

(Aus der Prosektur des St. Michael-Spitals in Quebec-Canada. — Vorstand:
Prof. Dr. L. Berger.)

Sympathicotrope Zellen im Eierstock und ihre neurokrine Funktion.

**Zugleich ein Beitrag zur Frage der Hodenzwischenzellen.
(Erwiderung auf H. O. Neumanns Arbeit in Band 263, Seite 274,
dieses Archivs.)**

Von

Prof. Dr. L. Berger.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. September 1927.)

Die von *Hans Otto Neumann* im 263. Band dieses Archivs behandelten „Fremdartigen Zellen im Eierstock“ sind von mir 1922/23 unter dem Namen „sympathicotrope“ Zellen ausführlich beschrieben worden¹. Die Feststellungen *Neumanns* stimmen mit den meinigen topographisch und rein morphologisch überein. Was aber die feinere Histologie, den Chemismus, das Vorkommen und die Deutung der Zellen anbetrifft, gehen unsere Beobachtungen derart auseinander, daß ich in Kürze meine Ergebnisse denen *Neumanns* gegenüberstellen möchte.

1. In 218 Eierstockpaaren habe ich die „sympathicotropen“ Zellen 168mal gefunden, sogar, ohne lückenlose Schnittraten herzustellen. Ich begnügte mich damit, sorgfältig mit dem Eierstock gleichzeitig die gesamte Hilusgegend und das Mesovarium zu fixieren, dann über die den Hilus überragenden Eierstockskalotten wegzuschneiden, den so erhaltenen flachen Gewebsteil in Paraffin einzubetten und endlich Schnitte in Stufenreihen herzustellen.

Die Menge der jeweils gefundenen Zellen schwankt in sehr weiten Grenzen. In manchen Fällen gelingt es, trotz sorgfältiger Durchmusterung zahlreicher Präparate, nur wenige, vereinzelte Exemplare zu finden. In anderen sieht man die ganze Hilusgegend ausgiebig mit Zellnestern übersät, die manchmal auf dem Durchschnitt von bis zu 100 Zellen zusammengesetzt sind.

Folgerung: Die Ansicht *Neumanns*, daß die Zellen eine Seltenheit vorstellen, kann ich also nicht bestätigen. Sie scheinen mir vielmehr eher ein regelmäßiger Befund zu sein. *Neumanns* Grund, daß „es doch recht

eigentlich sein müßte, daß die vielen namhaften Forscher derartige für das Ovarium so fremdartige Gebilde übersehen hätten“, beweist lediglich, daß es selbst rein morphologisch noch manches zu entdecken gibt.

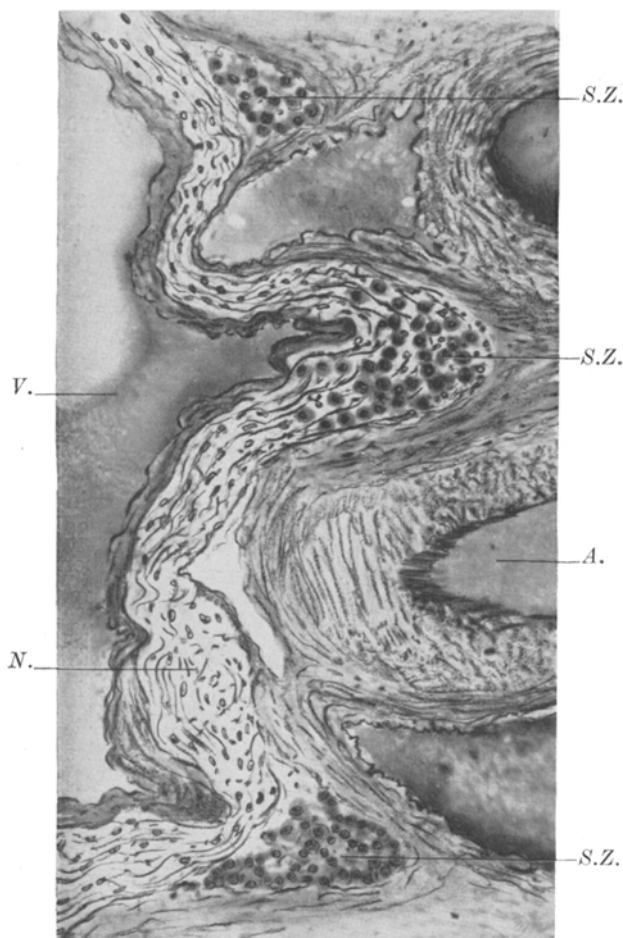


Abb. 1. Übersichtsbild. Eierstockshilus. *N.* = Zwischen Gefäßen verlaufendes Nervenbündel; *S.Z.* = sympathicotrope Zellhaufen, deren oberer und unterer eine paranervöse, deren mittlerer eine intranervöse Lagerung aufweist; *A.* = Arterie; *V.* = Vene. (Retuschierte Vergrößerung einer Originalmikrophotographie Zeiss Apochrom. Obj. 16 mm. Komp. Ok 4. Balganzug = $f = 42$ cm.)

2. *Neumann* betrachtet diese Zellen als chromaffine Gebilde, gibt aber selbst zu, daß ihm die Chromreaktion in seinen letzten 2 Fällen nicht gelungen sei.

Es muß ohne weiteres zugegeben werden, daß die Zellen und Zellnester immer sehr nahe Beziehungen mit den das Hilusgewebe durch-

ziehenden Nervenbündeln aufweisen. Ich habe seinerzeit intranervöse para- und perinervöse und gemischte Lagerungsformen beschrieben. Mein erster Gedanke war natürlich auch, es hier mit Paraganglien zu tun zu haben, trotzdem mir die Cytologie dieser Zellen weder mit der des

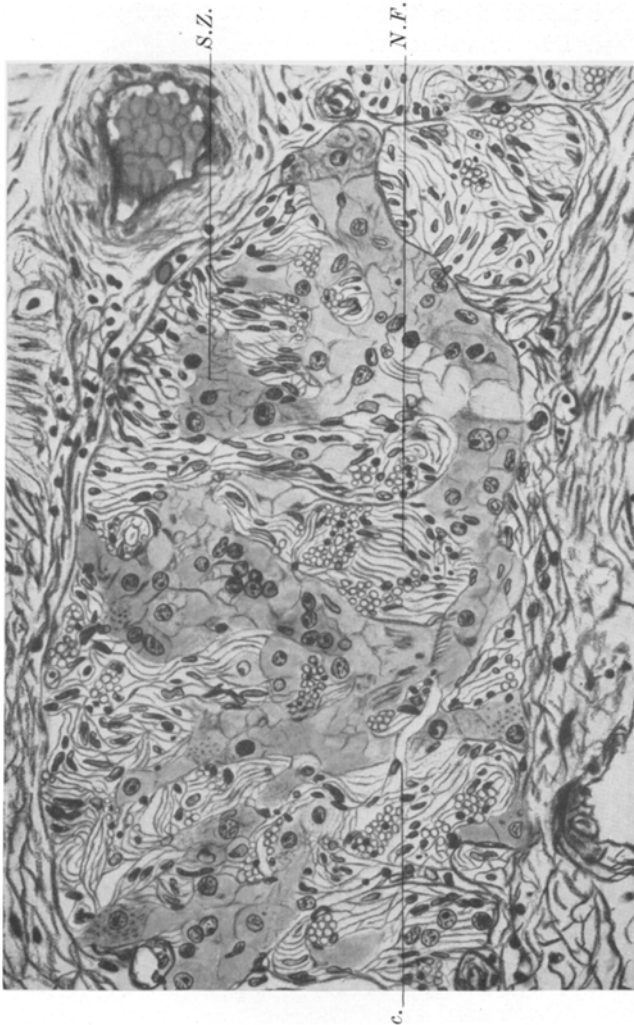


Abb. 2. Eierstockshilus. Intranervöse sympathicotrope Zellen (S.Z.) in inniger Verbindung mit Nervenfasern (N.F.) c = Capillare. (Retuschierte Vergrößerung einer Originalmikrophotographie Zells Apochrom. 8 mm. Komp. Ok. 4. f = 40 cm.)

Nebennierenmarks noch mit der in jedem Neugeborenen ja leicht aufzufindenden Zuckerkanlschen Organe übereinzustimmen schien.

Eine nähere Untersuchung der Morphologie und des Chemismus der Zellen hatte nun folgende Ergebnisse:

a) Das Aussehen der Zellen ist von Fall zu Fall außerordentlich verschieden. Sie sind im allgemeinen ziemlich groß, gewöhnlich etwas kleiner,

selten größer als periphere Ganglienzellen. Der Kern ist rund, manchmal etwas geschrumpft und mit einem, seltener mit zwei, scharf umrissenen Kernkörperchen versehen. Der Zelleib zeichnet sich durch seine Eosinophilie aus; er ist krümelig oder gekörnt. Sehr oft ist er mehr oder weniger aufgehellte und nimmt dann teilweise oder vollständig einen wabigen Bau an; seltener ist er vakuolär.

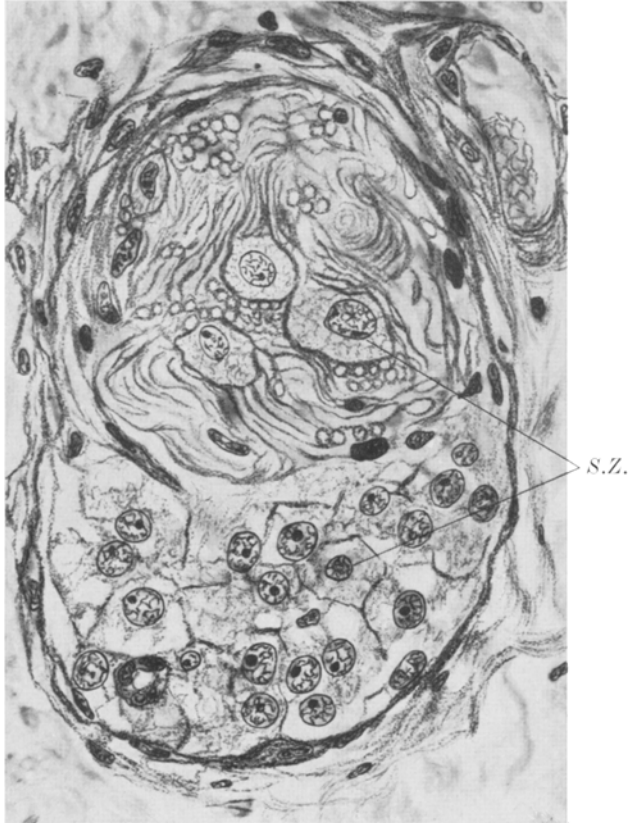


Abb. 3. Eierstockshilus. Nervenquerschnitt mit zwischen den Fasern liegenden und paranervösen sympathicotropen Zellen (S.Z.). (Retuschierte Vergrößerung einer Originalmikrophotographie Zeiss Apochrom. 8 mm. Komp. Ok. 4. f = 40 cm.)

b) *Protoplasmaeinschlüsse*: Der Zelleib enthält öfters ein braunes Pigment, das feinkörnig oder etwas gröber sein kann; in diesem Falle kann es sich zusammenballen, ohne aber seine granuläre Eigenschaft zu verlieren. Dieses Pigment ist bei sämtlichen Fixierungsarten vorhanden; höchstens hat man den Eindruck, daß Chromgemische es etwas besser hervorheben.

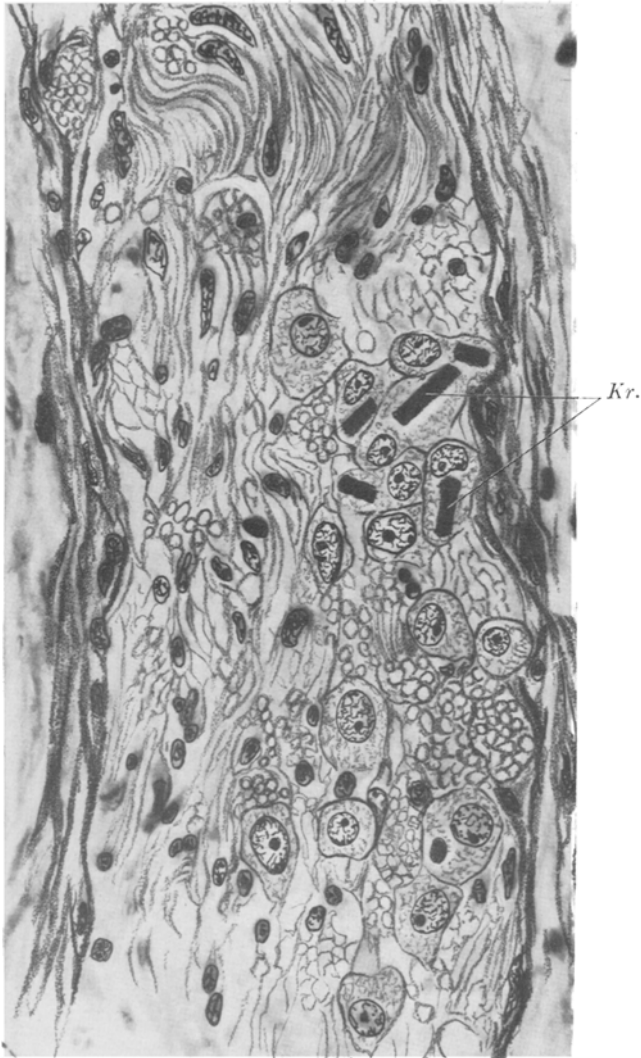


Abb. 4. Eierstockshilus. Interfibilläre sympathiotrope Zellen mit Krystalloiden (*Kr.*). (Retuschierte Vergrößerung einer Originalmikrophotographie Zeiss Apochrom. 4 mm. Komp. Ok. 4. $f = 45$ cm.)

In einer Minderzahl meiner Fälle (etwa 10%) habe ich im Zelleib krystalloide Einschlüsse gefunden (Abb. 4). Sie sind mäßig eosinophil, im allgemeinen zylindrisch, seltener keulen- oder kommaförmig. Die Größe ist ihrer Zahl umgekehrt proportional: die großen Krystalloide sind einfach oder höchstens zu zweien vereinigt in einer Zelle vorhanden, die kleinsten bilden regelrechte Büschel. Diese krystalloiden Einschlüsse

sind den Reinkeschen Krystalloiden in den Leydig'schen Hodenzwischenzellen verblüffend ähnlich, vielleicht etwas vielgestaltiger.

c) *Fettgehalt*: Das Vorhandensein von Fett ist in unseren Zellen ein zwar nicht sehr häufiger, aber keineswegs seltener Befund. Es handelt sich um doppelbrechende, leicht in Alkohol lösliche Lipide. Pigment und Lipide können in ein und derselben Zelle vereinigt sein.

Diesen positiven Befunden stehen folgende negativen Untersuchungsergebnisse gegenüber:

a) Ich konnte weder durch die klassischen Chromierungen noch durch *Ciaccios* Eisenreaktion das Vorhandensein chromaffiner Substanz nachweisen. In manchen Fällen kann eine positive Reaktion vorgetauscht werden, indem das oben erwähnte Pigment derart feinkörnig ist, daß es einen braunen Pigmentnebel bildet. Man sieht es aber gleichermaßen auf chromierten und unchromierten Schnitten. Ich hatte zur Vorsorge eine Reihe Eierstöcke in zwei Teile geschnitten, von denen der eine in Chromgemischen, der andere ohne Chrom fixiert wurde, und konnte so dartun, daß es sich um ein natürliches Pigment handelte.

b) Sämtliche Silbermethoden hatten ein bezüglich des Vorhandenseins von Ganglienzellen völlig negatives Ergebnis.

Folgerung: Das Fehlschlagen sämtlicher Chromierungsversuche einerseits, der Zellpolymorphismus im allgemeinen und das Vorhandensein von Fett und Krystalloiden andererseits verbietet also die Gleichstellung meiner Zellen mit paraganglionären Gebilden. Von der Chromreaktion ganz abgesehen, hat z. B. *Kawamura*² trotz zahlreicher, sorgfältiger Untersuchungen nie Lipide in chromaffinen Zellen nachweisen können. Was die Krystalloide anbelangt, so sind sie, mit Ausnahme eines ganz vereinzelt und von den meinigen abweichenden Falles von *Stoerk* und *Haberer*³, in chromaffinen Zellen unbekannt. Ich selbst habe zahlreiche Nebennieren und Zuckerkandlsche Organe auf ihr Vorkommen durchforscht — stets mit dem gleichen negativen Ergebnis.

Das Bestehen regelmäßiger nervöser Beziehungen genügt meiner Ansicht nicht, aus diesen Zellen „chromaffine“ zu machen. Alles, was man sagen kann, ist: daß die Zellen den Paraganglien ähnliche nervöse Verbindungen besitzen, aber einen von den Paraganglien deutlich abweichenden Chemismus aufweisen. Eben, um diese naheliegende Verwirrung zu vermeiden, habe ich sie vorläufig „sympathicotrope“ Zellen genannt.

Daß diese Zellen einen ziemlich regelmäßigen Bestandteil des Eierstocks ausmachen, geht aus der eingangs erwähnten Vergleichszahl meiner Befunde hervor. Sie scheinen mir außerdem eine regelrechte physiologische Bedeutung zu haben, soweit ich das aus meinem bisherigen Material, das gezwungenermaßen infolge der beim Menschen bestehenden Verhältnisse nicht frei von pathologischen Einflüssen ist, ersehen kann: so habe

ich bei der Geburt, vor und zu Beginn der Geschlechtsreife nie sympathicotrope Zellen gefunden. Bei der nichtschwangeren Frau ist ihre Anzahl, wie schon gesagt, ziemlich schwankend. In meinen von schwangeren Frauen stammenden Eierstöcken (4 Fälle) waren sie dagegen stets außerordentlich zahlreich. Nach der Menopause scheinen mir zu viel pathologische oder paraphysiologische Einflüsse eine Rolle zu spielen, als daß ich mich abschließend aussprechen möchte. Man trifft da manchmal offenbar hyperplastische Zellformen an, die mir aber eher eine noch näher zu erforschende pathologische Bedeutung zu haben scheinen.

Ein Wort nur zur Frage etwaiger Beziehungen zwischen sympathicotropen und Nebennierenrindenzellen. Ich verfüge über mehrere persönliche Beobachtungen von Versprengung von Nebennierenrindenkeimen in die Eierstocksgegend. Diese Zellkomplexe sind stets frei von nervösen Verbindungen und zeigen nur eine sehr entfernte Ähnlichkeit mit meinen Zellen. In dieser Beziehung stimme ich also mit *Neumann* überein, wenn er mit *Felix* und *Rob. Meyer* eine gleichzeitige Versprengung beider Nebennierenteile ausschließt.

Da mir nun einerseits eine Einreihung der sympathicotropen Zellen unter die Paraganglien unmöglich erschien, andererseits aber kaum anzunehmen war, daß die Zellen ausschließlich im Hilus des Ovars vorkommen, untersuchte ich entsprechend die Hilusgegend des Hodens.

Ich machte da die überraschende Feststellung, daß die zum Hoden ziehenden Nervenbündel sehr oft von mehr oder weniger zahlreichen Zellen durchsetzt sind, die morphologisch den sympathicotropen Zellen des Ovariums völlig gleich sind. Den Zellpolymorphismus, den ich im Eierstock beschrieben habe, findet man im Hoden bis in die kleinsten Einzelheiten wieder. Außerdem sind die von Zellen und Nerven gegenseitig eingegangenen Beziehungen im Hodenhilus genau dieselben wie im Hilus des Eierstockes.

Da nun im Hoden die Nervenversorgung eine andere ist wie im Eierstock — während in diesem die Nerven am Parenchym haltmachen, dringen sie im Hoden zwischen und in die Hodenläppchen ein —, konnte ich die sympathicotropen Zellen bis ins Hodengewebe selbst verfolgen und auf glücklich getroffenen Schnitten feststellen, daß gewisse peri- oder paranervöse Zellbalken oder Zellhaufen sich ununterbrochen mit Leydigischen Zwischenzellen fortsetzten, ohne daß unter den Zellen der geringste morphologische Unterschied festzustellen war.

Ich muß bemerken, daß mir diese Feststellung nur durch Häufung von Totalschnitten durch Hoden, Nebenhoden und das anliegende Hilusbindegewebe gelungen ist. Man kann sich aber auch ohne diese schwer aufzufindenden Bilder sehr leicht von der morphologischen Gleichheit

der Leydigschen Zwischenzellen und den in und um die Hilusnerven liegenden — den sympathicotropen Zellen im Eierstock entsprechenden — Zellen überzeugen (Abb. 5 und 6).

Zwischen Leydig-Zellen und sympathicotropen Zellen bestehen nämlich zunächst Mengenbeziehungen: bei gut ausgebildeter oder hyper-

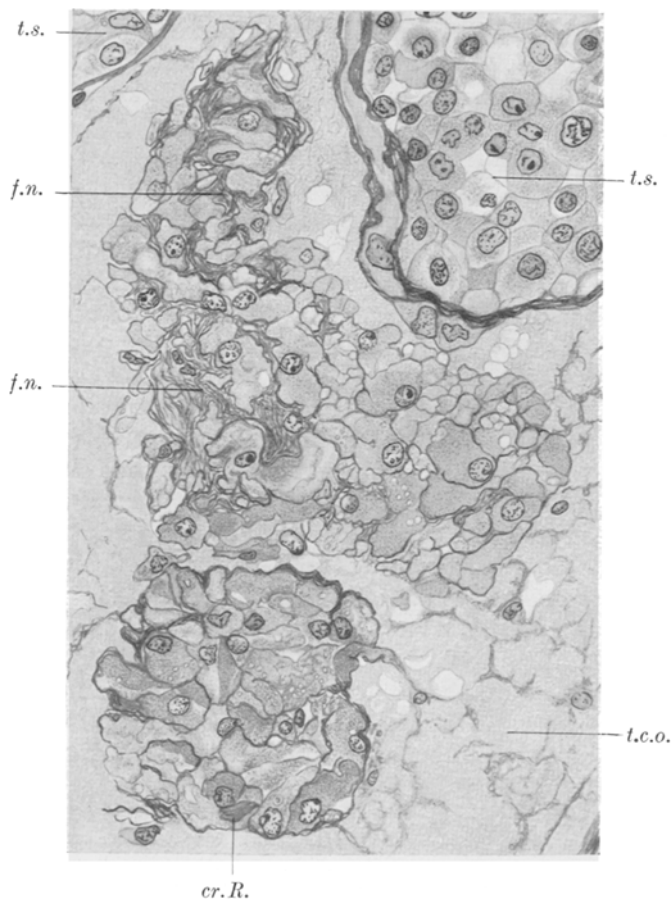


Abb. 5. Hoden. Intertubulärer von Nervenfasern durchzogener Zwischenzellhaufen. *t.s.* = Samenkanälchen; *f.n.* = Nervenfasern; *cr.R.* = Reinkesche Krystalloide; *t.c.o.* = ödematöses Bindegewebe. (Abbe-Zeichnung.)

plastischer interstitieller Drüse des Hodens sind auch die Zellen im Hilus sehr zahlreich; in manchen Fällen kann man sie bis zu 6 cm vom Hoden entfernt in den das Vas deferens begleitenden Nerven nachweisen (Abb. 7). Außerdem besteht eine Wesensgleichheit in einem und demselben Hoden, in dem Sinne, daß die sympathicotropen Zellen sich fast immer in demselben Funktionszustand befinden wie die Leydig-Zellen:

wenn das Protoplasma der einen kompakt, wabig oder vakuolär ist, ist das der anderen kompakt, wabig oder vakuolär; wenn die einen Pigment oder Krystalloide enthalten, findet man in den anderen das gleiche Pigment oder die gleichen Krystalloide.

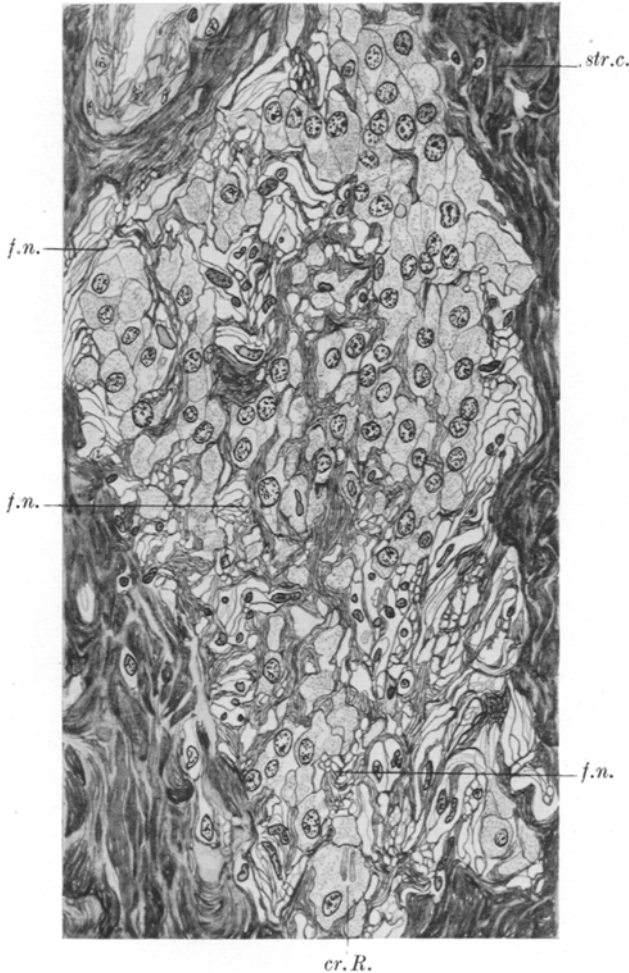


Abb. 6. Zwischenzellhaufen im Hodenhilus. *str.c.* = kollagenes Bindegewebe. (Abbe-Zeichnung.)

Ich habe oben erwähnt, daß die Übergänge von sympathicotropen in oder um Nerven liegenden Zellen und Zwischenzellen in wahrhaft auffallender Weise nur durch Häufung von Totalschnitten sichtbar sind. In manchen Fällen beginnender Hodenatrophie oder Hodensklerose sind sie aber ohne weiteres auf demselben Schnitt bemerkbar. Außerdem kann man in diesen Fällen mitten im Hodenparenchym sehen, wie inter-

tubuläre Leydig-Zellen sich ununterbrochen in die in den Läppchen liegenden Nervenbündel fortsetzen.

Folgerung: Alle diese Übergangszellen, die morphologische und histochemische Gleichheit und die funktionelle Übereinstimmung zwischen sympathicotropen und Leydigschen Zellen scheinen mir nur den einen Schluß zuzulassen, daß die in den Hodennerven befindlichen — von mir zunächst als sympathicotrope Zellen benannten — Zellen nichts anderes

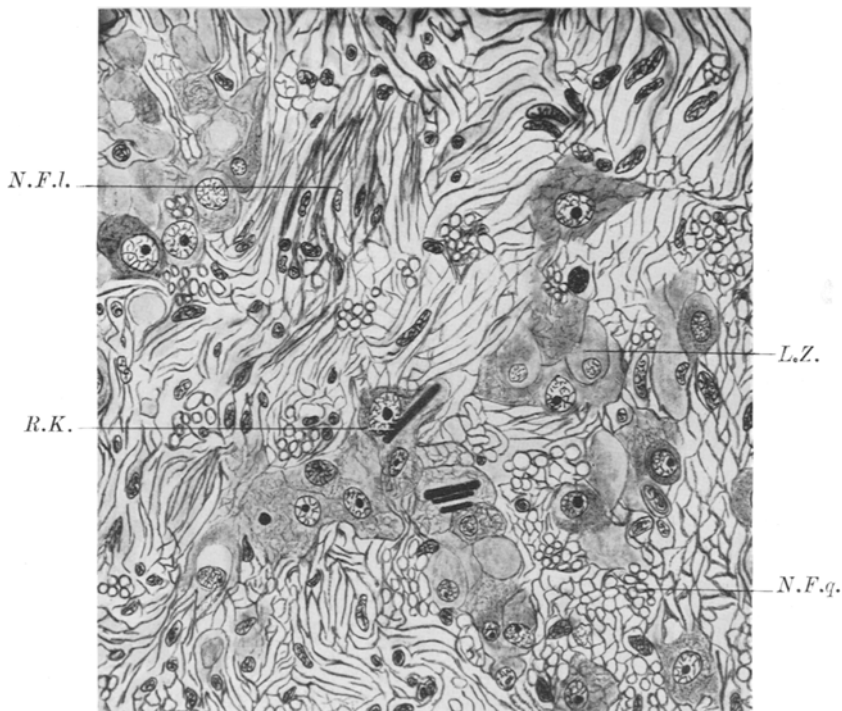


Abb. 7. Nerv der Vas deferens-Gegend, 6 cm vom Hoden entfernt. Interfibrilläre Leydig-Zellen (L.Z.) mit Reinkeschen Krystalloiden (R.K.); N.F.q. = quergeschnittene Nervenfasern; N.F.l. = längsgeschnittene Nervenfasern. (Retuschierte Vergrößerung einer Originalmikrophotographie Zeiss Apochrom. 8 mm. Komp. Ok. 4. f = 50 cm.)

als regelrechte Leydig-Zellen sind. Man mag geneigt sein, sonderbar zu finden, daß die oben beschriebenen Zusammenhänge bisher der Beobachtung entgangen sind. Das ist aber nicht ganz der Fall. In einer seiner Arbeiten, die mir augenblicklich nicht zur Verfügung steht, erwähnt *v. Hansemann* ganz als Nebebefund, daß er in einem Hoden im Hilus einen kompakten, ausschließlich um Nerven gelagerten Zwischenzellhaufen beobachtet hat.

Auf Grund eines Materials von über 150 untersuchten Hodenpaaren kann ich diese Beobachtung *v. Hansemanns* daraufhin ergänzen, daß

normalerweise die Leydig-Zellen nicht auf das intertubuläre Hodenparenchym beschränkt sind, sondern sich auch außerhalb in die Albuginea und den Hilus, manchmal bis zum Vas deferens, und zwar ausschließlich den Nerven folgend, fortsetzen. Es ist in hohem Grade auffallend, daß von regelmäßigen vasculären Beziehungen wenig zu sehen ist; man kann allerdings sympathicotrope Zellnester an Gefäßen anliegend finden, aber bei genauerem Zusehen merkt man, daß in diesen Fällen ein Nerv das Gefäß begleitet, und daß die Zellen sich an diesen Nerven anschließen (siehe Abb. 1). Überhaupt möchte ich bemerken, daß mir die in den meisten Lehrbüchern betonte perivascularäre Anordnung der Leydig-Zellen, aus der man auf ihren innersekretorischen Charakter geschlossen hat, wenigstens beim Menschen zum mindesten nicht vorherrschend erscheint. In den bisher von mir untersuchten Säugerhoden scheinen die Verhältnisse allerdings anders zu liegen wie beim Menschen.

Aus meinen Befunden geht ohne weiteres hervor, daß die sympathicotropen Zellen im Hilus des Eierstocks ihr genaues Gegenstück im Hilus, in der Albuginea und in der Vas deferens-Gegend des Hodens besitzen. Da nun diese Zellen mit den intertubulären Leydigischen Zwischenzellen übereinstimmen, erscheinen die sympathicotropen Eierstockszellen als das genaue Gegenbild des extratestikulären Teils der Leydig-Zellen. Und da die Hodenzwischenzellen sehr oft als interstitielle Drüse aufgefaßt werden, kann man sagen, daß die eigentliche interstitielle Drüse im menschlichen Eierstock durch die sympathicotropen Zellen dargestellt ist.

Der Begriff der interstitiellen Drüse im Eierstock der Frau hat aber eine derart verschiedene Anwendung erfahren, daß ich die von mir beschriebenen Zellen vorläufig lieber durch eine neue Namengebung hervorheben wollte, die zu gleicher Zeit ihren regelmäßigen nervösen Beziehungen gerecht werden sollte.

Soweit die reinen tatsächlichen Befunde, die unmittelbar aus dem untersuchten Material hervorgehen. Es wäre nun wichtig, Näheres über die Herkunft dieser Zellen zu erfahren. Diese Frage deckt sich teilweise mit der der Leydigischen Zellen, über deren Entstehung noch keine endgültige Einigung unter den Forschern erzielt ist. Die Lösung dieses Problems ist nur auf einem lückenlosen Serienmaterial aller Altersstufen möglich, das ich zu diesem Behufe erst zu sammeln im Begriffe bin. Mein Material erlaubt mir noch nicht, mich für eine bindegewebige oder nervöse (Schwannsche?) Abkunft zu entscheiden.

Wenn nun auch die Herkunft noch dunkel ist, so glaube ich doch, daß die morphologischen und topographischen Verhältnisse der Zellen,

zwar mit einer gewissen Vorsicht, doch einen Schluß auf ihr funktionelles Verhalten zulassen. Wenn man annimmt, daß die Leydig'schen Zellen sekretorischer Natur sind, so stellt sich die Frage, welche Bahn das Sekret einschlägt. Bisher wurden die Leydig-Zellen von den Forschern, die ihre sekretorische Natur verfochten, unter die innersekretorischen Drüsen eingereiht; das will heißen, daß sie ihr Sekret in die Blutbahn abgeben sollten. Ihre perivaskuläre Anordnung wurde als morphologische Grundlage hierfür herangezogen. Ich habe oben erwähnt, daß beim Menschen von einer derart vorzüglich perivaskulären Anordnung wenig zu sehen ist, glaube aber andererseits nachgewiesen zu haben, daß die Zellen da, wo man die Nerven histologisch nachweisen kann, eine ausschließlich nervöse Orientierung aufweisen. Es ist also naheliegend, anzunehmen, daß zwischen sympathicotropen Zellen und Nerven ein gewisser funktioneller Zusammenhang besteht. Soweit man aus dem morphologischen Bilde auf die Funktion schließen kann, scheinen mir die sympathicotropen Zellen eine spezifisch auf nervöse Bestandteile eingestellte Absonderung zu besitzen. Im Gegensatz zu der bisher für die Drüsen mit innerer Sekretion angenommenen hemokrinen Funktion habe ich die von mir beschriebenen Zellen und füglich auch die Hodenzwischenzellen als „neurokrine“ Gebilde bezeichnet^{1c}.

Diese anfänglich isoliert dastehende „Neurokrinie“ ist seit Erscheinen meiner Arbeit nun auch für andere Zellen nachgewiesen worden. So hat *Masson*⁴ gezeigt, daß die *Kultschitzkyschen* Zellen im Blinddarm, in denen er eine argentaffine Granulation gefunden hat, innersekretorische Zellen sind, die ihren Inhalt unmittelbar in den periglandulären Nervenplexus abgeben. *Collin*⁵ hat später eine ähnliche Absonderungsart in der Hypophyse beschrieben, und ganz neuerdings hat *van Campenhout*⁶ in einer Reihe schöner embryologischer und morphogenetischer Untersuchungen im Pankreas das Vorhandensein inniger Beziehungen zwischen den innersekretorischen Zellen und dem Sympathicus dargetan, die er als sympathico-insuläre Komplexe mit neurokriner Funktion bezeichnet.

Nachtrag bei der Korrektur: Nach Abschluß dieser Arbeit erhielt ich Kenntnis einer Untersuchung von *Dorsey Brannan*, The sympathicotrophic cells of the ovary and testis (The Americ. Journal of Pathology. III. Nr. 4. 1927). *Brannan* hat meine Ergebnisse in allen Einzelheiten, sowohl im Eierstock als auch im Hoden, nachgeprüft und völlig bestätigt. Auch er weist eine Gleichsetzung meiner Zellen mit chromaffinen Gebilden zurück und vertritt die Einheit der sympathicotropen Zellen im Eierstock und der Leydig-Zellen im Hoden.

Literaturverzeichnis.

¹ *Berger, L.*, a) Existence de glandes sympathicotropes dans l'ovaire et le testicule humains; leurs rapports avec la glande interstitielle du testicule. Acad. des sciences 1922. b) La glande sympathicotrope du hile de l'ovaire; ses homologues avec la glande interstitielle du testicule. Les rapports nerveux des deux glandes. Arch. d'anat., d'histol. et d'embryol. **2**, 255—306. 1923. c) (mit *P. Masson*) Sur un nouveau mode de sécrétion interne: La Neurocrinie. Acad. des sciences 1923. — ² *Kawamura*, Cholesterinverfettung. Jena 1911; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**. 1912. — ³ *Stoerk und Haberer*, Beitrag zur Morphologie des Nebennierenmarkes. Arch. f. mikroskop. Anat. **72**. 1908. — ⁴ *Masson, P.*, Appendicite neurogène et carcinoïdes. Ann. d'anat. pathol. méd.-chir. **1**, Nr. 1. 1924. — ⁵ *Collin*, Recherches sur la glande pituitaire et la neurhypophyse des oiseaux. Cpt. rend. assoc. d. anatom. Liège 1926. — ⁶ *van Campenhout*, Contribution à l'étude de l'histogénèse du pancréas chez quelques mammifères. Les complexes sympathico-insulaires. Arch. de biol. **37**, H. 2, S. 121 ff. 1927.
