

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und Therapie der kgl. ungar. Franz Josef-Universität in Szeged-Ungarn [Direktor: Dr. A. v. Jeney, o. ö. Prof.].)

## Störungen der Corpus luteum-Bildung bei C-Avitaminose und Diphtherieintoxikation<sup>1</sup>.

Von

Dr. J. v. Gagyí.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. August 1934.)

Vom Vorstande des obengenannten Instituts, Herrn Prof. v. Jeney, wurde für das Studienjahr 1930/31 als Preisfrage die Bearbeitung folgenden Gegenstandes angesetzt: „Die Wirkung der C-Avitaminose auf die Organe mit innerer Sekretion.“ Die Untersuchungen über diese Frage wurden in Gemeinschaft mit Fr. I. Bartók-Watzek ausgeführt.

10 Meerschweinchen erhielten Skorbut-Grunddiät und verendeten infolge dieser in 20—22 Tagen. 5 dieser Tiere waren entwickelte Weibchen; in den Ovarien fanden sich auch mit freiem Auge deutlich wahrnehmbare, ungefähr stecknadelkopfgroße Corpora lutea. Histologisch ließen diese starke Hypertrophie erkennen; in einem Falle bestand das Ovarium zur Hälfte, in den übrigen auch zu gut zweidrittel Teilen aus der Masse der gelben Körper. Das Ovarium selbst ist atrophisch, die Follikel sind allmählich zugrunde gegangen, an ihrer Stelle sind große Cysten zu sehen. Das histologische Bild entspricht dann jenem der cystischen Degeneration. In keinem der Fälle fand sich fortgeschrittene Schwangerschaft (s. Abb. 1 a, b, c). Das Corpus luteum zeigt einen um so höheren Grad der Entwicklung, je schwerer die Degeneration der Follikeln ist.

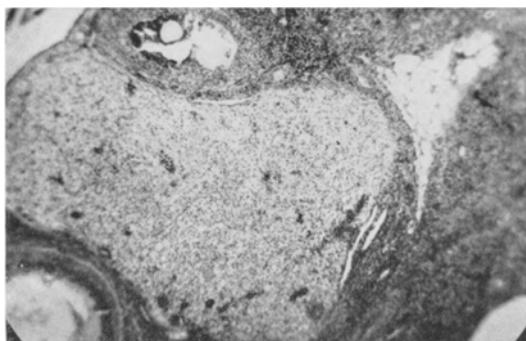
Auf die Frage nach der Ursache der Hypertrophie und Hyperplasie des Corpus luteum konnten wir in dem uns zur Verfügung stehenden Schrifttum keine Antwort finden. Ein Umstand ließ uns jedoch an den etwaigen Zusammenhang zwischen Corpus luteum und Nebenniere denken: Es ist seit langem bekannt, daß bei C-Avitaminose Veränderungen in den Nebennieren zustande kommen können [Funk, McCarrison, Rondoni, Heß, Schmidt, Lindsay (Blanche) und G. Medes, Morelli und Gronchi, Peiper u. a.]. Die von den genannten Beobachtern beschriebenen Veränderungen waren auch bei unseren Versuchstieren zu finden: Verbreiterung der Nebennierenrinde, Vergrößerung und erhöhter Lipoidgehalt der Zellen, in schwereren Fällen Blutungen und Nekrosen.

<sup>1</sup> Vortrag anlässlich der IV. Wandertagung der „Ungarischen Physiologischen Gesellschaft“ in Budapest am 6. 6. 34.

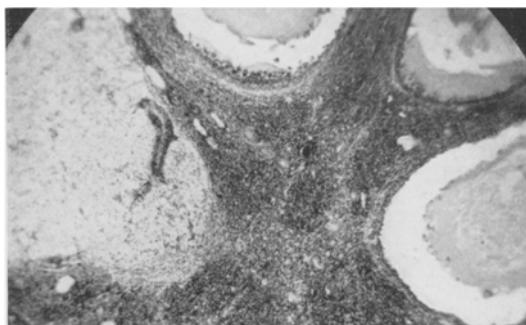
Die Versuche wurden mit Unterstützung von seiten der Rockefeller-Stiftung ausgeführt.

Insbesondere die für leichte Fälle bezeichnende Hypertrophie der Nebennierenrinde zeigt viel Ähnlichkeit mit den Veränderungen des Corpus luteum unserer Meerschweinchen. Die Ergebnisse unserer vor etwa 4 Jahren ausgeführten Untersuchungen faßten wir seinerzeit folgendermaßen zusammen: „Bei der C-Avitaminose zeigen die Corpora lutea Hypertrophie — bzw. Hyperplasie — und üben wahrscheinlich eine gesteigerte Funktion aus. Die übrigen Bestandteile des Ovariums sind in Regression begriffen. Diese Veränderung hat mit den leichten Veränderungen der Nebennierenrinde gewisse Ähnlichkeit.“

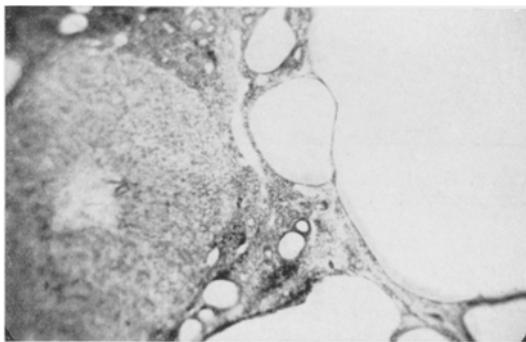
Wie aus dem einschlägigen Schrifttum ebenfalls schon lange bekannt, sind Veränderungen in der Nebenniere auch bei *Diphtherie* zu finden. Im Rahmen einer neuerlichen Preisfrage (ebenfalls durch unseren Institutsleiter gestellt) hatten wir im Studienjahr 1931/32 den Einfluß verschiedener Bakterientoxine auf das endokrine System zum Gegenstand unserer Nachforschungen gemacht. Neben der Wirkung anderer Bakterientoxine wurde auch die Wirkung des Diphtherietoxins untersucht. Im Laufe unserer Versuche



a



b



c

Abb. 1. Ovarien bei C-Avitaminose. Fortschreitende Entwicklung des Corpus luteum und gleichzeitige schwere Degeneration der Follikeln.

behandelten wir insgesamt 128 Meerschweinchen mit Diphtherietoxin, wobei sich zeigte, daß die auf das Körpergewicht berechnete tödliche Toxineinheit (D.L.M.) bei den Tieren in sehr verschiedenen Zeitabständen wirkte. 5 der Tiere überlebten die Injektion bloß um 2 Tage.

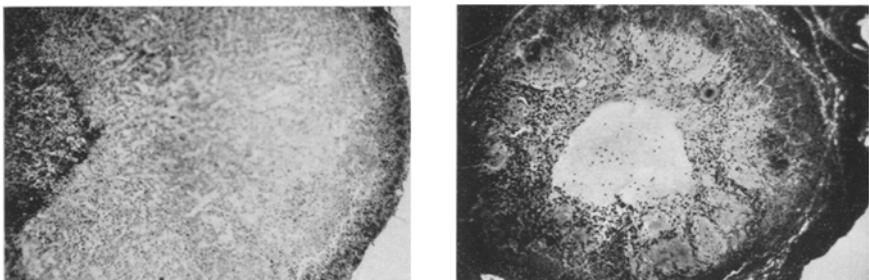


Abb. 2. Schwere Diphtherieintoxikation. a Blutung und Nekrose in der Nebennierenrinde.  
b Dieselben Veränderungen im Corpus luteum.

12 Tiere lebten auch noch am 22. Tage nach der Injektion. Im Durchschnitt wirkte das Diphtherietoxin in 4—15 Tagen tödlich. Die beobachteten Nebennieren- und Ovarienveränderungen standen zu der Schwere des Krankheitsverlaufes im geraden Verhältnis. In schweren

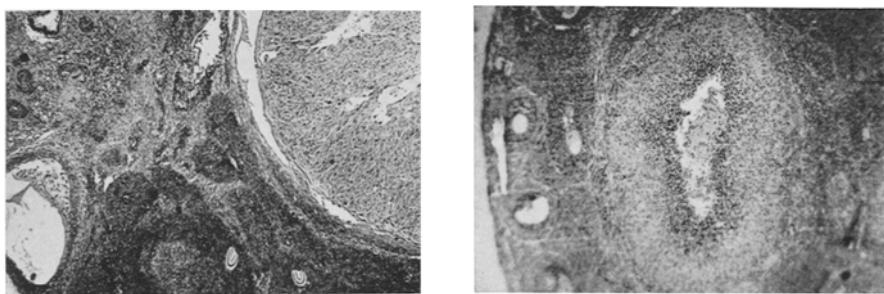
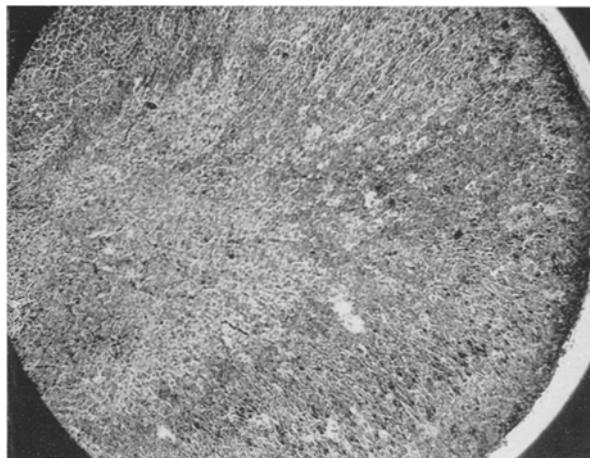


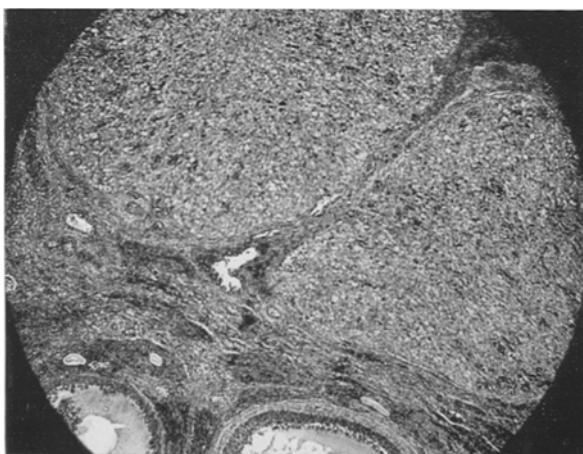
Abb. 3. Ovarien bei leichter Diphtherieintoxikation. a Hypertrophie des Corpus luteum, Degeneration der Follikeln und beginnende Luteinisation. b Fortgeschrittene Luteinisation der Follikeln in einem infantilen Ovarium.

Fällen fanden sich Nekrosen und Blutungen in den Nebennieren sowie im Corpus luteum (s. Abb. 2 a und b), während in leichteren Fällen von Diphtherieintoxikation — ähnlich wie bei den leichten Skorbutfällen — die Hypertrophie der Nebennierenrinde und des Corpus luteum sowie die Luteinisation der Ovarienfollikel der jungen Weibchen zu sehen waren. In derartigen Fällen fiel uns oft auf, daß hier — wie bei Skorbut — in den Ovarien bloß die Corpora lutea und die luteinisierten Granulosazellen in der Entwicklung begriffen sind,

während die übrigen Anteile der Ovarien atrophisch und cystisch degeneriert erscheinen, also offenbar der Regression anheimgefallen sind (siehe Abb. 3 a, b und 4 a, b). Die Abb. 3 und 4 zeigen das mikrophotographische Bild der bei leichteren Diphtherieintoxikationen vorhandenen



a



b

Abb. 4. a Hypertrphie und Mikronekrosen der Nebennierenrinde und b Hypertrphie des Corpus luteum bei leichterer Diphtherieintoxikation.

Veränderungen. Die hier gefundenen Veränderungen des Corpus luteum zeigen demnach viel Ähnlichkeit mit jenen bei alimentärer C-Avitaminose mit dem Unterschied, daß es hier nicht zu jenen schweren cystischen Degenerationen in den Ovarien kommen kann, wie sie bei der schleppend verlaufenden C-Avitaminose anzutreffen sind.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß sich sowohl in den Ovarien wie auch in der Nebennierenrinde der mit Skorbutdiät ernährten Meerschweinchen die lipoidhaltigen Zellen vermehren und mehr Liopide enthalten; dasselbe gilt auch für die Diphtherieintoxikation. Sowohl bei Skorbut wie auch bei Diphtherie findet sich in leichteren Fällen die Vergrößerung der Corpora lutea bzw., wenn diese fehlen, die Luteinisation der Granulosazellen; in schweren Fällen hingegen findet man Blutungen und Nekrosen in den Corpora lutea. Bei beiden Krankheiten besteht demnach eine Störung der Corpus luteum-Bildung, die — ebenfalls bei beiden Krankheiten — in Begleitung von Veränderungen in der Nebennierenrinde erscheint.

Da uns nun bekannt war, daß bei zwei verschiedenen Krankheitsbildern sowohl in der Nebennierenrinde wie auch im Corpus luteum zugleich einander ähnliche Veränderungen auftreten können, lag es auf der Hand, jenen physiologischen Zusammenhang zu suchen, mit dessen Wahrscheinlichkeit man schon seit langer Zeit rechnet. Die Angaben des einschlägigen Schrifttums der letzten Jahre bieten hier brauchbare Anhaltspunkte. Wir konnten zwar keinen Bericht über Veränderungen der Ovarien bei Skorbut und Diphtherie finden, wir stießen jedoch auf Veröffentlichungen, die dafür sprechen, daß zahlreiche Forscher den Zusammenhang zwischen diesen beiden Organen von anderer Seite her zu klären versuchten. So versuchte man aus der Nebennierenrinde einen Stoff herzustellen, der auf die Eierstöcke eine gewisse Wirkung ausüben sollte; zu diesem Zwecke stellte man ätherlösliche und wasserlösliche Extrakte her.

Von den lipoidhaltigen Extrakten sagt *Kaplan*, daß sie höchstens auf die männlichen Geschlechtsorgane eine sichere Wirkung ausüben, ihre Wirkung auf die weiblichen Geschlechtsorgane sei unsicher. *Engelhart* konnte mit derartigen Nebennierenextrakten bei jungen Tieren bloß die Vergrößerung des Uterus erzielen. Dieselbe Veränderung wird auch von *Jedlicka* und *Bastecky* beschrieben; sie fanden bei der Obduktion der Leiche einer etwa 30 Jahre alten Frau eine kopfgroße Geschwulst der Nebennierenrinde, die sich histologisch als Hypernephrom erwies. Die rechte Nebennierenrinde, die Hypophyse, das Corpus pineale, die Tuben und insbesondere die Ovarien waren sehr stark atrophisch, bloß die Uteruswand sowie das Mark der rechten Nebenniere zeigten Hypertrophie. Diesen Fall sprachen die genannten Autoren als „*Virilismus suprarenalis*“ an, da der maskuline Habitus der Frau auf die durch die Nebennierengeschwulst bewirkten Veränderungen zurückgeführt wurde. *Gál, Reiß* und *Kraus* (Institut *Biedl*) stellten nach dem *Cornerschen* Verfahren aus der Nebennierenrinde einen Extrakt her. Dieser Extrakt erwies sich auf den Uterus junger Meerschweinchen als wirkungslos; wurde jedoch auf dieselbe Weise aus dem Corpus luteum ein lipoidhaltiger Extrakt zubereitet, dann erzeugte dieser bei denselben Tieren einen prägraviden Zustand des Uterus. Die Autoren halten die Ansicht vieler Forscher, daß die Nebennierenrinde einer Corpus luteum-ähnlichen physiologischen Funktion fähig wären, für verfrührt. Mit dem Nebennierenextrakt nach *Swingle* und *Pfiffner*, mit dem „*Cortin*“, konnten *Corey* und *Britton* an den Ovarien eigenartige Veränderungen hervorrufen: Erhielten junge Ratten 28 Tage hindurch intraperitoneal Cortin, dann war früher einsetzende Follikelreife und später eine zahlenmäßige Zunahme der Corpus luteum-Bildung

zu beobachten. *Connor* konnte mit Cortin diese Ergebnisse nicht erzielen; über den Extrakt ist er der Meinung, daß dieser zwar lebenswichtige Stoffe enthalten mag, doch fehlt ihm die gonadotrope Wirkung. Die Wirksamkeit des Cortins wurde später auch von *Cleghorn* untersucht; dieser fand, daß es auf die Geschlechtsorgane junger weiblicher Mäuse keine Wirkung ausübe und daß es den Oestrus-Zyklus erwachsener Tiere nicht störe. *Yung* und *Benham* führten Versuche mit Extrakt von *Allan* und *Hanbury*, dem „Eukorton“ aus und konnten keinen Einfluß auf die Ovarien feststellen.

*Migliavacca* verwendete das wasserlösliche „Cortigen“ der Firma Richter-Budapest bei infantilen weißen Mäusen: In 7 Tagen war es zur Follikelreife, in 10 Tagen zum gesteigerten Wachstum des Uterus und in 14 Tagen zu einer deutlichen Luteinisation gekommen. Auf Grund dieser Ergebnisse war er der Meinung, daß die Nebenniere neben anderen Funktionen auch imstande sei, den Geschlechtsapparat entweder direkt oder mit Hilfe der Vermittlung anderer endokriner Organe zu beeinflussen. Derselbe Forscher stellte in einer anderen Versuchsreihe selbst einen wässerigen Extrakt aus der Nebennierenrinde her und behandelte damit infantile weibliche Mäuse. Die Wirkung der Hypophyse versuchte er mit Hilfe der Röntgenbestrahlung auszuschalten; zu diesem Zwecke wurde der Kopf der Tiere längere Zeit hindurch bestrahlt. Das Ergebnis blieb nahezu unverändert: Atresie und Luteinisation der Follikel, Verbreiterung der Nebennierenrinde und Vermehrung der Lipoide, insbesondere in der Zona fasciculata und reticularis. *Winter*, *Reiß* und *Bálint* schreiben der Nebennierenrinde eine Vermittlerrolle zwischen der Hypophyse und den Ovarien zu; bei den Versuchen dieser Autoren wurden die Nebennieren infantiler Rattenweibchen exstirpiert und diese sowie die Kontrolltiere mit dem Harn Gravider behandelt. Bei den epinephrektomierten Tieren fand sich in den Ovarien *keine* Luteinisation, während diese Erscheinung bei den Kontrollen sehr bald aufgetreten war. *Martini* fand bei weißen Ratten nach beiderseitiger Exstirpation der Nebennieren eine Störung des Oestrus-Zyklus.

Auch der Einfluß der Ovarien auf die Nebennierenrinde wurde untersucht. *Silva* beschreibt das Verhalten der Nebennieren bei graviden Tieren. Demnach bleiben die Zona glomerularis und reticularis unverändert, während sich die Zellen der Zona fasciculata vergrößern und gleichzeitig auch fuchsinophile und siderophile Zellen erscheinen. Diese Veränderung der mittleren Schicht ließ sich auch experimentell hervorrufen, und zwar nicht nur mit dem Harn Gravider, sondern auch mit Ovarium-Hormon, Antistreptokokkenserum, Milch und mit dem Blutserum an Urämie erkrankter Menschen. *Madruzza* behandelte infantile weiße Mäuse mit Gravidenharn, wobei es ebenfalls zu einer Verbreiterung der Nebennierenrinde und darin zur Vermehrung der Lipoide kam. Diese Wirkung stellte sich auf Prolan nicht ein, daher führt er die Hypertrophie der Nebennierenrinde auf die Hormonwirkung des Ovariums zurück. Nach *Andersen* und *Kennedy* ist die Nebennierenrinde der Ratten während des Oestrus breiter als während des Dioestrus; sie nehmen an, daß zwischen den Ovarien und der Nebennierenrinde ein funktioneller Zusammenhang bestehe. Bei anderen Versuchen kastrierten sie Ratten verschiedenen Geschlechtes und Alters, wonach die Hypertrophie der Nebennierenrinde bloß nach der Kastration junger Männchen zu beobachten war, nach der Exstirpation der Ovarien erwachsener Rattenweibchen stellte sich hingegen die Atrophie der Nebennierenrinde ein. Ähnliche Versuche wurden von *Anagnosu* an Hunden und Meerschweinchen ausgeführt. Die Nebenniere kastrierter Hündinnen entwickelt sich ungefähr 2 Monate, hierauf stellt sich Gewichtsabnahme ein. Bei Meerschweinchen dauert die Atrophie 3 Monate, dann kommt es zu einer Zunahme, und zwar wird die Zona fasciculata und die Zona reticularis breiter und ihr Lipidgehalt nimmt zu. Er sieht mit *Kolmer* in den Nebennieren ein sekundäres Geschlechtsorgan und hält die sich nach der Kastration einstellende Nebennierenhypertrophie für eine Kompensationserscheinung.

Die aus den angeführten Mitteilungen entnommenen Ergebnisse sprechen für einen physiologischen Zusammenhang zwischen den Ovarien und den Nebennieren. Die Nebennierenrinde übt auf die Ovarien eine Wirkung aus und die Funktion der Ovarien beeinflußt die Nebennierenrinde. Durch die Extrakte der Nebennierenrinde gelang es nicht immer Veränderungen an den Ovarien hervorzurufen; der Mehrzahl der Forscher gelang dies immerhin mit Hilfe der wässrigen Nebennierenrindenextrakte. Diese sind imstande, die frühzeitige Follikelreife, die Luteinisation und die Corpus luteum-Bildung hervorzurufen. Auf die Einwirkung des Ovariumhormons kam es meist zur Verbreiterung der mittleren Schicht der Nebennierenrinde und zu einer reichlicheren Speicherung von Lipoid; ähnliche Veränderungen dieser Schicht konnten auch wir bei unseren Versuchen beobachten.

Eine weitgehende Klärung erfährt unsere Frage durch die Versuche auf dem Gebiete der Isolierung der Ascorbinsäure von *Huszák* (Institut *Szentgyörgyi*-Szeged). Diesem Forscher gelang der Nachweis, daß die Corpora lutea, in einer ähnlichen Menge wie die Nebennierenrinde — sowie Carotin bzw. die Carotinoiden — auch C-Vitamin enthalten. Dieser Feststellung gemäß dürfen wir annehmen, daß die bei der C-Avitaminose und der Diphtherieintoxikation gefundenen Veränderungen in der Nebennierenrinde und in den Ovarien vielleicht in irgendeiner Weise mit dem hohen Gehalt dieser beiden Organe an Ascorbinsäure zusammenhängen. Diese unsere Annahme wird auch noch dadurch unterstützt, daß wir bei der Diphtherieintoxikation in der Hypophyse ähnliche Veränderungen finden konnten. Neuere Untersuchungen führten nämlich zu dem Ergebnis, daß auch in der Hypophyse C-Vitamin in großen Mengen vorkommt. Die in leichteren Fällen von C-Avitaminose anzu treffende Hypertrophie der Nebennierenrinde läßt auf eine Hyperfunktion derselben schließen. Bei den Entwicklungsstörungen der Corpora lutea darf man an einen ähnlichen Vorgang denken. Da die genannten Erscheinungen auch bei unseren mit Diphtherietoxin behandelten Tieren zu beobachten waren, liegt die Annahme auf der Hand, daß es sich bei der Diphtherieintoxikation auch um eine C-Avitaminose handele. Im ersten Falle handelt es sich um eine *alimentäre*, im letzteren um eine *toxische* C-Avitaminose.

Es bleibt nun noch die Frage offen, inwiefern die auf verschiedene Weise entstandene C-Avitaminose auf dem Wege der Störungen der Corpus luteum-Bildung instande sei, die Befruchtung zu beeinflussen. Die Hypertrophie des Corpus luteum bzw. die Luteinisation der Zellen der Granulosa bewirkt bekanntlich das Aussetzen der Follikelreife. Es scheint jedoch — s. auch den Fall von *Jedlicka* und *Bastecky* —, daß die außergewöhnlich starke Vergrößerung der Nebennierenrinde auch zu einem Ausfall der Ovariumfunktion führen kann. Die Beantwortung dieser Fragen ist von weiteren Versuchsergebnissen zu erwarten.

### Zusammenfassung.

1. Bei Meerschweinchen, die an C-Avitaminose verendet waren, wurde in einer früheren Mitteilung die *Hypertrophie* des *Corpus luteum* beschrieben. Die übrigen Teile der Ovarien derselben Versuchstiere ließen Follikelentartungen erkennen.

2. Unter ähnlichen Versuchsbedingungen wurde später mit der Untersuchung der Wirkung des *Diphtherietoxins* begonnen. Die histologisch wahrnehmbaren Veränderungen der Ovarien bestanden in leichter verlaufenden Fällen in der *Luteinisation* der Follikel sowie in der *Hypertrophie* der *Corpora lutea*. In schweren Fällen waren in den *Corpora lutea* *Blutungen* und *Nekrosen* zu finden.

3. Die sowohl bei Skorbut wie auch bei Diphtherie in der Nebennierenrinde — bei leichten und bei schweren Fällen — vorhandenen Veränderungen stimmen miteinander überein.

4. Zwischen den Veränderungen der Ovarien und jenen der Nebennierenrinde besteht bei C-Avitaminosen und bei leichter verlaufenden Diphtherieintoxikationen große Ähnlichkeit.

5. Auf Grund der Berichte im einschlägigen Schrifttum sowie eigener Erfahrungen wird zwischen diesen beiden Organen ein physiologischer Zusammenhang angenommen, der zumindest zum Teil mit dem *C-Vitamin-Haushalt* in Verbindung steht.

6. Bei Skorbut besteht eine *alimentäre*, bei der Diphtherie eine *toxische* C-Avitaminose.

7. Die bei der C-Avitaminose beobachtete Follikeldegeneration und *Corpus luteum-Hypertrophie* kann in ursächlichem Zusammenhang mit dem Mangel der Follikelreife stehen.

---

### Schrifttum.

- Anagnostu, J. L.:* Ber. Physiol. **70**, 757. — *Andersen, Dorothy, H. and Helen S. Kennedy:* J. of Physiol. **79**, 1—30 (1933). — Ber. Gynäk. **24**, 431, 432 (1933). — *Cleghorn, R. A.:* J. of Physiol. **76**, 193—200 (1932). — *Connor, C. L.:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 131—134 (1931). — *Corey, E. L. u. S. W. Britton:* Ber. Physiol. **66**, 474. — *Engelhart, E.:* Arch. Gynäk. **149**, 688—693 (1932). — *Furuk, C.:* Die Vitamine. 1922. — *Gál:* Zbl. Gynäk. **56**, 1187 (1932). — *Halban-Seitz:* Handbuch der Biologie und Physiologie des Weibes. 1929. — *Heß:* Ber. Physiol. **4**, 67 (1920); **68**, 288 (1932). — *Jedlicka, V. u. J. Bastecký:* Ber. Gynäk. **19**. — *Huszák, St.:* Hoppe-Seilers Z. **219**, 275—277 (1933). — *Kaplan, S.:* Ber. exper. Med. **71**, 432 (1932). — *Kraul, L.:* Zbl. Gynäk. **1931**, 2507. — *Leinati, F.:* Zool. Ber. **26**, 256, 955. — *Madruzza, G.:* Ber. Physiol. **70**, 380. — *Lindsay, Bl. u. Gr. Medes:* Ber. Physiol. **38**, 225. — *McCarrison:* Zit. nach *Funk*. — *Martini:* Ber. Physiol. **68**, 367. — *Migliaracca, A.:* Zbl. Gynäk. **1932**, 1874—1876. — Ber. Physiol. **74**, 549. — *Morelli u. Gronchi:* Ber. Physiol. **42**, 332. — *Peiper u. Herbert:* Klin. Wschr. **35**, 1263. — *Rondoni:* Zit. nach *Funk*. — *Schmidt, B.:* Ber. Physiol. **36**, 477. — *Silva, C.:* Ber. Physiol. **76**, 140 (1933). — *Winter, K. A., M. Reiß u. J. Bálint:* Klin. Wschr. **13**, 4, 146 (1934). — *Yung, F. S. u. H. W. Benham:* Ber. Physiol. **71**, 295.