichgewicht führen, nicht sehr aktiv vor sich gehen und daß daher die Tendenz zur Bildung reifer Follikel geringer ist.

Dieser Zusammenhang kann vorläufig nur als eine Hypothese betrachtet werden und er ist jedenfalls nicht in allen Fällen vorhanden.

#### Die Ovarien vom 20. bis zum 25. Tage nach stattgefundener Ovulation.

Es wird angenommen, daß unter normalen Bedingungen bei Meerschweinchen ungefähr alle 3 Wochen eine spontane Ovulation stattfindet. Dies war nun nicht der Fall bei den hier untersuchten Tieren. Bei den meisten Tieren waren Einschnitte in den Uterus gemacht worden zu einer bestimmten Zeit nach der letzten

Ovulation. Spontane Ovulation hatte stattgefunden bei Tieren, die 23, 32, 23½, 21, 22, 25 und 26 Tage nach der vorangegangenen Ovulation untersucht wurden; also in 8 Fällen. In 16 Fällen die ungefähr zu gleicher Zeit untersucht wurden, fanden sich keine neuen Corpora lutea, hatte keine neue Ovulation stattgefunden. Also in zweidrittel aller Fälle hatte keine spontane Ovulation stattgefunden. In einer weiteren Versuchsserie, in der die Tuben bald nach vorhergegangener Ovulation unterbunden wurden, fand sich in einem Falle, nämlich nach 24 Tagen eine spontane Follikelruptur; in 8 andern Fällen, nach 23, 24, 26, 27, 27, 32, 33½, 34 Tagen fand sich keine spontane Ovulation; also in der großen Mehrzahl der Fälle war dieselbe ausgeblieben.

In den Fällen, in denen eine Follikelruptur nicht stattgefunden hatte, fanden sich reife Follikel in 12 Fällen; in 21 Fällen, also der Mehrzahl der Tiere, waren solche nicht vorhanden. In dieser Periode finden wir nun auch zuweilen reife Follikel, deren Granulosa degeneriert, die also der Atresie anheimfallen.

Die Follikel verhalten sich im allgemeinen wie in den früheren Perioden. In der Mehrzahl der Fälle finden sich sowohl wohlerhaltene als auch Follikel mit degenerierter Granulosa von der Größe 3 und 4; doch ist gewöhnlich die Mehrzahl der Follikel 4 in Degeneration begriffen. Die Proportion der verschiedenen Follikel wechselt in einzelnen Fällen. Die Corpora lutea können im Anfang dieser Periode, nach 20 bis 22 Tagen, noch relativ gut erhalten sein, sie brauchen nur peripherische Vakuolisierung zu zeigen; sodann setzen aber gewöhnlich stärkere degenerative Vorgänge ein. In den Fällen, in denen eine spontane Ruptur der Follikel stattfindet, sind die Corpora lutea in Degeneration begriffen.

#### Die Ovarien innerhalb der ersten 25 Tage der Schwangerschaft.

Erfolgt nach der Ovulation Befruchtung des Eies und Entwicklung eines Embryos, so wird die Degeneration des Corpus luteum aufgehalten. Mitosen finden sich während längerer Zeit in den Luteinzellen; aber schon vor Beendigung der Schwangerschaft treten gewisse degenerative Vorgänge am Corpus luteum auf; während der ersten 25 Tage finden sich solche aber noch nicht.

Im ganzen wurden die Ovarien von 45 Tieren in der ersten Periode der Schwangerschaft untersucht. Wie ich früher zeigte, beschleunigt Exstirpation<sup>1)</sup> der Corpora lutea die nächste Ovulation. So finden wir bei 8 Tieren dieser Periode trotz bestehender Schwangerschaft eine neue Ovulation. In diesen 8 Fällen waren die Corpora lutea innerhalb der ersten Woche nach der Kopulation exzidiert worden.

In 3 Fällen fanden sich trotz bestehender Schwangerschaft die später zu besprechenden pathologischen Abweichungen von dem normalen Zyklus.

In 26 Tieren fanden sich während dieser Zeit reife Follikel, in 8 Tieren fehlten dieselben. Die meisten dieser Tiere wurden 14 bis 21 Tage nach vorhergehender Ovulation untersucht.

<sup>1)</sup> D. med. Wsehr. Nr. 1, 1911.

Wir sehen also, daß in der großen Mehrzahl der Fälle sich reife Follikel trotz bestehender Schwangerschaft und ungeachtet des Vorhandenseins von wachsenden Corpora lutea bilden, und zwar in viel größerer Zahl als in Tieren in der gleichen Periode nach vorhergegangener Ovulation, in denen sich eine Schwangerschaft aber nicht entwickelte. Schwangerschaft und Corpus luteum der Schwangerschaft hemmen also sicherlich nicht das Reifen der Follikel; unsere Befunde machen es sogar sehr wahrscheinlich, daß Schwangerschaft das Reifen des Follikels begünstigt. Diesen Einfluß finden wir noch deutlicher ausgeprägt in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft.

In 4 Fällen, nämlich nach 14½, 18, 24, 24 Tagen fanden sich reife Follikel, in denen eine Degeneration der Granulosa eintrat. Wir sehen also, daß die Resistenzhöhung der reifen Follikel nur imstande ist, die Degeneration dieser Follikel eine Zeitlang aufzuhalten, aber nicht zu verhindern.

In einigen Fällen fanden sich auch Follikel, die im Übergangsstadium zur Follikelreife standen.

Wie in andern Fällen, wechselte auch hier das Verhältnis zwischen guterhaltenen Follikeln und solchen, in denen eine Degeneration der Granulosa eingetreten war, in den Ovarien verschiedener Tiere. In der Mehrzahl der Fälle war wohl die Granulosa der Follikel 4 mehr oder weniger degeneriert; doch waren in den meisten Ovarien auch guterhaltene Follikel 4 vorhanden. Auch in einer in den einzelnen Fällen größeren oder geringeren Zahl fanden sich degenerierende Follikel der Größe 3.

Vielleicht war in den Tieren, in denen reife Follikel sich nicht ausgebildet hatten, die Zahl der wohl erhaltenen größeren Follikel etwas bedeutender als in den Ovarien der Tiere, die reife Follikel besaßen; jedoch waren diese Unterschiede nicht durchgreifend. Es fanden sich auch in Tieren mit reifen Follikeln Ovarien, in denen die Zahl der guterhaltenen Follikel 4 relativ beträchtlich war.

Die Ovarien in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und insbesondere kurz vor dem Ende der Schwangerschaft.

In Tieren, die etwa 40 Tage oder etwas später nach Beginn der Schwangerschaft untersucht wurden, waren die Follikel 3 und 4 teilweise wohl erhalten, teilweise zeigten sie Degeneration der Granulosa; es fanden sich sowohl guterhaltene reife Follikel als auch reife Follikel, in denen die Granulosa in Degeneration begriffen ist. Sodann finden sich Follikel 4, die gerade daran sind, sich in reife Follikel umzuwandeln. In dem Corpus luteum färben sich die Luteinzellen weniger mit Eosin und Hämatoxylin.

In Tieren, die in einer noch späteren Periode und nicht lange vor dem Ende der Schwangerschaft untersucht wurden, finden sich ebenfalls die drei Generationen von reifen Follikeln, nämlich solche, die bereits der Degeneration verfallen sind, guterhaltene und Follikel, die einen Übergang von Follikel 4 in reife Follikel darstellen. Es finden sich allerdings nicht in jedem Falle alle 3 Generationen reifer

Follikel. Eine große Zahl der Follikel 3 und 4 unterliegt der Degeneration; doch ist eine gewisse Zahl derselben gut erhalten. In den einzelnen Fällen variiert die Zahl der guten und degenerierten Follikel. Gleichzeitig wachsen junge Follikel heran, und wie dies auch sonst der Fall ist, gehen die Follikel 3 und 4, die nicht völlig reif werden, unter und deren Granulosa degeneriert, die typische Bindegewebsatresie tritt ein, deren verschiedene Stufen wir daher auch zu dieser Zeit finden.

Das Corpus luteum zeigt ebenfalls zu dieser Periode gewisse Charaktere der Degeneration.

Nun mögen noch einige Bemerkungen über die reifen Follikel folgen. Dieselben sind zu dieser Zeit gewöhnlich von beträchtlicher Größe; es findet sich in diesen reifen Follikeln nicht nur eine relative Hypertrophie der Granulosazellen, sondern auch die Internazellen können an Volumen zunehmen.

Wir sahen, daß bei weitem die Mehrzahl der Follikel degeneriert, bevor sie sprungreif geworden sind. Woher kommt es nun, daß einige Follikel dieser vorzeitigen Degeneration entgehen? Ich habe besonders darauf geachtet, ob die sprungreif werdenden Follikel sich irgendwie von den gewöhnlichen Follikeln unterscheiden; ich glaube, daß wenigstens in vielen Fällen die Lage eines Follikels entscheidet, ob er sprungreif werden oder vorzeitig degenerieren wird.

Sehr häufig, aber nicht immer, sind die reifen Follikel in einer besonders günstigen Lage, soweit der Blutzufuß in Betracht kommt. Sie liegen sehr oft direkt gegenüber dem Hilus des Ovariums, in den die Gefäße eintreten, so daß die größten Gefäßzweige diese Follikel umgeben. Dadurch werden sie in eine besonders günstige Lage im Vergleich zu den andern Follikeln der gleichen Generation gebracht und sie werden sprungreif, während die andern degenerieren. Ich halte es für wahrscheinlich, daß hierin die wesentliche Bedingung zu suchen ist, die das Schicksal verschiedener Follikel entscheidet. Falls dies nun sich so verhalten sollte, mußte die Stelle des Ovariums, die dem Hilus gegenüber liegt, häufig der Sitz von Corpora lutea sein und die Struktur des Ovariums müßte natürlich dadurch beeinflußt werden. Auf diese Punkte sollte weiterhin geachtet werden.

Wir sehen, daß die sprungreifen Follikel ebenfalls nach einiger Zeit der Degeneration verfallen, falls sie nicht vorher sich in Corpora lutea umwandeln. Sie sind also nicht absolut resistent, aber sie widerstehen schädlichen Einflüssen besser als die gewöhnlichen Follikel 4, die während und kurz vor der Ovulation degenerieren, während die sprungreifen Follikel zu dieser Zeit größtenteils erhalten bleiben und in ihnen nur ein relativ kleiner Teil der Granula degeneriert, nämlich ein Teil des Cumulus ovigerus.

Ovarien von Meerschweinchen, die kurz vorher geboren oder abortiert hatten.

In einem Falle wurde 10 Minuten nach beendigter Geburt folgender Befund erhoben: Fast alle Follikel 3 und 4 zeigten Degeneration der Granulosa; die Follikel

1 und 2 waren gut erhalten. Andere Follikel fanden sich in einem frühen Stadium der Bindegewebsatresie. Einige sprungreife Follikel, die größer waren als die zu andern Zeiten gesehenen, waren vorhanden; nur ausnahmsweise fand sich in ihnen eine Mitose. Andere reife Follikel waren der Degeneration verfallen. Das Corpus luteum zur Zeit des Endes der Schwangerschaft war abgeblaßt.

Wir sehen also auch hier, daß, während die andern großen Follikel degenerieren, einige reife Follikel noch nach der Geburt erhalten sind, sich also als widerstandsfähiger erweisen; ferner stellen wir fest, daß diese reifen Follikel, die wir kurz vor der Ovulation finden, größer sind als andere, im übrigen ihnen gleichende reife Follikel.

Gewöhnlich findet einige Stunden nach beendigter Geburt eine neue Kopulation statt, auf die sodann eine Ovulation folgt. Zuweilen ist es möglich, die Ovulation aufzuschieben, falls die Kopulation verhindert wird. Es ist nun von Interesse, festzustellen, wie sich Ovarien verhalten, bei denen eine Ovulation nach der Geburt ausblieb. 33 Stunden nach der Geburt fanden sich große reife Follikel, die nur ausnahmsweise Mitosen in der Granulosa besaßen. Die Interna dieser Follikel ist infolge des bedeutenden interfollikulären Druckes komprimiert, aber dennoch hyperämisch. Diese Follikel haben die typische günstige Beziehung zu den Blutgefäßen; sie persistierten offenbar von der der Geburt vorangehenden Periode her. Schon einige Follikel 3 zeigen Granulosadegeneration; doch sind noch einige Follikel 4 erhalten, während andere Degeneration der Granulosa zeigen.

In einem andern Falle wurden 8 Stunden nach beendigter Geburt Einschnitte in die Ovarien gemacht,  $2\frac{3}{4}$  Stunden später starb das Tier. Auch in diesem Falle war, vielleicht infolge des operativen Eingriffs, die spontane Ovulation unterblieben. Auch hier waren guterhaltene sprungreife Follikel vorhanden;; andere große Follikel waren angeschnitten worden, ohne daß die Anfänge einer Corpus-luteum-Bildung vorliegen. Die meisten Follikel 3 und 4 zeigen Degeneration der Granulosa. Also auch in diesem Falle Persistenz der sprungreifen Follikel und ausgedehnte Granulosadegeneration der Follikel 3 und 4.

Es wurde ferner eine Anzahl von Ovarien untersucht, in denen in der letzten Periode der Schwangerschaft entweder Abort stattgefunden hatte oder die Föten in utero gestorben waren, die Ausstoßung noch nicht stattgefunden bzw. experimentell verhindert worden war. In den betreffenden Fällen hatte Abort ungefähr 1, 3 bis 4, 6 und 7 bis 10 Tage vor der Herausnahme der Ovarien stattgefunden. In allen diesen und einigen andern Fällen fanden sich reife Follikel, gewöhnlich sogar mehrere Generationen derselben. Viele Follikel 3 und 4 zeigten Degeneration der Granulosa, doch waren auch guterhaltene Follikel vorhanden. In einem Falle (24 Stunden nach dem Abort) war die Granulosadegeneration so allgemein wie in Ovarien, in denen eine Ovulation bevorsteht, auch in kleinen Follikeln fand sich Granulosadegeneration. Vielleicht wäre in diesen Ovarien binnen kurzem eine spontane Ovulation erfolgt.

Wir sehen also, daß nach dem Absterben der Föten die sprungreifen Follikel

erhalten bleiben, sich vielleicht sogar neue bilden und die Granulosadegeneration der Follikel 3 und 4 gewöhnlich ausgesprochen ist. Offenbar bereiten sich diese Ovarien zu einer neuen Ovulation vor.

Wir sehen also, daß das gehäufte Vorkommen von sprungreifen Follikeln gegen Ende der Schwangerschaft nicht von dem Leben der Föten und wohl auch nicht direkt von der Schwangerschaft abhängt. Während der Schwangerschaft ist jedenfalls trotz des Vorhandenseins von Corpora lutea die Bildung von freien Follikeln, die sich sogar in mehreren Generationen finden können, nicht gehemmt, sondern dieselbe ist eher begünstigt. Vielleicht regt das Ausbleiben der Follikelruptur während der Schwangerschaft die starke Entwicklung der sprungreifen Follikel zugleich mit bedeutender Degeneration der Follikel 3 und 4 an, ein Vorgang, der dann auch nach der Unterbrechung oder natürlichen Beendigung der Schwangerschaft gewöhnlich so lange bestehen bleibt, bis eine neue Ruptur stattfindet.

24 Stunden nach einem Abort können sich noch Mitosen in den abgeblaßten Luteinzellen finden; später tritt dann Vakuolisierung und stärkere Rückbildung in dem Corpus Luteum ein.

#### Auf welche Weise verhindert das Corpus luteum die Ovulation?

In früheren Untersuchungen<sup>1)</sup> haben wir gezeigt, daß die Anwesenheit eines wohlerhaltenen Corpus luteum oder sogar lediglich eines Teiles eines solchen die Ovulation verhindert. Ich ließ es damals unentschieden, ob diese Hemmung darauf beruht, daß unter dem Einfluß des Corpus luteum die Reifung von Follikeln unterbleibt oder ob das Corpus luteum die Ruptur reifer Follikel verhindert. Die oben mitgeteilten Beobachtungen machen es möglich, diese Frage im wesentlichen zu entscheiden. Wir sahen, daß in einer beträchtlichen Zahl von Fällen Follikel ausreifen, obwohl wohlerhaltene, funktionierende Corpora lutea in den Ovarien vorhanden sind; wir sehen, daß insbesondere während der Schwangerschaft, wo die Corpora lutea eine stärkere Ausbildung erfahren, als außerhalb der Schwangerschaft, reife Follikel häufiger gefunden wurden, als in nicht schwangeren Tieren. Aber diese reifen Follikel bleiben erhalten und gehen später zugrunde; das Corpus luteum verhindert die Ruptur; das Corpus luteum ist nicht imstande, die Reifung der Follikel zu verhindern.

#### Ist es möglich, durch künstliches Eröffnen eines Follikels ein Corpus luteum zu erzeugen?

Schon vor einigen Jahren versuchte ich, ob es möglich ist, durch Einschnitte in Follikel künstlich die Ausbildung von Corpora lutea zu bewirken. Meine Er-

<sup>1)</sup> D. med. Wschr. Nr. 1, 1911.

gebnisse waren negativ. Die Einschnitte wurden zu verschiedenen Zeiten des sexuellen Zyklus unternommen. Insbesondere wurden solche Versuche auch vorgenommen in Tieren, die Neigung zur Kopulation zeigten und daher anscheinend reife Follikel besaßen.

Nur in einem Falle ist es mir wahrscheinlich gelungen, ein Corpus luteum experimentell zu erzeugen, und dieser Fall ist deshalb besonders interessant, weil er zeigt, daß die künstliche Eröffnung eines reifen Follikels und die Umwandlung des Follikels in ein Corpus luteum stattfinden kann, ohne daß die allgemeine Degeneration der Granulosa der Follikel stattfindet, die wir bei der spontanen Ruptur finden; die Degeneration der Granulosa wird durch die der s p o n t a n e n Follikelruptur vorhergehenden Vorgänge bewirkt und steht in keiner direkten Beziehung zur Umwandlung dieses Follikels in ein Corpus luteum.

In dem Falle, den wir erwähnten, handelte es sich um ein Meerschweinchen, das durch sein Verhalten anzeigte, daß es kurz vor einer Ovulation stand. In das linke Ovarium wurden mehr oberflächliche, in das rechte Ovarium wurden tiefere Vertikalschnitte angelegt. 3 Tage nach der Operation wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen. Äußerlich waren einige hämorrhagische Punkte auf der Oberfläche der Ovarien sichtbar.

Mikroskopisch fanden sich gute Follikel der Größe 1, 2 und 3; die Follikel 4 zeigten Granulosadegeneration. Außerdem war hier eine Anzahl von Follikeln vorhanden, die in Bindegewebsatresie begriffen waren. Auch ein reifer Follikel und einer, in dem Granulosadegeneration eingetreten war, waren vorhanden. Dieses Bild zeigte, daß in diesem Falle eine spontane Ovulation nicht stattgefunden hatte. Nichtsdestoweniger hatte sich ein kleines gut erhaltenes Corpus luteum gebildet. Es lag an der Oberfläche des Ovariums; im Inneren desselben fand sich Blut sowie Bindegewebe. In den Luteinzellen waren Mitosen vorhanden; außerdem waren Gefäße in das Corpus luteum gewachsen.

Das Alter eines solchen Corpus luteum dürfte etwa 3 Tage sein; es entspricht also der Zeit, da Einschnitte in das Ovarium gemacht wurden, und wir haben allen Grund, anzunehmen, daß ein reifer Follikel angeschnitten wurde und sich in ein Corpus luteum umwandelte und daß gleichzeitig andere reife Follikel weiterbestanden oder degenerierten.

Die Ovarien von Tieren, die anscheinend in der der Ovulation direkt vorhergehenden Periode standen, in denen aber eine Kopulation verhindert wurde.

Die Ovarien von 16 derartigen Meerschweinchen wurden innerhalb der dieser Periode folgenden 29 Tage untersucht. In 11 dieser Meerschweinchen fand trotz der fehlenden Kopulation eine spontane Ovulation statt, aber in einem oder mehreren Fällen erst mit einer gewissen Verzögerung. In 5 Fällen unterblieb die Ruptur der Follikel. Also in der Mehrzahl der Fälle findet Ovulation auch ohne vorangehende Kopulation statt. In 7 Fällen war die Entwicklung dieser Ovarien pathologisch und zwar hypotypisch, wie wir dies später genauer beschreiben werden, also in einem relativ beträchtlichen Prozentsatz. In der Mehrzahl dieser pathologischen (hypotypischen) Ovarien war die spontane Ovulation ausgeblieben, aber in anderen hatte dieselbe stattgefunden, ehe die hypotypische Entwicklung einsetzte. In den normalen Ovarien hatte achtmal eine spontane Ovulation stattgefunden und nur in einem Falle war dieselbe ausgeblieben.

In der Mehrzahl dieser normalen Ovarien fanden sich unter den Follikeln 3 und 4 sowohl solche, die guterhalten, als auch solche, die in Degeneration begriffen waren; und in 4 Fällen waren reife Follikel vorhanden; in 5 Fällen fehlten dieselben, also wie gewöhnlich in mehr als der Hälfte der Ovarien nicht schwangerer Tiere fehlten die reifen Follikel.

Auffallend ist in diesen Fällen die relativ große Zahl pathologischer Ovarien. Worauf dieses Vorkommen beruht, läßt sich vorläufig nicht mit Sicherheit sagen.

Die Ovarien von Tieren, die, nachdem sie geboren hatten, nicht kopulierten.

Einige Stunden, nachdem ein Meerschweinchen Junge geworfen, ist das Tier zur Kopulation bereit. Wird diese verhindert, so findet nichtsdestoweniger in der großen Mehrzahl der Fälle eine spontane Ovulation statt. In 28 derartigen Fällen waren nur 2 Tiere, bei denen mit Sicherheit behauptet werden kann, daß im Laufe der nächsten 33 Stunden, resp. 6 Tage keine spontane Ovulation stattfand. In dem einen dieser beiden Fälle waren 7 Stunden nach der Geburt Einschnitte in die Ovarien gemacht worden, und es ist wohl möglich, daß die Operation die Ovulation verhinderte. In dem anderen Fall unterblieb die Ovulation, ohne daß ein experimenteller Eingriff stattgefunden. In diesen beiden Fällen persistierten reife Follikel oder neue fuhren fort, sich zu bilden, während in dem einen Fall gleichzeitig andere reife Follikel degenerierten.

In 2 oder 3 weiteren Fällen, in denen die Ovarien zu einem späteren Termin untersucht wurden, fand die Ovulation wahrscheinlich nicht direkt nach der Geburt statt; in 21 Fällen fand die Ovulation rechtzeitig statt, obwohl die Kopulation unterblieben war. In 3 Fällen fand eine hypotypische Entwicklung der Follikel statt; in diesen 3 Tieren hatte eine spontane Ovulation stattgefunden. In den übrigen Fällen waren die Follikel normal und zeigten die gewöhnlichen Variationen. In der Mehrzahl der Fälle fanden sich in diesen Ovarien reife Follikel.

Die Ovarien von weiblichen Meerschweinchen, die niemals mit Männchen zusammengewesen waren.

Die Ovarien solcher (12 Monate alter) Tiere zeigten typische Corpora lutea und reife Follikel, in denen die Interna hyperämisch war. Die Mehrzahl der Follikel 4 war granulosa-degeneriert; einzelne waren gut erhalten. Also hatte typische Ovulation auch ohne den mit der Anwesenheit des Männchens verbundenen Reiz stattgefunden. In einem anderen unter denselben Bedingungen gehaltenen Tiere war ein Corpus luteum nicht vorhanden; auch hatte noch keine Ovulation stattgefunden. Die Follikel 4 zeigten Degeneration der Granulosa. In zwei anderen Tieren, die innerhalb der letzten Wochen getrennt vom Männchen gehalten worden waren und die keine Neigung zur Kopulation zeigten, hatte ebenfalls noch nie eine Ovulation stattgefunden und in beiden Tieren waren die Follikel hypotypisch.

Die Ovarien von Tieren, deren Tuben innerhalb einiger Tage nach der Ovulation unterbunden worden waren.

In 40 Tieren wurden zu bestimmten Zwecken bald nach der Ovulation die Tuben unterbunden; hierbei wurden in einer Anzahl von Fällen die Gefäße, die die Tube begleiten, mitunterbunden, in anderen Fällen wurden die Tuben allein unterbunden. Unter diesen 40 Fällen fanden sich 7, in denen die Entwicklung der Follikel hypotypisch war, ein relativ hoher Prozentsatz. Ob die relative Häufigkeit der Hypotypie in diesen Fällen Zufall war oder ursächlich zu der Unterbindung der Gefäße oder Tuben in Beziehung stand, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Die Bildung der reifen Follikel wird nicht verhindert durch die Unterbindung, ebensowenig die spontane Ruptur von Follikeln zu Zeiten, da die Corpora lutea degeneriert sind. Nach 11 Tagen können sich bereits reife Follikel finden und nach 15 Tagen reife Follikel, in denen Granulosadegeneration begonnen hat. Ovarien, in denen reife Follikel vorhanden sind, und solche, in denen sie fehlen, finden sich ungefähr in gleicher Zahl. In bezug auf die Zahl der guterhaltenen und degenerierenden Follikel 3 und 4, finden sich die früher erwähnten Variationen. Einige Beispiele mögen angeführt werden, die das Verhalten der Follikel unter diesen Umständen zeigen. Nach 19 Tagen sind die meisten Follikel 3 und 4 in Granulosadegeneration begriffen; nur einige wenige Follikel 3 sind gut erhalten. Nach 11 Tagen sind die Follikel 3 und 4 in Granulosadegeneration begriffen; es findet sich ein wohlerhaltener Follikel von der Größe 4. Nach 10 Tagen finden sich einige wohlerhaltene Follikel 3 und 4; die meisten Follikel zeigen jedoch beginnende Degeneration der Granulosa. Nach 13½ Tagen findet sich in vielen Follikeln 3 und 4 Degeneration der Granulosa; wenige Follikel sind gut erhalten. Nach 14 Tagen finden sich wohlerhaltene Follikel 3 und 4, andere Follikel derselben Größe zeigen Degeneration der Granulosa. Nach 16 Tagen finden sich dieselben Arten von Follikeln, jedoch sind die meisten Follikel 3 in Degeneration begriffen; ähnlich ist der Befund nach 15 Tagen. Nach 16 Tagen sind in einem anderen Fall die große Mehrzahl der Follikel 3 und 4 gut erhalten, nur sehr wenige Follikel 3 zeigen Degeneration der Granulosa. Nach 23 Tagen finden sich gute Follikel 3, andere Follikel 3 und 4 sind in Granulosadegeneration begriffen. Nach 34 Tagen finden sich gute Follikel 3 und 4, andere Follikel 4 zeigen Degeneration der Granulosa,

Diese Beispiele mögen genügen, um die quantitativen Variationen zu zeigen, die wir finden.

Hat bald nach der Ovulation erfolgende Exstirpation eines Ovariums einen Einfluß auf die zyklischen Vorgänge in dem zurückbleibenden Ovarium?

Es ist bekannt, daß nach Exstirpation eines Ovariums in dem zurückgelassenen Ovarium nach einiger Zeit Hypertrophie eintritt. Es war aus diesem und aus anderen Gründen von Interesse zu untersuchen, ob Exstirpation eines Ovariums die zyklischen Vorgänge in dem zurückgelassenen Ovarium beeinflußt.

Es wurde daher in 13 Tieren in den nächsten Tagen nach der Ovulation ein Ovarium exstirpiert, und 14—18 Tage nach der Ovulation das andere Ovarium untersucht. Die Exstirpation des ersten Ovariums fand innerhalb der ersten fünf Tage, in einigen Fällen schon am Ende des ersten Tages nach der Ovulation statt.

Das Ergebnis war wie folgt: In 2 Fällen fand sich hypotypische Entwicklung trotz der Exstirpation des einen Ovariums. In dem einen dieser beiden Fälle fand sich in dem zurückgelassenen Ovarium ein Corpus luteum, in dem anderen war ein Corpus luteum lediglich in dem zuerst exstirpierten Ovarium vorhanden gewesen. Trotz Abwesenheit eines Corpus luteum (eines Faktors, der eine neue Ovulation beschleunigt), kann also hypotypische Entwicklung stattfinden. Ferner ist bemerkenswert, daß trotz der hypotypischen Entwicklung in dem Falle, in dem ein Corpus luteum in dem zurückgebliebenen Ovarium vorhanden war, in dem Uterus sich gute Plazentome bildeten, nachdem die entsprechenden Einschnitte in den Uterus gemacht worden waren. Dies beweist wiederum, daß das Corpus luteum und nicht die gewöhnlichen Follikel die Entwicklung der Plazentome bestimmen. Interessant ist ferner die Tatsache, daß obwohl in 5 Fällen in dem zurückgelassenen Ovarium ein Corpus luteum nicht vorhanden war, eine vorzeitige Ruptur dennoch nur in einem dieser Fälle, nämlich 15 Tage 6 Stunden nach vorangegangener Kopulation stattfand, während in den anderen Fällen, nämlich 14½ Tage, 16 Tage 19½ Stunden, 17 Tage und 14 Tage 18½ Stunden nach vorangegangener Kopulation trotz Fehlens der Corpora lutea keine neue Ovulation stattgefunden hatte. Dies legt die Annahme nahe, daß die Quantität des vorhandenen Ovariums oder der vorhandenen Follikel die Ovulation beeinflußt, eine Annahme, die in weiteren Versuchen zu prüfen sein wird.

Das Verhalten der Follikel, insbesondere die Entwicklung von reifen Follikeln wird durch die Exstirpation eines Ovariums nicht beeinflußt. Reife Follikel entwickelten sich in ungefähr der Hälfte der Fälle. Die Anwesenheit resp. das Fehlen eines Corpus luteum schien die Entwicklung der reifen Follikel nicht zu modifizieren; jedenfalls waren sie nicht häufiger vorhanden in Fällen, in denen die Corpora lutea fehlten. Dieser Befund stimmt überein mit den anderen Ergebnissen, denen zufolge das Corpus luteum nicht das Reifen der Follikel, sondern nur die Eröffnung von Follikeln hemmt.

Die Follikel zeigen die gewöhnlichen Variationen, und die Abwesenheit oder das Vorhandensein eines Corpus luteum hat keinen Einfluß darauf. So finden sich zum Beispiel nach 14½ Tagen schon in den Follikeln 3 vielfach Degeneration der Granulosa, Corpus luteum und reife Follikel fehlen hier; nach 16 Tagen 16 Stunden fanden sich guterhaltene Follikel der Größe 1 bis 4; andere Follikel 4 zeigten Degeneration der Granulosa, ein guterhaltenes Corpus luteum, ebenso wie reife und degenerierende reife Follikel waren vorhanden; nach 16 Tagen 19 Stunden

fanden sich wohlerhaltene und degenerierte Follikel 3 und 4; ein Corpus luteum fehlte. Nach 17 Tagen 5 Stunden waren die Follikel 3 gut erhalten, die Follikel 4 degeneriert; einige vorher reife Follikel waren in Degeneration begriffen. Ein gut erhaltenes Corpus luteum war vorhanden.

Die Ovarien von Meerschweinchen, denen im Verlauf der ersten Woche nach stattgefundenener Ovulation die Corpora lutea vollständig oder unvollständig extirpiert worden waren<sup>1)</sup>.

In einer ersten (früheren) Versuchsreihe wurden 12 Tiere benutzt. In diesen Versuchen wurden die Corpora lutea meist innerhalb der ersten Tage nach der Kopulation extirpiert; sodann wurden die Ovarien gewöhnlich 15 bis 18 Tage nach der Kopulation zur Untersuchung entnommen.

In 2 Fällen fanden sich hypotypische Ovarien; in einem dieser beiden Fälle war kein Corpus luteum zurückgelassen, in dem anderen war ein Teil eines vakuolär gewordenen Corpus luteum zurückgelassen worden. In einem dritten Fall wurde ebenfalls ein pathologischer Befund erhoben; derselbe wich aber von der gewöhnlichen Hypotypie ab. In diesem Falle (16 Tage nach der Kopulation) war das Tier in einem geschwächten Zustand, ehe die Ovarien entnommen wurden. In fast allen, auch in kleinen Follikeln fand sich Degeneration der Granulosa; das nekrotische Material wurde jedoch nicht wie gewöhnlich aus der Follikelhöhle resorbiert, sondern Bindegewebe wuchs in das nekrotische Material und Phagozyten nahmen es auf. Eine Reifung der Follikel fand nicht statt.

In den Ovarien von 7 Tieren fanden sich reife Follikel, in einem dieser Tiere war in einem reifen Follikel der Beginn der Granulosadegeneration vorhanden; diese reifen Follikel fanden sich sowohl in Tieren, in deren Ovarien kein Corpus luteum zurückgelassen, als auch in Tieren, in denen ein guterhaltenes oder Teile eines gut erhaltenen oder vakuolisierten Corpus luteum zurückgelassen worden waren. Im übrigen fand sich das gewöhnliche Bild der Follikel in diesen Ovarien; insbesondere sei noch hervorgehoben, daß reife Follikel sich auch in solchen Ovarien finden konnten, in denen die große Mehrzahl der Follikel wohlerhalten und in denen wenig Granulosadegeneration vorhanden war.

In den pathologischen Ovarien fanden sich natürlich reife Follikel nicht.

In den Ovarien eines im übrigen normalen Tieres fanden sich in einem Falle keine reifen Follikel, obwohl ein Corpus luteum in diesem Falle nicht zurückgelassen worden war. Eine direkte Beziehung zwischen der Anwesenheit, resp. dem Fehlen von reifen Follikeln und von Corpora lutea läßt sich daher nicht feststellen.

<sup>1)</sup> Über diese Versuche wurde bereits in einem andern Zusammenhange berichtet (D. med. Wschr. Nr. 1, 1911). Es sei hier ein Irrtum richtiggestellt, der sich in die frühere Mitteilung einschlich. Seite 10 Zeile 21 sollte es heißen: „in einem Versuche“ anstatt „in zwei Versuchen“. An den Ergebnissen der Versuche wird dadurch nichts Wesentliches geändert.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden 42 Tiere benutzt. In vier dieser Fälle war die Exstirpation der Corpora lutea vollständig gewesen, und nichts destoweniger hatte eine neue Ovulation nicht stattgefunden. In dem ersten dieser Fälle wurden die Ovarien 17 Tage 17 Stunden nach der letzten Kopulation untersucht. Eine große Anzahl der Follikel 3 und 4 zeigten Degeneration der Granulosa, andere Follikel waren gut erhalten. Es fanden sich reife Follikel, sowie reife Follikel, in denen Degeneration der Granulosa begonnen hat.

In dem zweiten Fall hatte das Tier vor der Herausnahme der Ovarien abortiert; die Follikel 4 waren teilweise gut erhalten, teilweise zeigten sie Degeneration der Granulosa. Es fanden sich reife und der Reife nahe Follikel. Die Untersuchung war 17 Tage nach der letzten Kopulation vorgenommen worden. In dem dritten Falle fanden sich gute und granulosa-degenerierte Follikel 3 und 4, reife Follikel und reife Follikel, die in Degeneration begriffen waren. Die Untersuchung der Ovarien erfolgte 16½ Tage nach der Kopulation. In dem vierten Falle (15 Tage nach der Kopulation) war die Degeneration der Granulosa bedeutend; reife Follikel waren vorhanden. Wir finden also in allen diesen vier Fällen reife Follikel.

In diesen, sowie in den anderen Versuchen dieser Serie war in der großen Mehrzahl der Fälle relativ häufiger als in der ersten Versuchsreihe die Exstirpation der Corpora lutea gegen Ende der ersten Woche vorgenommen worden.

In 25 weiteren Fällen erfolgte nach vollständiger Exstirpation der Corpora lutea eine vorzeitige Ovulation. In 9 Fällen, in denen die Exstirpation der Corpora lutea unvollständig gewesen war, war keine Ovulation erfolgt; zugleich waren reife Follikel vorhanden (in zweien dieser Fälle war bei der Herausnahme der Ovarien Schwangerschaft vorhanden). In 4 weiteren Fällen mit unvollständiger Exstirpation der Corpora lutea fehlten reife Follikel. In diesen Fällen können die Follikel viel oder wenig Degeneration der Granulosa zeigen; in einem dieser vier Tiere war Schwangerschaft vorhanden.

Schwangerschaft kann sich auch in solchen Tieren finden, in denen nach vollständiger Exstirpation der Corpora lutea eine vorzeitige Ovulation stattgefunden hatte. Reife Follikel finden sich also in etwas mehr als  $\frac{2}{3}$  der Fälle, in denen die Exstirpation der Corpora lutea unvollständig gewesen war.

#### Pathologische Abweichungen von dem normalen Zyklus des Säugetierovariums und ihre Beziehungen zur Sterilität.

Wir haben bereits oben an verschiedenen Stellen dieser Mitteilung auf pathologische Veränderungen hingewiesen, die den normalen Zyklus im Ovarium treffen können; hier sollen genauere Angaben hierüber gemacht werden.

Im ganzen wurden die Ovarien von ungefähr 380 Meerschweinchen auf Serienschnitten untersucht. In 54 Fällen fanden sich pathologische Abweichungen von dem normalen Zyklus. Wir können nun 26 Tiere gesondert betrachten; in den Ovarien dieser wurden mit einem kleinen Thermokauter gewisse Teile des Ovariums,

meist Corpora lutea und deren Umgebung, ausgebrannt. In 15 dieser 26 Tiere fanden sich pathologische Veränderungen im Zyklus. Falls wir also von diesen besonderen Fällen absehen, finden wir unter 354 Tieren in 39 Fällen Abweichungen von dem normalen Zyklus, also in etwa 11% aller Tiere.

Wir können diese pathologischen Abweichungen in zwei Klassen einteilen a) Fälle, in denen entweder zu starke oder zu schwache Degeneration der Granulosa beobachtet wird, und b) Hypotypie des Zyklus. In diesen Fällen entwickeln sich die Follikel nicht voll, sie bleiben auf einer früheren Entwicklungsstufe stehen, und Bindegewebe wächst zu frühzeitig in die Granulosa oder in die Follikelhöhle. Dazu kommen noch einige verwandte Zustände. Die Hypotypie stellt die wichtigste pathologische Abweichung von dem normalen Zyklus dar.

Zuerst wollen wir kurz Abweichungen in der Degeneration der Granulosa betrachten.

In 2 Fällen fanden wir Ovarien, in denen eine abnorm starke Degeneration der Granulosa vorhanden war. Im ersten Tiere waren 3 Tage nach der Kopulation die Corpora lutea total extirpiert worden; 13 Tage später, also 16 Tage nach der Kopulation, wurden die Ovarien untersucht. Es fanden sich einige Follikel, zwei mit wohlerhaltener Granulosa; aber in andern Follikeln 2 und sogar 1 fand sich Degeneration der Granulosa; ebenso fand sich Degeneration der Granulosa in Follikel 3 und 4. Zugleich war hier die Resorption der nekrotischen Granulosa sehr verlangsamt, und Bindegewebe und Phagozyten wucherten in die Höhle ein; die Phagozyten waren wahrscheinlich lediglich losgelöste Bindegewebszellen. Diese abnorm starke Degeneration der Granulosa war vielleicht durch die Schwäche des Tieres veranlaßt; die unzureichende Zirkulation mag die direkte Ursache gewesen sein, die auch die verlangsamte Resorption der Granulosa veranlaßte.

In einem 2. Falle wurden 7½ Tage nach der Kopulation Einschnitte in den Uterus gemacht; 14 Tage später wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen; in den Follikeln der verschiedensten Größe fand sich Degeneration der Granulosa, sogar in kleinen Follikeln; auch in einem fast reifen Follikel fand sich etwas Degeneration der Granulosa. In diesem Fall ist die Ursache der Degeneration unbekannt. Das Corpus luteum war teilweise vakuolär.

Wäre hier ein reifer Follikel ohne Degeneration der Granulosa vorhanden gewesen, so könnte es sich um das der Ovulation direkt vorhergehende Stadium handeln. Vielleicht liegt trotz der teilweisen Degeneration der reifen Follikel ein solches Ovarium vor. In diesem Falle würde es sich also um ein sonst normales Ovarium handeln mit frühzeitiger Degeneration der Granulosa des reifen Follikels.

In 2 andern Fällen war die Degeneration der Granulosa nur in außerordentlich geringfügigem Maße vorhanden.

In dem ersten dieser beiden Fälle wurden 4 Tage 17 Stunden nach der Kopulation die Corpora lutea exziiert, 3 Tage 20 Stunden nach der ersten Operation wurden Einschnitte in den Uterus gemacht, und 18½ Tage nach der Kopulation wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen. Die Follikel 3 und 4 waren gut erhalten, Degeneration der Granulosa fehlte fast völlig. Ein reifer Follikel hatte sich nicht entwickelt. Es ergab sich, daß ein Corpus luteum zurückgelassen worden war bei der ersten Operation, und zugleich war Schwangerschaft vorhanden.

In einem zweiten Falle handelte es sich um ein junges Tier mit kleinen Ovarien. 1 Tag 21 Stunden nach der Kopulation wurden Einschnitte in den Uterus angelegt, 12 Tage später wurden die Ovarien zur Untersuchung herausgenommen. Es fanden sich Follikel verschiedener Größe, auch vollentwickelte, mit Mitosen in der Granulosa, Degeneration der Granulosa fehlte aber. Reife

Follikel waren nicht vorhanden. Das Corpus luteum, das von der letzten Ovulation herrührte, war gut erhalten; auch bewies das Vorhandensein eines „gelben Körpers“, daß schon früher eine Ovulation stattgefunden und der letzten vorangegangen war.

Vielleicht zeigen diese Veränderungen der Granulosa ein langsames Tempo in der Entwicklung und Atresie der Follikel an; es fehlen daher auch reife Follikel. Jedenfalls sind diese bisher angeführten Abweichungen vor dem normalen Zyklus von viel geringerer Bedeutung als die folgende Störung, die Hypotypie des Zyklus. Diese Hypotypie ist die häufigste pathologische Erscheinung, die wir finden, und sie mag zur zeitweisen Sterilität führen. Die typische Hypotypie besteht darin, daß die Follikel nicht den gewöhnlichen Entwicklungszyklus durchgehen, sondern daß die Entwicklung der Follikel auf einem zu frühen Stadium stehen bleibt und daß dann regressive Veränderungen eintreten. Wir finden in typischen Fällen guterhaltene Follikel 1 und 2. Ehe nun die Follikel 2 sich in Follikel 3 umwandeln, degenerieren einzelne Granulosazellen; und bald darauf zieht Bindegewebe in die Follikelhöhle und füllt sie aus. Der Follikel wird vorzeitig atretisch. Da auf diesen Stufen der Entwicklung die Granulosazellen nur in relativ geringer Zahl vorhanden sind, so tritt diese Degeneration der Granulosa nicht markant hervor und der Schnitt durch ein Ovarium unterscheidet sich unter dem Mikroskop deutlich von dem Schnitt durch ein normales Ovarium. Die Degeneration der Granulosa ist kaum wahrnehmbar; wir sehen in der Hauptsache guterhaltene Follikel 1 und 2 und atretische Follikel 2, in den verschiedenen Stadien der Bindegewebsorganisation und Atresie. In anderen Fällen geht die Entwicklung der Follikel etwas weiter, ehe die Atresie eintritt, sie entwickeln sich nahezu zu Follikeln 3 oder einige Follikel können sogar die Größe 3 erreichen. Diese Formen der Hypotypie stellen die häufigste pathologische Form des ovariellen Zyklus dar. Einige Variationen des Zyklus werden gelegentlich beobachtet, die in gewissen Beziehungen zur Hypotypie stehen. So kann es vorkommen, daß Bindegewebe von der Interna in die Granulosa einzieht, ohne daß die Granulosa degeneriert ist. In anderen Fällen ist die Entwicklung der Follikel im allgemeinen normal, aber in einen Follikel 2, in dem die Granulosa langsam degeneriert, zieht Bindegewebe vorzeitig ein.

Es sollen nun einige Beispiele für diese hypotypische Entwicklung angeführt werden, die die verschiedenen Fälle, unter denen sie vorkommt, illustrieren mögen.

1. In einem ungefähr 480 g schweren Meerschweinchen wurden 20 Stunden nach der Kopulation die Tuben unterbunden, 5½ Tage später wurde Paraffin in den Uterus injiziert und 8 Tage nach der Injektion, 14½ Tage nach der Kopulation, wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen. Die Corpora lutea waren klein und zeigten beginnende Vakuolisierung der Luteinzellen in der Peripherie des Corpus luteum. Es fanden sich guterhaltene Follikel 1 und 2; dann trat Atresie ein, und viele Follikel zeigten diese Bindegewebsatresie; die Degeneration der Granulosa trat stark zurück. Hier sehen wir, wie dies oft der Fall ist, daß nach vorheriger Reifung von Follikeln und nach typischer Ovulation, die zur Bildung des Corpus luteum führte, Hypotypie eintrat. Wir stellen ferner fest, daß diese Hypotypie in einem nicht jungen Tiere sich einstellen kann, und besonders bemerken wir, daß in diesem Falle schon frühzeitig degenerative Veränderungen am Corpus luteum eintreten und daß das Corpus luteum relativ klein ist; diese Abweichungen im Verhalten des Corpus luteum finden wir nicht selten bei Hypotypie.

2. Ein Meerschweinchen befand sich anscheinend in dem Stadium des sexuellen Zyklus, in dem die Kopulation gewöhnlich stattfindet, in der Periode der sexuellen Erregung. In diesem Falle wurde eine Kopulation verhindert. 6 Tage später wurden Einschnitte in den Uterus gemacht, und 10 Tage darauf wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen. Dieselben waren, wie dies nicht selten bei Hypotypie der Fall ist, klein. Eine Ovulation hatte bei diesem Tiere noch nie stattgefunden. Es fanden sich weder junge noch alte, sich zurückbildende Corpora lutea. Guterhaltene Follikel 1 und 2 waren vorhanden; eine Anzahl von Follikeln erreichte beinahe, aber nicht ganz, die Größe 3. Ein wohlerhaltener Follikel 3 fand sich nicht; ehe diese Größe erreicht wurde, trat Degeneration der Granulosa und Bindegewebeinwanderung ein. Ein Reifen der Follikel fand nicht statt unter diesen Umständen. Solange dies durch die Hypotypie unmöglich gemacht ist, kann eine Ovulation nicht eintreten. Hier sehen wir ein Beispiel, in dem die Hypotypie die rechtzeitige Ovulation hemmte. Es ist dies vermutlich nur ein temporärer Zustand; und wahrscheinlich wird es später doch zur Reife einiger Follikel kommen. Bemerkenswert ist in diesem Falle die geringe Größe der Ovarien. Es ist nicht sicher, ob die Hypotypie oder die geringe Größe der Ovarien den primären Faktor darstellt; beide Faktoren stehen wahrscheinlich in Beziehung zueinander. Ich halte es für wahrscheinlicher, daß die unzureichende Entwicklung der Follikel primär ist und daß sie die geringe Größe der Ovarien bedingt.

3. Die Kopulation eines Meerschweinchens, das in der Periode der sexuellen Erregung stand, wurde verhindert. 13 Tage später wurden Einschnitte in den Uterus angelegt und 11 Tage nachher, also 24 Tage nach der Kopulation, wurden die Ovarien zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Es fand sich ein ganz kleines, sich rückbildendes, geschrumpftes Corpus luteum; dasselbe entsprach etwa einem 24 Tage alten Corpus luteum. Es hatte also zur Zeit der geschlechtlichen Erregung oder bald nachher eine spontane Ovulation stattgefunden. Eine weitere Ruptur eines Follikels hatte aber nicht stattgefunden trotz der starken Rückbildung des Corpus luteum; und dies ist leicht zu verstehen, wenn wir den Zustand der Follikel berücksichtigen. Es trat nämlich schon Degeneration der Follikel ein, sobald sie die Größe 2 erreicht hatten; die Granulosa degeneriert und Bindegewebe zieht ein. Die Follikel 1 und 2 waren in großer Menge vorhanden, und ganz atretische Follikel waren in relativ geringer Zahl vorhanden. Follikel 3 fanden sich nicht, und es war sehr wenig Karyorrhesis der Granulosazellen vorhanden. Reife Follikel können sich unter diesen Umständen natürlich nicht bilden. Wir sehen also in diesem Falle die Hypotypie in einem späten Stadium des sexuellen Zyklus.

Derselbe Befund wurde bei einem andern Tiere erhoben, das in jeder Beziehung sich wie das vorhergehende (3) verhielt, das aber statt nach 24 Tagen 23 Tage nach der Periode der sexuellen Erregung untersucht wurde.

4. Hypotypie kann aber auch vorhanden sein in Fällen, in denen ein guterhaltenes Corpus luteum vorhanden ist. So wurden in einem Falle 5 Tage 5 Stunden nach der Kopulation Einschnitte in den Uterus gemacht; 10 Tage später wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen. Es fand sich die oben beschriebene Hypotypie. Guterhaltene oder degenerierte Follikel 3 und stärkere Degeneration der Granulosa kleinerer Follikel waren nicht vorhanden. In diesem Falle waren gute Corpora lutea von bedeutender Größe sowie atretische gelbe Körper vorhanden. Die Ovarien und der Uterus waren relativ klein; wahrscheinlich war sogar eine Schwangerschaft vorhanden in einem Segment des Uterus.

In diesem Falle handelte es sich um ein 5 Monate altes Tier. 9½ Stunden nach der Kopulation wurden die Tuben unterbunden, 6 Tage 4 Stunden später wurden Einschnitte in den Uterus gemacht. Es fanden sich gute Follikel 2; in diese wuchs dann Bindegewebe. Nur wenige Follikel erreichten die Größe 3, und nur wenig Granulosadegeneration war sichtbar. Es handelt sich also hier unzweifelhaft um Tiere, deren Alter eine volle Entwicklung der Follikel erwarten ließ.

6. Ganz entsprechende Hypotypie können wir in Tieren finden, die Junge geboren hatten oder wenigstens in einem vorgeschrittenen Stadium der Schwangerschaft sich befunden hatten. In einem solchen Tiere fanden sich 16 Tage nach der Kopulation (6 Tage nach der Kopulation

waren Einschnitte in den Uterus gemacht worden) kleine Ovarien, die ein altes Corpus luteum, das von einer früheren Schwangerschaft herrührte, enthielten. Follikel 1 und 2 waren zum Teil gut erhalten. In andern Follikeln 1 und 2 trat Granulosadegeneration und Einwachsen des Bindegewebes ein. Also kleine Ovarien in einem Tiere, das offenbar früher schon einmal Junge geworfen hatte, in dem also früher reife Follikel sich entwickelt hatten. Wiederum finden wir hier kleine Ovarien. Dieses Tier ist noch in anderer Hinsicht interessant. Trotz der Kopulation, die 16 Tage vor Herausnahme der Ovarien stattgefunden, war damals keine Ovulation auf die Kopulation gefolgt. Dies ist ein außerordentlich seltenes Vorkommnis bei Meerschweinchen, und es liegt die Annahme nahe, daß schon zur Zeit der Kopulation Hypotypie bestanden habe und die Ovulation verhinderte.

7. Daß dieselben Veränderungen auch in Tieren eintreten können, in denen alle Corpora lutea extirpiert worden waren bald nach der Ovulation, habe ich schon oben mitgeteilt; und es ist anzunehmen, daß die Hypotypie in diesen Fällen die frühzeitige Ovulation verhindert.

8. In zwei andern Tieren fanden sich dieselben Veränderungen 18 und 19 Tage nach der Kopulation, 7 bzw. 9 Tage nach der Kopulation waren in diesen Fällen Einschnitte in den Uterus gemacht worden; in beiden Fällen waren regressive Veränderungen an den Corpora lutea vorhanden. In dem zweiten Tiere fand die Entwicklung mit der Bildung von Follikeln 3, in dem ersten mit der Bildung von Follikeln 2 ihren Abschluß.

9. In einem Tiere, das geboren hatte, wurde die Kopulation, die gewöhnlich einige Stunden, nachdem die Jungen geworfen sind, stattfindet, verhindert. Trotzdem fand eine spontane Ovulation statt.  $3\frac{1}{2}$  Tage später wurden Einschnitte in den Uterus gemacht und 14 Tage nachher wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen. Es bestand völlige Hypotypie; und nur wenige Follikel hatten ganz oder fast die Größe 3 erreicht. Gewöhnlich degenerierten schon die Follikel 2.

10. Daß Hypotypie des ovariellen Zyklus möglicherweise längerdauernde oder vielleicht permanente Sterilität verursachen kann, darauf weist unter anderem folgender Fall hin: Ein Meerschweinchen zeigte keine Neigung zur Kopulation trotz vielfacher sich über längere Zeit erstreckender Gelegenheit hierzu. Bei der Untersuchung zeigte sich, daß das Tier noch nie ovuliert hatte, ungeachtet seines Alters; die Ovarien waren klein, hatten aber eine gute Gefäßversorgung. Viele gute Follikel 1 und 2 waren vorhanden; die Follikel 2 degenerierten; nur ein Follikel 3, der sich in einem frühen Stadium der Degeneration der Granulosa befand, wurde gefunden. Diese Hypotypie erklärt das Ausbleiben jeder Ovulation. In diesem Falle muß dieser Zustand lange Zeit hindurch bestanden haben.

11. Auch das folgende Beispiel zeigt, daß temporäre Sterilität die Folge der Hypotypie sein kann. Ein Meerschweinchen zeigte einen gewissen Grad der sexuellen Erregung, aber es bedurfte mehrstündiger Reizung durch ein Männchen, um eine Kopulation herbeizuführen. Dieselbe führte aber nicht zur Ovulation. 4 Tage nach der Kopulation wurden Einschnitte in den Uterus gemacht, 11 Tage nach der Operation starb das Tier. Uterus und Ovarien waren klein. Es fand sich Hypotypie. Die Follikel degenerierten, ehe sie die Größe 3 erreicht hatten. Eine Ovulation hatte nie stattgefunden. Auch in diesem Falle war die Hypotypie wahrscheinlich die Ursache der Sterilität. Es ist wahrscheinlich, daß trotz der Hypotypie ein gewisser Grad der sexuellen Erregung möglich ist.

12. Die Hypotypie ist nun nicht in jedem Falle so markant, wie folgendes Beispiel zeigt. Die Kopulation wurde bei einem Meerschweinchen, nachdem es Junge geworfen, verhindert. 4 Tage später wurden Einschnitte in den Uterus gemacht und 9 Tage nach der Operation wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen. In den meisten Follikeln war Granulosadegeneration eingetreten, ehe die Größe 3 erreicht worden war. Der Degeneration der Granulosa folgte Einwanderung von Bindegewebe; doch fanden sich in diesem Tiere ein guter Follikel 3 und zwei gut-erhaltene Follikel, die fast die Größe 4 erreicht hatten. Ein reifer Follikel hatte sich nicht ent-

wickelt. Es ist wohl zweifellos, daß auch in diesem Falle die Hypotypie das Reifen der Follikel hemmte.

13. Eine verwandte Abnormalität ist in den Ovarien eines Tieres in dem folgenden Falle gefunden worden: 1 Tag  $4\frac{1}{2}$  Stunden nach der Kopulation wurden die Tuben unterbunden, 5 Tage später wurde der Uterus kauterisiert und Fremdkörper eingeführt. 20 Stunden nach dieser Operation wurden die Ovarien zur Untersuchung entnommen. Es fanden sich guterhaltene Follikel der Größe 1, 2, 3 und etwas größere Follikel. Von der Theca interna wächst Bindegewebe in die Follikel der Größe 3; das Bindegewebe wächst auch in den Cumulus ovigerus. Hier wächst also Bindegewebe in die Granulosa gut erhaltener Follikel ohne vorhergehende Degeneration der Granulosa.

14. Ein ähnlicher Fall ist der folgende, wo es sich um ein älteres, etwa 660 g wiegendes Tier handelte. 13 Tage nach der Kopulation wurden die Ovarien zum Zwecke der Untersuchung dem schwangeren Tiere entnommen. Es fanden sich gute Follikel 1, 2, 3, 4; ebenso Follikel 3 mit Degeneration der Granulosa. In einer Anzahl Follikel 3, die gut erhalten sind, in denen Degeneration der Granulosa nicht vorliegt, ziehen Bindegewebszüge von der Interna in die Granulosa; auf diese Weise werden Teile der Granulosa von dem Reste der Granulosa teilweise oder ganz abgetrennt. Während also in Fällen typischer Hypotypie das Bindegewebe in kleine Follikel zieht, in denen die Granulosa degeneriert, zieht hier das Bindegewebe in wohlerhaltene Follikel und es bilden sich große Follikel.

Pathologische Veränderungen des ovariellen Zyklus erklären nun auch, warum in der Versuchsserie, in der die Corpora lutea vollständig oder unvollständig ausgebrannt wurden, die Beschleunigung der Ovulation auch in solchen Fällen nur ausnahmsweise eintrat, in denen die Exstirpation vollständig gewesen war. Es ergab sich nämlich, daß in allen Fällen, in denen die Exstirpation der Corpora lutea vollständig gewesen war, ohne daß eine vorzeitige Ruptur der Follikel eintrat, pathologische Veränderungen des ovariellen Zyklus vorlagen, in den meisten Fällen die gewöhnliche Hypotypie, daß in einem Falle aber offenbar auch verlangsamte Wachstumsprozesse in den Ovarien stattfanden, was dadurch zum Ausdruck kam, daß in den Follikeln nur sehr wenig Granulosadegeneration eintrat; reife Follikel bildeten sich daher nicht in den Ovarien.

Von besonderem Interesse ist ein Fall, in dem nur das Ovarium der einen Seite gebrannt wurde, nämlich 4 Tage 4 Stunden nach der Kopulation. 5 Tage später wurden Einschnitte in den Uterus gemacht und 10 Tage nachher wurden die Ovarien zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. In dem gebrannten Ovarium erreichte kein Follikel die Größe 3, wenige erreichten annähernd die Größe 3. Schon frühzeitig trat Atresie ein. In dem nichtgebrannten Ovarium bildeten sich Follikel 3 und sogar größere Follikel, auch reife Follikel waren vorhanden; doch waren auch in dem nicht gebrannten Ovarium nur wenige Follikel mit degenerierter Granulosa vorhanden. Wir sehen also, daß zu einem Teil wenigstens die Wirkung des Brennens auf das Ovarium beschränkt bleibt, in dem die Kauterisierung vorgenommen wird. Daß nicht doch eine gewisse Wirkung auch auf das Ovarium der anderen Seite ausgeübt wird, kann vorläufig nicht ausgeschlossen werden.

In den Fällen, in denen andere Teile des Ovariums gebrannt oder in denen die Corpora lutea nicht vollständig ausgebrannt wurden, fand sich Hypotypie in der Mehrzahl der Fälle (10 Fälle) nicht. Die Mehrzahl dieser Fälle betrafen

Kontrollversuche, in denen andere Teile des Ovariums verbrannt wurden. In 7 Fällen fanden sich auch hier pathologische Veränderungen; darunter in 5 Fällen Hypotypie. Nur einer dieser 7 Fälle betraf ein Kontrolltier, in dem andere Teile des Ovariums ausgebrannt wurden, und in diesem Falle fand sich lediglich Mangel an Granulosadegeneration, aber keine Hypotypie. In 6 Kontrolltieren und in 4 Tieren, in denen die Exstirpation der Corpora lutea unvollständig war, war der Zyklus normal. In 7 dieser 10 Tiere fanden sich reife Follikel.

Wir sehen also, daß Hypotypie des ovariellen Zyklus sich viel häufiger in den Ovarien derjenigen Tiere fand, in denen alle Corpora lutea ausgebrannt worden waren, als in denjenigen, in denen nur einzelne Corpora lutea oder andere Teile ausgebrannt worden waren. Der Grund hierfür ist der folgende: In den erstgenannten Ovarien war der Eingriff viel stärker als in der zweiten Klasse von Tieren; es wurde in den erstgenannten ein größerer Teil der Ovarien verletzt. Nun genügt es wahrscheinlich, etwa  $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{8}$  des Ovariums durch den Thermo-kauter zu zerstören, um das gewünschte Resultat zu erhalten; der größere Teil des Ovariums kann gut erhalten sein. Die Zellen bleiben am Leben, Mitosen finden sich, die Blutzirkulation ist gut; aber es liegt anscheinend ein partieller Gewebshock vor; die Follikel entwickeln sich nicht zu ihrer vollen Größe; ehe dies geschieht, tritt Bindegewebsatresie ein. Wir können vielleicht diesen Zustand vergleichen mit dem, den wir im Tumorgewebe finden, das wir schädlichen Einwirkungen von Hitze oder von Chemikalien aussetzen; der Tumor wächst, wie ich früher zeigte, aber mit verringerter Virulenz; oft bildet sich der Tumor zurück. Es liegt ein Zustand des Gewebes vor, der zwischen Zelltod oder latentem Leben und vollkräftigem Leben steht; wir können diesen Zustand als Gewebshock bezeichnen.

Dieses Verhalten der Ovarien nach dem Ausbrennen der Corpora lutea erklärt also, warum in den meisten Fällen trotz dem vollständigen Fehlen der Corpora lutea dennoch keine vorzeitige Ruptur stattfindet. Die Erwärmung schädigt die übrigen Follikel in einem geringen Grade und verhindert die volle Reifung der Follikel. Das Ausschneiden der Corpora lutea ist deshalb dem Ausbrennen derselben vorzuziehen.

Wir sehen also, daß wir die Hypotypie der Ovarien experimentell produzieren können; es handelt sich hierbei um eine Schwächung der Wachstumsenergie in den Follikeln.

Auf die Bedeutung der Hypotypie für die Sterilität haben wir schon an verschiedenen Stellen hingewiesen. Es ist ganz klar, daß in Ovarien, in denen die zyklischen Vorgänge, insbesondere die Entwicklung der Follikel hypotypisch ist, eine Ovulation nicht stattfinden kann; die Hypotypie muß also während ihres Bestehens Sterilität herbeiführen. Wie lange diese Sterilität dauert, kann nicht sicher angegeben werden, da wir nicht wissen, wie lange die Hypotypie in den einzelnen Fällen dauert. Gewisse Beobachtungen, die wir oben mitteilten, machen

es aber sehr wahrscheinlich, daß die Hypotypie längere Zeit bestehen kann und eine längerdauernde Sterilität herbeiführen kann; wir fanden z. B. Hypotypie in Ovarien von Tieren, in denen noch keine Ovulation stattgefunden, obwohl das Alter dieser Tiere eine Ovulation hätte erwarten lassen. Ich glaube, daß weitere Untersuchungen in dieser Richtung von Wichtigkeit sein werden.

Solche Untersuchungen können relativ leicht an Meerschweinchen angestellt werden, in denen die Ovarien ohne allzugroße Mühe in Serienschnitte zerlegt werden; sie dürften nur schwierig am Menschen durchführbar sein; doch liegt es nahe anzunehmen, daß auch hier prinzipiell dieselben pathologischen Veränderungen unter gewissen Umständen eintreten können.

Das Ovarium kehrt auf einen früheren Entwicklungszustand zurück. In einem Tier, das seinem Alter zufolge geschlechtsreif hätte sein sollen, zeigt es Charaktere, wie wir sie bei 3- bis 4wöchigen Tieren finden.

### Z u s a m m e n f a s s u n g.

Es kann sich hier nur darum handeln, einige der wesentlichen Ergebnisse zusammenzufassen; für manches andere muß auf die vorhergehende Darstellung verwiesen werden.

1. Die zur Zeit der Ovulation stattfindende Degeneration der Follikel wird nicht durch die Ovulation als solche bewirkt, sondern durch die der Ovulation vorangehenden Vorgänge, die zur Ovulation führen.

2. Die Theca interna der atresierenden Follikel entspricht dem Gewebe, das in den Ovarien einiger Tiere als interstitielle Drüse bezeichnet wird. Beim Meerschweinchen haben diese Zellen nicht den Charakter von Drüsenzellen. Fernerhin ist es auch deshalb unwahrscheinlich, daß die sogenannte interstitielle Drüse beim Meerschweinchen von großer, den sexuellen Zyklus regulierender Bedeutung ist, weil sie in den der Ovulation folgenden sechs Tagen besonders im Ovarium präponderiert, und weil sie ferner in relativ alten Tieren stärker entwickelt ist als in Jungen, in das Alter der sexuellen Reife eingetretenen Tieren.

3. Die Kurve, welche die mitotische Vermehrung der Granulosa und Luteinzellen darstellt, zeigt zur Zeit des Follikelsprungs ein Minimum.

4. Die beiden Perioden vom ersten bis sechsten und vom sechsten zum zehnten Tage stellen die Wachstumsperiode des Ovariums dar. Nach dem zehnten Tage setzt die Gleichgewichtsperiode ein, in der auf der einen Seite Follikel zur Größe 3 und 4 heranwachsen, dann degenerieren und von anderen Follikeln ersetzt werden.

5. Vom 10. bis 15. Tage nach der Ovulation finden sich reife Follikel in den Ovarien einzelner Tiere, fehlen aber in der Mehrzahl der Fälle; auch vom 15. bis 20. Tage nach der Ovulation fehlen reife Follikel in der Mehrzahl der Fälle. Die Proportion der guterhaltenen und granulosa-degenerierten Follikel wechselt zu dieser Zeit. Auch vom 20. bis 50. Tage nach der Ovulation fehlen in fast zwei Dritteln der Fälle reife Follikel; auch hier wechselt in einzelnen Fällen die Proportion zwischen guterhaltenen und granulosa-degenerierten Follikeln. Obwohl die reifen

Follikel resistenter sind als die anderen Follikel, verfallen auch sie nach einiger Zeit der Degeneration, falls eine Ovulation unterbleibt.

Während der ersten Hälfte der Schwangerschaft bilden sich reife Follikel, und zwar wurden dieselben in der großen Mehrzahl der Fälle während dieser Periode gefunden, in größerer Zahl als außerhalb der Schwangerschaft. Nach einiger Zeit degenerieren auch während der Schwangerschaft reife Follikel, und andere große Follikel treten an die Stelle der degenerierten Follikel. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß Schwangerschaft das Reifen der Follikel begünstigt.

Im übrigen wurden beträchtliche Unterschiede zwischen der Zahl der erhaltenen und degenerierenden Follikel in schwangeren und nicht schwangeren Tieren nicht beobachtet.

In der zweiten Hälfte und besonders gegen Ende der Schwangerschaft findet eine Beschleunigung der Follikelreifung statt.

6. Das Corpus luteum verhindert nicht die Reifung der Follikel, wohl aber die Ruptur reifer Follikel. Ob daneben das Fehlen der Corpora unter gewissen Umständen noch einen beschleunigenden Einfluß auf das Reifen der Follikel ausübt, läßt sich vorläufig mit Sicherheit nicht angeben. Das Corpus luteum scheint nicht die Entwicklung der Follikel zu beeinflussen.

7. Sehr häufig ist die Lage der reifen Follikel, soweit die Blutversorgung in Betracht kommt, eine besonders günstige, und es ist wahrscheinlich, daß dieser Faktor oft entscheidet, welche Follikel vorzeitig degenerieren und welche reifen werden.

8. Die größere Resistenz reifer Follikel schädlichen Einflüssen gegenüber zeigt sich besonders kurz vor und nach beendeter Schwangerschaft.

9. Unterbleibt nach dem Ende der Schwangerschaft die Ovulation, so bleibt während einiger Zeit der vor dem Ende der Schwangerschaft bestehende Zustand des Ovariums bestehen; es finden sich verschiedene Generationen reifer Follikel. Auch einige Tage nach Abort in der letzten Periode der Schwangerschaft finden wir eine Resistenz der reifen Follikel oder ein neues Reifen von Follikeln, ein Zustand, der eine Vorbereitung auf eine kommende Ovulation darstellt.

10. Es ist wie ein Versuch zu zeigen scheint, möglich, durch Einschnitte in reife Follikel zu einer Zeit, da spontane Ovulation bevorsteht, ein Corpus luteum zu erzeugen; hierbei unterbleiben die mit einer spontanen Ovulation verbundenen degenerativen Vorgänge in den Follikeln des Ovariums.

11. Falls in der Periode, in der normalerweise die Ovulation stattfinden sollte, die Kopulation verhindert wird, findet dennoch in der Mehrzahl der Fälle eine spontane Ovulation statt, aber zuweilen mit einer gewissen Verspätung. Auch bei Tieren, bei denen, nachdem sie Junge geworfen, die Kopulation verhindert wurde, findet in der großen Mehrzahl der Fälle eine spontane Ovulation statt innerhalb der dem Werfen der Jungen folgenden Periode.

12. Unterbindung der Tuben verhindert nicht die Entwicklung von reifen Follikeln oder die Ovulation. Daß die hiernach gefundene größere Häufigkeit

pathologischer Abweichungen von dem normalen Zyklus mit dem experimentellen Eingriff in Beziehung steht, ist nicht sicher.

13. Das Verhalten der Follikel, insbesondere die Entwicklung von reifen Follikeln, wird durch die Exstirpation eines Ovariums nicht beeinflusst. Auch Exstirpation eines Teiles der oder aller Corpora lutea beeinflusst die Entwicklung der Follikel nicht merklich. Doch war in dieser Versuchsreihe die Zahl der reifen Follikel bedeutender als in andern Versuchen; es ist daher die Möglichkeit vorhanden, daß die Exstirpation der Corpora lutea die Reifung der Follikel etwas beschleunigt. Diesen Einfluß können wir aber nicht als erwiesen ansehen. Jedenfalls wissen wir, daß die Anwesenheit der Corpora lutea die Ruptur, nicht aber die Reifung der Follikel verhindert.

14. Wir können zwei Haupttypen in der pathologischen Entwicklung der Follikel unterscheiden: a) verstärkte oder geschwächte Degeneration der Granulosa und b) Hypotypie der zyklischen Veränderungen. Die letztgenannte ist die wichtigste pathologische Störung, und sie ist insbesondere deshalb von Bedeutung, weil zur Zeit ihres Bestehens eine Reifung der Follikel und eine Ovulation nicht stattfinden kann. Dieser Zustand kann daher zur zeitweisen Sterilität führen. Gewisse Beobachtungen, die hier mitgeteilt werden, deuten sogar darauf hin, daß die Sterilität infolge der Hypotypie von längerer Dauer sein kann. Es existiert also eine Sterilität ovariellen Ursprungs.

15. Hypotypie der Follikel schließt Entwicklung von Plazentomen nicht aus, falls ein Corpus luteum im Ovarium vorhanden ist. Das Corpus luteum und nicht die Follikel bedingen die Bildung der Plazentome.

16. Hypotypie des Zyklus kann sich auch während der Schwangerschaft und nach der Exstirpation eines Ovariums in dem zurückgelassenen Ovarium entwickeln.

17. Gewisse Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß trotz Hypotypie des Ovariums eine zeitweise sexuelle Erregung eines Tieres bestehen kann.

18. Die Hypotypie der Follikel bei einem Tiere, dessen Alter Geschlechtsreife erwarten ließ, entspricht einer Rückkehr zu einer früheren Entwicklungsstufe der Ovarien, wie sie sich bei etwa 3 bis 4 Wochen alten Meerschweinchen findet.

---