

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Professor Dr. Rössle].)

## **Anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der kleincystischen Degeneration der Eierstöcke.**

Von

**Dr. C. Diaca,**

Chef des travaux am Pathologischen Institut der Med. Fak. Jassy, Rumänien.

Mit 7 Abbildungen im Text und 3 Tabellen.

*(Eingegangen am 23. Juli 1938.)*

Die folgende Untersuchung besteht aus einem pathologisch-anatomischen und einem experimentellen Teil. Sie setzte sich zum Ziel die Pathogenese der bekannten, schon im frühesten Kindesalter, ja auch beim neugeborenen Mädchen zu beobachtenden meist multiplen und beidseitigen Cysten des Eierstockes zu klären.

Die anatomischen Untersuchungen erstreckten sich auf 20 Eierstockspaare aus einer systematischen Nachprüfung von 99 Sektionen von Mädchen zwischen 0 und 16 Jahren.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurde mit Erfolg versucht durch hormonale Beeinflussung des fetalen Eierstockes noch während der Gravidität die Anfänge dieser pathologischen Bildungen zu erzeugen.

Bei der anatomischen Untersuchung erwies es sich als notwendig auch diejenigen Ovarien zu berücksichtigen, bei denen makroskopisch nichts von Cysten zu sehen war; fanden sich doch in diesen Fällen sehr häufig bei der mikroskopischen Untersuchung Follikelreife sowie Follikelatresie in Form von kleinsten Cysten, die sich nur durch ihre Gestalt von den schon makroskopisch sichtbaren unterscheiden. Diese Tatsache legte uns wie auch schon früheren Bearbeitern dieser Frage den Gedanken nahe, daß die schon mit unbewaffnetem Auge wahrnehmbaren cystischen Gebilde nur eine ins Pathologische gesteigerte Veränderung eines an sich physiologischen Vorganges am Eierstock vor der Geschlechtsreife darstellen.

Während bisher die Follikelcysten in den einzelnen Lebensaltern ohne Verbindung zueinander beschrieben wurden, bedarf das Vorkommen von Follikelcysten als eine Veränderung, die schon beim Fetus im Mutterleibe anfängt, sich bis ins reife Alter fortentwickeln kann und weiterhin eine Entstellung des Eierstockes bis zum vollkommenen Verschwinden der Follikel verursachen kann, einer zusammenfassenden Betrachtung.

Das Vorkommen von Follikelcysten, auch derjenigen bei Neugeborenen ist schon lange bekannt. Die Pathogenese dieser Cysten jedoch, der heute

meist kleincystischen Degeneration der Eierstöcke genannten Veränderung, bei Neugeborenen, bei Kindern und besonders bei Erwachsenen wird seit ihrer ersten Beschreibung bis zum heutigen Tage lebhaft erörtert. Während bei Neugeborenen und Säuglingen nur wenige Möglichkeiten für die Entstehung dieser Veränderungen in Frage kommen, sind es bei Erwachsenen dagegen mehrere.

Einmal werden hier peritoneale Entzündungen in der Umgebung der Eierstöcke sowie Entzündungen der Eierstöcke selbst als lokaler Grund der kleincystischen Degeneration angegeben, ohne daß dieser für alle Fälle Gültigkeit hätte. Die durch die Entzündungen verdickte Tunica albuginea verhinderte ein Bersten der *Graaf*-Follikel und bewirke so eine Hydropisierung. Weiterhin sollten die Entzündungen den Blutgefäßen schaden und so eine ausreichende Ernährung des Follikels in bestimmten Phasen seiner Entwicklung unmöglich machen, wodurch der Follikel dann zugrunde ginge und hydropisch werde. Der *Entzündungstheorie* wurde die *Theorie der Hyperämie* entgegengestellt. Danach können aktive und passive Hyperämie der Organe des kleinen Beckens cystische Follikelveränderungen bewirken. Als Grund für diese Hyperämie werden genannt: Viel Gehen und Stehen, Sport, Tanz, übertriebene sexuelle Reizung, abnorme sexuelle Betätigung sowie Varicocele des Eierstockplexus. Neben Entzündungen und Hyperämie spielt der *Arthritismus* eine Hauptrolle in der Vorstellung von der Pathogenese der kleincystischen Degeneration. Des weiteren findet sie sich häufig bei Schwangerschaft und bei Neubildungen des Uterus und der übrigen Beckenorgane.

Alle diese Gründe befriedigen aber nicht nach unseren Erfahrungen, besonders nicht bei den Neugeborenen. In der letzten Zeit fand man dagegen kleincystische Degeneration der Eierstöcke bei Erwachsenen in Abhängigkeit von Störungen der innersekretorischen Organe, von Hyper- oder Hypofunktion der Eierstöcke oder von der Hypophyse. Dieser Befund kann zwar keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen, da tatsächlich häufig Follikelcysten in Verbindung mit Entzündungen und Tumoren der Genitalorgane vorkommen (*Tietze*); jedoch bekommt man im Experiment durch Implantation von Hypophysenvorderlappen oder durch Einspritzung von Extrakten des Hypophysenvorderlappens bei geschlechtsreifen wie bei infantilen Tieren ein Wachstum der Eierstocksfollikel mit Bildung von *Graaf*-schen Follikeln, Corpora lutea und Atresie (*Borst, Smith*). Beinahe als Experiment anzusehen ist das Vorgehen von *Westmann*, der bei Frauen mit Krankheiten der Genitalorgane und solchen, die sterilisiert werden mußten, 7—10 Tage vor der Operation Einspritzungen mit „Antex Leo“ machte und als Ergebnis Follikelreife und cystische Bildungen erzielte. Dieses Präparat ist aus dem Blut der schwangeren Stute gewonnen und verursacht Follikelreifungen, *Graaf*-sche Follikel und Follikelcysten im Tierexperiment.

*Krause* findet bei länger andauernder Erhöhung des intrakraniellen Druckes in jedem Alter eine kleincystische Degeneration der Eierstöcke begleitet von Hyperprolanismus, mit makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen der Hypophyse und mit Prolan im Harn. Die innersekretorischen Bedingungen, unter denen eine kleincystische Degeneration entstehen kann, werden in einer Hyperfunktion oder einer Dysfunktion der endokrinen Drüsen (Hypophyse, Eierstock)

gesehen. Da *Kraul* die kleincystische Degeneration in jedem Alter und bei verschiedenen Zuständen wie chronischen Entzündungen, genitalen Hypoplasien, endokrinen Dysfunktionen gefunden hat, behauptet er, daß die innere Sekretion abnormal sei, eine Dysfunktion darstelle, und daß die Störungen der Follikelreife der morphologische Ausdruck derselben sei.

Um das Vorkommen von Schwangerschaftshormonen im Körper von Neugeborenen zu beweisen, haben *Neumann, Philipp* und *Brühl* Blut vom Nabelstrang und Harn von Neugeborenen in den ersten 3 Tagen infantilen Mäusen von 6—8 g Gewicht injiziert und konnten dann Vergrößerung des Uterus, Follikelreifung, Luteinisierung und Corpora lutea atretica feststellen. Bei kastrierten Ratten konnten sie mit dem Harn von Neugeborenen Brunst erzeugen.

Alle bisher erwähnten Gründe für die Entstehung der kleincystischen Degeneration der Eierstöcke wie Entzündung, Athritismus, Hyperämie, endokrine Störungen im Sinne einer Hyper- oder Dysfunktion von Hypophyse und Eierstock beziehen sämtlich auf die gleiche Weise, nämlich durch eine starke Hyperämie, ihre Wirkung auf die Eierstöcke. Die Hyperämie ist es auch, die uns bei frischen Cystenbildungen der Neugeborenen auffällt.

Kleincystische Degeneration der Eierstöcke bei Neugeborenen ist, wie schon erwähnt, seit langem bekannt. Bei ihrer Entstehung spielen vermutlich die im Körper der Neugeborenen kreisenden Schwangerschaftshormone eine Rolle. Aber warum bei Neugeborenen nur in einem Teil makroskopische Cysten, warum in anderen Fällen nur Frühreife in Form von Sekundärfollikel oder *Graaf*-schem Follikel ohne makroskopische Cysten, und warum drittens bei einem kleinen Teil weder makroskopische Cysten noch Frühreife in Form von Sekundärfollikel oder *Graaf*-Follikel vorhanden sind, ist noch völlig unklar.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden diese Fragen zu beantworten.

#### Anatomischer Teil.

Bei der makroskopischen Betrachtung hat der größte Teil der cystischen Eierstöcke eine länglich-ovale Form. Je größer und zahlreicher die Cysten sind, um so runder sind die Eierstöcke. Meist ist die Albuginea verdickt und von perlmutterartigem Aussehen. Die cystischen Bildungen stehen bezüglich ihrer Größe in keinem Verhältnis zu dem Alter der Trägerin. Die größten Cysten mit einem Durchmesser von 12 mm wurden bei einem Neugeborenen und bei einem Säugling von einem Monat gefunden. Die Mehrzahl der von uns untersuchten Cysten ist kleiner, ihr Durchmesser schwankt zwischen 3 und 7 mm. Sie treten gewöhnlich multipel auf und entwickeln sich in der Mitte der Eierstöcke. Im Inneren findet sich eine wäßrig-klare Flüssigkeit.

Unter Follikelcysten wird Verschiedenes verstanden. Wir müssen daher den Begriff etwas näher bestimmen. Mehrere Verfasser bezeichnen Bildungen von cystischem Aussehen, die noch das Ei enthalten als echte *Graaf*-sche Follikel. Von echten Follikelcysten sprechen sie erst nach

Vernichtung des Eies. Wir wollen unter echten Follikelcysten oder cystischer Entartung des Eierstockes jede Bildung von solchem Aussehen, mit oder ohne Ei, verstehen, die vollständig den Charakter des Eierstockes verändert. Es besteht nach unserer Ansicht kein Grund die Veränderung der Eierstöcke z. B. von Fall 14 (s. unten) nicht als Follikelcysten zu bezeichnen. Die Eierstöcke dieses Falles erscheinen makroskopisch vollkommen cystisch verändert; daß in den einzelnen Bläschen ein Cumulus proligerus und eine Eizelle zu finden ist, ist für uns kein Grund, sie nicht als cystisch verändert zu bezeichnen; denn diese Bläschen sind in ihrer Größe pathologisch bei einem Säugling von 5 Monaten und haben die Tendenz sich noch weiter zu vergrößern und sich in echte Cysten zu verwandeln.

Mikroskopisch bieten die Cystenwände folgendes Bild: Innen sieht man bei frischen Cysten mehrere Reihen von Granulosazellen, in älteren nur eine Granulosazellreihe. In einigen Fällen fehlt die Granulosaschicht vollkommen. Außen sind sie von der Theca interna umgeben; diese kann bei jungen Cysten, z. B. bei Neugeborenen, gut entwickelt sein und reichlich Rundzellen, epitheloide und histiocytäre Elemente und wenig Fibroblasten enthalten. Bei älteren Cysten dagegen besteht die äußere Schicht vielfach aus einem fibrösen, zellarmen Gewebe. Bei jungen Cysten sind die Zellen der Theca interna zirkulär angeordnet, bei älteren in strahlenförmigen Reihen senkrecht auf die Cystenoberfläche; die einzelnen Reihen sind hier durch feine Bindegewebsstränge getrennt. Diese Anordnung erscheint viel deutlicher bei den rückgebildeten Sekundärfollikeln. In der voll entwickelten Theca interna der Cystenwand bei Neugeborenen finden sich keine lipoidhaltigen Zellen, dagegen in älteren Cysten und in Cysten mit Aufsaugungsvorgängen, aber nie in so großen Mengen wie in den rückgebildeten Sekundärfollikeln und bei den atretischen Schwangerschaftsveränderungen. Zwischen Theca interna und Granulosazellen ist eine strukturlose Schicht, die Glasmembran, die aus den innen gelegenen Teilen der Theca interna durch Umwandlung hervorgeht und nach einigen Untersuchern (*Seitz* u. a.) nur in pathologischen Fällen zu finden ist. Die Theca externa hat gegen die Theca interna eine scharfe Grenze, nach außen geht sie unscharf in das Gewebe des übrigen Eierstockes über.

Es ist schon länger bekannt, daß die Follikelreifungen nicht gemäß den klassischen Ansichten kurz vor der Pubertät, sondern viel früher beginnen. Ältere Beobachter wie *Walisnieri* (zit. nach *Grohe*) haben *Graafsche* Follikel schon im embryonalen Leben gefunden, neuere (*Runge* u. a.) konnten vom 7. Monat an in allen untersuchten Fällen Follikelreife und mehrfach Cystenbildungen feststellen. Auch wir fanden in den Eierstöcken von Frühgeburten häufig Follikelreife.

Die Zahl der Primordialfollikel, die aus den *Valentin-Pflügerschen* Strängen entstehen, ist sehr groß. Sie sind im ganzen Eierstock dicht

nebeneinander gelagert zu finden. Das Bindegewebe ist besonders in der Rinde sehr gering, doch von Fall zu Fall etwas variierend entwickelt. Die Primordialfollikel werden entweder, und zwar zum großen Teil, zerstört und verschwinden ohne eine Spur zu hinterlassen — der Zerstörung widerstehen nur jene Follikel, die einen genügend starken Kern haben, — oder es entwickeln sich Reifungsvorgänge, die an der Grenze zwischen Rinde und Mark beginnen und bis zur Bildung von *Graaf*schen Follikeln fortschreiten können; diese unterscheiden sich nur durch ihre kleinere Gestalt von den *Graaf*schen Follikeln der Erwachsenen.

Das Schicksal der Sekundär- und *Graaf*schen Follikel ist verschieden. Die Sekundärfollikel erleiden eine obliterierende, die *Graaf*schen Follikel eine cystische Atresie. Bei den Sekundärfollikeln erkennt man den Anfang der Atresie an der Anhäufung von Fett in den Zellen der Theca interna, die deswegen Thecaluteinzellen genannt werden. Durch diese Anhäufung von lipoidhaltigen Zellen in der Theca interna, die zwar nicht so stark ist wie in der Schwangerschaft, ist die Atresie der Sekundärfollikel doch gut gekennzeichnet. Die in normalen Fällen in den inneren Schichten der Theca interna gefundenen lipoidhaltigen Zellen sind sehr gering an Zahl. In frischen Sekundärfollikeln sind die Zellen der Theca interna kreisförmig um die Follikel angeordnet. Bei der Follikelatresie gehen die Granulosazellen der Reihe nach von innen nach außen zugrunde, bis schließlich überhaupt keine zu sehen sind. Diese nekrobiotischen Vorgänge ergreifen auch das Ei, das schließlich in der Follikelflüssigkeit verschwindet. Die Flüssigkeit selbst kann aufgesaugt werden und die Höhle mit Bindegewebe angefüllt werden. Mit beginnendem Untergang der Granulosazellen ordnen sich die Theca interna-Zellen strahlenförmig in Reihen senkrecht auf die Cystenoberfläche an. Die Reihen sind durch von der Theca externa ausgehende, fibroblastenreiche Bindegewebsstränge voneinander getrennt. Der größte Teil der in Rückbildung begriffenen Follikel besitzt eine Glasmembran, die dem Einbruch des Bindegewebes in die Follikelhöhle sich widersetzt. Nur durch kleine Öffnungen der Glasmembran gelingt es dem Bindegewebe in die Follikelhöhle einzudringen und sie ganz anzufüllen. Es entstehen so die als Corpora albicantia bekannten Narben, die man längere Zeit durch die lipoidhaltigen Zellen und meist auch durch die Glasmembran von dem übrigen Eierstocksgewebe unterscheiden kann. Mit dem allmählichen Verschwinden dieser Merkmale gehen die Corpora albicantia jedoch in dem übrigen Gewebe auf. Bei der Organisation der in Rückbildung begriffenen Follikel kommt der Theca interna keine besondere Rolle zu; von ihr geht weder nach innen noch nach außen die Entwicklung von Bindegewebe aus (*Seitz, Benthin*).

Bei den *Graaf*schen Follikeln geht Granulosaschicht und Ei auf dieselbe Weise zugrunde wie bei den Sekundärfollikeln. Es entsteht eine Cyste, deren Wand von innen nach außen von Granulosazellen, einer gering

entwickelten und an Fettzellen armen Theca interna und einer ebenfalls gering entwickelten Theca externa gebildet wird. Die Flüssigkeit von diesen Cysten kann aufgesaugt werden und die Höhle nimmt dann eine mehr ovale Form an, da sich die Wände einander nähern. Aus den Wänden bildet sich eine netzförmige Wucherung von Bindegewebszellen, zuletzt entsteht eine linienförmige oder sternförmige Narbe. Dies ist die gewöhnliche Form der Atresie der *Graaf*schen Follikel, die man beinahe in allen Eierstöcken vor der Pubertät findet.

Es ist nicht bekannt, warum sich in bestimmten Fällen die Atresie nicht in Form von Aufsaugung und Narbe entwickelt, sondern die Follikel eine Umbildung in echte Cysten erfahren. Die nach dem Verschwinden des Eies und der Granulosazellen abgesonderte Flüssigkeit verleiht der Höhle mitunter einen Durchmesser bis zu 4 cm und vereinzelt sogar mehr; es bilden sich in diesen Fällen echte Cysten, die ein- oder vielkammerig sein können. Die Cystenwände sind gedehnt, die Theca interna sehr schmal, die mit Lipoid gefüllten Zellen sehr selten. Thecaluteinzellen bilden hier nicht die charakteristischen Merkmale der Atresie wie bei Sekundärfollikeln. Das Wachstum dieser Cysten geht im allgemeinen langsam und nur in vereinzelten Fällen schneller vor sich, wie z. B. bei Neugeborenen, bei denen man sehr große, gestielte Cysten fand, die sogar um den Stiel gedreht werden konnten. Im Verlaufe des Alterns kann die Aufsaugung der Flüssigkeit nachgeholt werden, und es entstehen ebenfalls linien- oder sternförmige Narben, oder die Cysten vergrößern sich noch weiter; von den normalen Bestandteilen des Eierstockes ist dann noch kaum etwas zu erkennen.

Diese beiden Formen der Atresie, die obliterierende und die cystische, kommen mitunter an demselben Eierstock nebeneinander vor. Meist aber sieht man sie getrennt; in Eierstöcken mit Cysten ist meist keine obliterierende Atresie, sondern nur cystische Atresie zu sehen.

Werden nun diese beiden Formen der Atresie von demselben hormonalen Stoff hervorgerufen, der auf die Primordialfollikel oder von demjenigen, der auf die reifenden Follikel einwirkt, und erzeugt dieser einmal obliterierende und das andere Mal cystische Atresie? Oder sind es zwei verschiedene Stoffe, die getrennt wirken, und von denen der eine vorwiegend die obliterierende Atresie des Sekundärfollikel verursacht, während der andere für die aus den *Graaf*schen Follikel hervorgehende cystische Atresie und weiterhin für die Bildung der Cysten in Anspruch zu nehmen ist? Diese Stoffe, die regelmäßig im Körper der Mutter und der Neugeborenen gefunden werden, bewirken die in den meisten Eierstöcken vorhandene Follikelreife. Als pathologisch könnte man sie nur bezeichnen, wenn sie in erhöhter Menge im Blute der Neugeborenen kreisten und dann die starke cystische Atresie erzeugten. Vergleichsweise könnten wir hier die Erfahrungen bei Tierexperimenten heranziehen, in denen man durch Injektion von Prolan B Luteinisierung der Follikel

durch Injektion von Prolan A *Graafsche* Follikel und cystische Bildungen erlangte.

Die nun folgenden kurz beschriebenen 20 Fälle sind dem Alter nach geordnet. Die für das betreffende Alter charakteristischen Merkmale werden jeweils kurz gewürdigt. Es sind nur solche Eierstöcke berücksichtigt, die schon bei der äußeren Betrachtung cystisch verändert erschienen.

*Fall 1.* S. 146/38. Neugeborenes. Die Eierstöcke zeigen 2—3 Cysten, sie sind länglich, im queren Durchmesser entsprechend der Cystenlage vergrößert. Auf dem Schnitt sieht man jeweils nur eine Cyste mit einem Durchmesser von 6—7 mm. Die Gebärmutter ist vergrößert, 4,5 cm lang. Histologisch erscheint die Cystenwand innen von einer 4—5reihigen Granulosazellschicht ausgekleidet, die abgelöst und in das Innere gefallen ist. Theca interna nicht gut entwickelt, aus Rundzellen und wenig Fibroblasten bestehend. Bei Fettfärbung keine Vermehrung von lipoidhaltigen Zellen gegenüber dem übrigen Eierstocksgewebe. Außer den Cysten reichlich Primordialfollikel mit atretischen Veränderungen, dagegen wenig Sekundärfollikel und Corpora albicantia, und einige Follikel mit obliterierender Atresie. Brustdrüse haselnußgroß, zeigt auf Schnitten wenig Drüsengewebe. Fettfärbung negativ.

*Fall 2.* S. 291/38. Neugeborenes. Eierstöcke sehr hyperämisch und sehr groß, ähneln denen von Erwachsenen. Längsdurchmesser 2,5—3 cm, Querdurchmesser 1,3—1,5 cm. Bei Einscheiden entleert sich wäßrige, braune Flüssigkeit. Auf dem Schnitt sieht man lediglich eine große Cyste, die den Bau des Eierstockes völlig zerstört hat. Mikroskopisch: 2—3 große Cysten durch feine Wände voneinander getrennt. Granulosaschicht vollkommen zerstört. Cystenwand aus sehr schmaler Theca interna gebildet. Sehr starke Blutfüllung der Capillaren der Cystenwände wie sämtlicher Gefäße in Rinde und Mark. Primordialfollikel reich an atretischen Veränderungen. Bei Sudan III-Färbung kein Fett. Brustdrüsen klein, Azini gering entwickelt. Weder in den Drüsenlumina noch in den Zellen Fett vorhanden.

*Fall 3.* S. 414/38. Neugeborenes. Gebärmutter groß, 4,7 cm. In beiden Eierstöcken mehrere Cysten, wodurch die Oberfläche stark gebuckelt erscheint. In der Form ähnlich den Eierstöcken von Erwachsenen. Brustdrüsen mittelgroß. Histologisch Cystenwand wie oben. In einigen Cysten eine Glasmembran zu sehen. Theca interna gut entwickelt, läßt an einigen Stellen beginnende strahlenförmige Anordnung der Zellen erkennen. Blutfüllung aller Gefäße, besonders der Capillaren in den Cystenwänden. Einige Cysten sind oval und zeigen beginnende Aufsaugungsvorgänge. Die Rinde in der Cystenumgebung ist ödematös und enthält wenig Primordialfollikel. In der entfernteren Rinde reichlicher Primordialfollikel. Bei Sudan-Färbung einige fetthaltige Zellen in den Cystenwänden. Brustdrüse gering entwickelt, ohne Fettgehalt.

Dieser Fall ist gekennzeichnet durch eine sehr starke Hyperämie der Cystenwände und des übrigen Eierstockgewebes.

*Fall 4.* S. 466/38. Totgeburt durch Asphyxie. Eierstöcke groß und mehrcystisch. Gebärmutter 3,5 cm lang. Brustdrüsen mittelgroß. Auf Schnitten Cysten von verschiedener Größe bis zu einem Durchmesser von 5—6 mm. Mikroskopisch zeigt die Cystenwand eine desquamierete Granulosaschicht. Hervorzuheben ist die starke Blutfüllung aller Eierstocksgefäße. Die Gebärmutter läßt stellenweise ebenfalls Epitheldesquamation und im ganzen eine starke Hyperämie der Muskulatur erkennen.

*Fall 5.* S. 600/38. Totgeburt. Eierstöcke groß und von mehrcystischem Aussehen. Cystendurchmesser von 5—6 mm. Gebärmutter 4,5 cm lang. Brustdrüse von normaler Größe. Histologisch Cystenwände von gewöhnlichem Bau. Starke Hyperämie des ganzen Eierstockes, besonders der Cystenwände. Fettfärbung

negativ. Gebärmutterepithelien teilweise desquamiert, ebenso Epitheldesquamation der hyperämischen Tuben. Wenig Fetttropfen in der Brustdrüse.

Die soeben beschriebenen cystischen Veränderungen der Eierstöcke bei Neugeborenen sind durch ihr sehr junges Alter bemerkenswert. Bei mehreren Fällen sehen wir in der hochgradigen Hyperämie die starke Wirkung eines spezifischen Stoffes auf den Eierstock im akuten Stadium. Fälle mit etwas vorgeschrittener Entwicklung zeigen uns geringe Aufsaugungsvorgänge und narbige Veränderungen sowie die Anwesenheit von Fettzellen in den Cystenwänden an.

*Fall 6<sup>1</sup>.* Säugling von 1 Monat. Der rechte Eierstock ist völlig verändert und besteht aus einer einzigen Cyste von 12 mm Durchmesser. Der linke Eierstock zeigt mehrere Cysten mit wäßrigem Inhalt. Die Wand ist dünn und wird von einer 1–2 reihigen, stellenweise auch fehlenden, Granulosaschicht und einer sehr fibroblastenreichen Theca interna mit wenig Histiocyten und Epitheloidzellen gebildet. Theca externa nicht vorhanden. Neben den Cysten noch Primordialfollikel mit verschiedengradigen atretischen Veränderungen. Keine Fettzellen in der Cystenwand, dagegen sehr starke Hyperämie. Die kleineren Cysten im linken Eierstock von demselben Wandbau. Auch hier in gleicher Weise veränderte Primordialfollikel. Daneben auch Primärfollikel in Entwicklung zu Sekundärfollikel und echten Graaf'schen Follikeln von verschiedener Größe mit Cumulus oophorus, die sich nicht von den Graaf'schen Follikeln der Erwachsenen unterscheiden. Keine Fettzellen. Keine narbigen Veränderungen.

*Fall 7.* S. 586/38. Säugling von 4 Wochen. Rechter Eierstock 25 mm lang. Ein Pol von cystischem Aussehen zeigt auf dem Schnitt eine Cyste von 11 mm Durchmesser. Der andere Pol normal. Ebenso der linke Eierstock ohne Besonderheit. Histologisch wenig Primordial- und Sekundärfollikel in der restlichen Rinde neben Corpora albicantia und linienartigen Narben. Wenig Fettzellen in der Cystenwand, dagegen viele rings um die Narben.

*Fall 8.* Säugling von 8 Wochen. Im rechten Eierstock eine Cyste von 6 mm Durchmesser. Daneben eine Reihe kleinerer Cysten. Der linke Eierstock makroskopisch ohne Besonderheit. Histologisch im Mark zahlreiche linienförmige Narben. Rings um diese aus aufgesaugten Cysten hervorgegangenen Narben findet man noch Reste der Theca interna in Form von strahlenförmig angeordneten Zellreihen mit teils hellem, teils dunklem Protoplasma. Sie sind voneinander getrennt, von Bindegewebssträngen, die aus der Theca externa herausgewuchert sind. In der Theca interna dieser Narben etwas mehr lipoidhaltige Zellen als in den Cystenwänden.

*Fall 9.* S. 698/38. Säugling von 2 Monaten. Beide Eierstöcke vergrößert, auf Schnitten 2–3 ovale Cysten mit einem Durchmesser von etwa 5 mm. Histologisch beginnende Aufsaugungsvorgänge. Daneben zahlreiche Sekundär- und Graaf'sche Follikel. Primordialfollikel ungleich verteilt. Hervorzuheben sind zahlreiche Narben im Mark und das reich entwickelte Bindegewebe in der Rinde. In Cystenwänden und Narben gleichviel Fettzellen.

*Fall 10.* S. 286/38. Säugling von 3 Monaten. In der Mitte des rechten Eierstockes eine einzige Cyste von 7 mm Durchmesser. Sonst Eierstock normal. In dem linken Eierstock auf dem Schnitt einige kleine runde Cysten. Brustdrüsen sehr klein. Histologisch zahlreiche Primordialfollikel und *Valentini-Pflügersche* Stränge. Im linken Eierstock typische obliterierende Atresie. Die Wand des Sekundärfollikels zeigt gut entwickelte Theca interna mit lipoidhaltigen Zellen in strahlenförmigen Reihen. Zwischen diesen Zellreihen fibroblastenreiche Bindegewebsstränge von der

<sup>1</sup> Die nicht mit Sekt.-Nr. versehenen Fälle stammen aus dem Path. Institut der Universität Jassy.



Theca externa ausgehend. Das Innere des Follikels ist vollkommen mit fibroblastenreichem Bindegewebe gefüllt, das aus der Theca externa stammt. Auch links zahlreiche *Valenthin-Pflügersche* Stränge.

*Fall 11.* Säugling von 4 Monaten. Linker Eierstock vergrößert und von unregelmäßiger Oberfläche. Auf der Schnittfläche eine Reihe von vielen kleinen Cysten. Der Eierstock sieht wie der eines Erwachsenen mit kleincystischer Degeneration aus. Rechter Eierstock von kindlichem Aussehen ohne Cysten. Histologisch im Mark links viele lineare Narben mit strahlenförmigen Zellreihen der Theca interna, die zum Teil fetthaltig sind.

*Fall 12.* S. 699/38. Säugling von 15 Wochen. Zahlreiche Cysten in beiden Eierstöcken. Im rechten eine mit über 8 mm Durchmesser. Histologisch in der großen Cyste ein Cumulus oophorus mit Entartung des Eies und Granulosazellen.

*Fall 13.* Säugling von  $4\frac{1}{2}$  Monaten. Eierstöcke zeigen makroskopisch und mikroskopisch die gleichen Verhältnisse wie obige Fälle.

*Fall 14.* Säugling von 5 Monaten. Eierstöcke haben den kindlichen Charakter verloren, sind groß, rund, von unregelmäßiger Oberfläche. Auf Schnitten eine Reihe von Cysten verschiedener Größe. In einigen Schnitten nur eine Cyste sichtbar. Histologisch in Schnitten mit nur einer Cyste Wandbau wie oben. In Schnitten mit mehreren Cysten haben diese den Charakter der *Graafschen* Follikel. Einer derselben erreicht eine Größe von 6—7 mm, enthält einen Cumulus oophorus, gut entwickelte Granulosa und Follikelflüssigkeit. Er unterscheidet sich in nichts von den *Graafschen* Follikeln der Erwachsenen. Pathologisch ist jedoch das Alter, in dem sich diese Follikel entwickelt haben und auch die Tatsache, daß in der gleichen Zeit 3 *Graafsche* Follikel in dem Eierstock entstanden sind. Die Rinde ist sehr verschmälert. In anderen Teilen des Eierstockes findet man von aufgesaugten Cysten herrührende Narben. Einige davon sind linienartig und zeigen in der Mitte die Glasmembran in Form eines strukturlosen Gewebestreifens. Senkrecht darauf findet man kurze Zellstränge, bestehend aus viereckigen Zellen und Theca interna-Zellen, die durch Bindegewebsstränge getrennt sind. An einem Ende Reste von Höhlen, in denen Zellen gelegen sind. Außer diesen Bildungen Cystenwände, die infolge der teilweise aufgesaugten Flüssigkeit sich einander nähern, so daß die Form oval erscheint. Das Lumen ist hier angefüllt von Bindegewebszellen in netzförmiger Anordnung, wodurch der Eindruck eines myxomatösen Gewebes entsteht. Bei Sudan-Färbung in geringem Maße lipoidhaltige Zellen in den Narbenwänden. Verschiedentlich besteht hier die ganze Schnittfläche aus 2—3 *Graafschen* Follikeln mit einem Durchmesser von 6 mm (Abb. 1).

Diese *Graafschen* Follikel, die sich makroskopisch von Cysten in nichts unterscheiden, reihen wir auch unter Follikelcysten ein, zumal sie bei weiterer Entwicklung möglicherweise eine Umwandlung in echte Cysten erfahren.

*Fall 15.* S. 640/38. Mädchen von 6 Monaten. Eierstöcke groß und cystisch. Histologisch Primordialfollikel selten, meist oberflächlich gelagert. Scheide, Tube, Brustdrüsen ohne Besonderheit.

*Fall 16.* Mädchen von 1 Jahr 7 Monate. Der rechte Eierstock von rundlicher Form, läßt unter der Albunginea Cysten durchscheinen. Auf dem Schnitt 2 Follikelcysten von ovaler Form mit einem Längsdurchmesser von 1 cm und wäßrigem Inhalt. Histologisch sind es Cysten mit Aufsaugungsvorgängen; in der Rinde sind die Primordialfollikel stark vermindert; das Bindegewebe daselbst reich entwickelt. Im Mark zahlreiche linienartige Narben. In Theca interna der Cysten wie in den Narben lipoidhaltige Zellen in geringer Zahl. Starke Blutfüllung aller Gefäße. Linker Eierstock makroskopisch ohne Besonderheit.

In den Fällen 6—16 fehlt die Reizwirkung, die bei den Eierstöcken der Neugeborenen zum Ausdruck kommt. Man findet hier häufig ältere Prozesse, wie Aufsaugungsvorgänge der Cysten mit zahlreichen linien-

förmigen Narben und obliterierender Atresie. Neben den älteren Prozessen sehen wir in einigen Fällen jedoch Cysten in voller Entwicklung, die wahrscheinlich durch hypophysäre Einwirkung hervorgerufen sind. Die linienförmigen Narben sowie die Corpora albicantia im Mark zusammen mit den zahlreichen Bindegewebssträngen in der Rinde zeigen den Anfang einer fibrösen Umwandlung der Eierstöcke. In den Wänden der Cysten und den Narben finden sich fetthaltige Zellen.

*Fall 17.* Mädchen von 5 Jahren. Beide Eierstöcke vergrößert, von ovaler Form und von cystischem Aussehen. Auf der Schnittfläche eine Reihe von cystischen



Abb. 1. Fall 13. 1 *Graaf'scher* Follikel mit *Cunulus oophorus*. 2 Cyste mit Aufsaugungsprozessen. 3 Kleiner *Graaf'scher* Follikel. 4 Primordialfollikel.

Bildungen mit einem Durchmesser von 5–7 mm, mit wäßrigem Inhalt. Histologisch noch viele kleine Cysten; im Mark reichlich linienförmige Narben, in der Mitte dieser Narben ein feiner Strang von Fibroblasten. Zu beiden Seiten dieses Stranges ein Gewebestreifen von homogenem Aussehen, Reste der Glasmembran (Abb. 2). Senkrecht auf die Glasmembran reihenförmige Anordnung von Theca interna-Zellen. Außer diesen linienförmigen Narben, den Endzuständen der Cystenrückbildungen, im Mark ovale, mit netzförmig angeordneten Fibroblasten angefüllte Lumina, deren Wände den gleichen Bau wie die linienförmigen Narben haben. Weithin im Mark zahlreiche Sekundärfollikel mit mehr oder weniger entarteter Granulosa-schicht; Bindegewebe in der Rinde wenig stark entwickelt.

*Fall 18.* S. 817/38. Mädchen von 6 Jahren mit Hirntumor. Eierstöcke groß, Längsdurchmesser 1,9. Querdurchmesser 1 cm. Glatte Oberfläche, auf dem Schnitt zahlreiche, ovale, verschieden große Cysten bis zu 1 cm Durchmesser. Histologisch im Mark zahlreiche linienförmige Narben. Hervorzuheben ist die Rinde, in der sich



Abb. 2. Fall 17. 5-jähriges Mädchen. Cyste *a*, Primordials-follikel, 3 Narben mit Reihen von Theca interna-Zellen (*bbb*).

wenig Primärfollikel und zahlreiche Bindegewebsstränge finden. Die Bindegewebsstränge haben ein narbenartiges Aussehen. Um die Narben ein Wall verfetteter Thecaluteinzellen.

*Fall 19.* Mädchen von 11 Jahren. Beide Eierstöcke vergrößert, beinahe rund, mit einem Durchmesser von 15 mm. Albuginea perlmutterartig, läßt Cystenbildungen durchscheinen. Auf dem Schnitt mehrere Cysten bis zu einem Durchmesser von 1.1 cm. Histologisch dieselben linienförmigen Narben im Mark wie in den vorübergehenden Fällen. Die Narben sind hier jedoch außerordentlich fibrös. Senkrecht auf die Narben angeordnet Reihen von Theca interna-Zellen mit teils dunklem, teils hellem und vacuolärem Protoplasma. Zellen stellenweise stark lipoidhaltig. Hervorzuheben ist die Rinde, in der die Primordialfollikel sehr gering an Zahl und atretisch verändert sind, und von denen einige vollkommen verkalkt und rings von Bindegewebe eingeschlossen sind. Diese beinahe vollkommene fibröse Umwandlung der Rinde ist für diesen Fall charakteristisch (Abb. 3).

*Fall 20.* S. 455/38. Mädchen von 12 Jahren. Eierstöcke groß mit Längsdurchmesser von 26 und Querdurchmesser von 12 mm. Albuginea verdickt. Auf der Schnittfläche mehrere, verschieden große Cysten. Sie liegen teils unter der Albuginea, teils im Mark. Corpus luteum nicht zu finden. Histologisch sieht man alle Übergänge von Graafschen Follikeln mit normalem Aussehen bis zu cystischen Bildungen. So auch Graafsche Follikel mit entartetem Ei. Primärfollikel selten und nur in der Rinde gelegen. Sekundär- und Graafsche Follikel in Rinde und Mark. Des weiteren zahlreiche sternförmige und linienartige Narben, und alle Grade der Rückbildung von Cysten. In der Theca interna aller Cystenwände und Narben reichlich Fettzellen. Auch in den Eiern der meisten Primär-, Sekundär- und Graafschen Follikeln finden sich Fetttropfen.

In den Fällen 17—20 ist die fibröse Umwandlung der Eierstöcke stark vorgeschritten und bewirkt in manchen Fällen einen fast völligen Schwund der Follikel. Neben diesen fibrösen Umwandlungen kann man Aufsaugungsvorgänge von Cysten und auch Cysten in ihrer Entstehung sehen. Letzteres zeigt uns an, daß auch im Kindesalter Stoffe, wohl andere als im intrauterinen Leben, auf die Eierstöcke einwirken, welche Cystenbildungen hier auslösen können.



Abb. 3. Fall 19. a Cyste, b Aufsaugungsprozeß, c Bindegewebe.

### Ergebnisse und Deutung der anatomischen Untersuchungen.

Im Widerspruch zu den klassischen Ansichten können wir die Erfahrungen einiger neuerer Beobachter bestätigen und feststellen, daß Follikelreifungen nicht erst kurz vor der ersten Menstruation sondern schon im intrauterinen Leben, ja manchmal schon im 7. Fetalmonat beginnen.

Diese Follikelreifungen wirken sich nicht funktionell aus, d. h. sie führen nicht zu Berstung, Menstruation, Corpus luteum-Bildung; sie sind nur anatomisch festzustellen und finden sich bei fast allen Neugeborenen und Mädchen vor der Pubertät. Fälle ohne Reifungsprozesse sind sehr selten. Bei Neugeborenen sind die Reifungsvorgänge nur in der Mitte der Eierstöcke vorhanden. Der Charakter der Follikelreifung wechselt. In einigen Fällen geht die Entwicklung bis zu Sekundärfollikeln, in anderen Fällen sind neben Sekundärfollikeln auch *Graafsche* Follikel vorhanden.

Da sich die Follikelreifungen nicht wie nach der Pubertät weiter entwickeln können (eine einmalige, bis jetzt allein dastehende, Beobachtung von Corpus luteum-Bildung bei einem Neugeborenen stammt von *Runge*), erleiden sie folgende atretische Veränderungen: Die Sekundärfollikel obliterierende Atresie mit Bildung von Corpora albicantia, die *Graafschen* Follikel, Aufsaugungsprozesse mit linienartigen Narben oder cystische Atresie. Diese cystischen Veränderungen können noch nach der Geburt nachträglich aufgesaugt werden und linienartig vernarben oder sie können sich langsam weiter entwickeln und noch etwas vergrößern. Die Zahl der Primärfollikel ist verschieden, in einigen Fällen sehr gering; auch sie erleiden eine starke Atresie und verschwinden im allgemeinen ohne Spuren zu hinterlassen.

Die Brustdrüsen bei Neugeborenen mit Follikelcysten waren fast alle kleiner als normal. Die größten Brustdrüsen bei Neugeborenen fanden wir bei nicht cystisch veränderten Eierstöcken. Histologisch hatten die Drüsen ein enges Lumen. In der Sudan-Färbung war nirgends Fett nachweisbar.

Da wir die Atresie der Primordialfollikel sowie die frühzeitigen Follikelreifungen bei fast allen Neugeborenen gefunden haben, halten wir sie für physiologisch. Die cystische Atresie mit Bildung von Follikelcysten bei Neugeborenen ist nach unserer Ansicht ein pathologisches Vorkommnis, da sie das Aussehen der Eierstöcke völlig verändert und offenbar einen dispositionellen Boden schafft, auf dem in der Kindheit und im Vorpubertätsalter neue cystische Bildungen entstehen. Dadurch sowie durch die den Aufsaugungsvorgängen folgenden Narben wird der Eierstock verändert, so daß er oft das Aussehen eines fibrösen Blockes, in welchen mehrere Cysten gelagert sind, gewinnt. Wir glauben, daß die frühen Follikelreifungen sowie die cystischen Veränderungen durch die Wirkung von Schwangerschaftshormon erzeugt werden. Es scheint, daß

die cystisch veränderten Eierstöcke der Neugeborenen, wie schon gesagt, zu weiteren Cystenbildungen in dem Alter vor der Pubertät disponiert sind. Diese Cystenbildungen werden wahrscheinlich von der Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens hervorgerufen. Die beschriebenen Veränderungen des Vorpubertätsalters verstärken stufenweise den fibrösen Charakter der Eierstöcke und führen manchmal zu vollkommenem Schwund der Follikel und zu völliger fibröser Umwandlung. Sie können so eine Ursache der Unfruchtbarkeit bei Frauen sein.

#### Experimenteller Teil.

Ausgehend von der Annahme, daß die in den Eierstöcken des Kindesalters und besonders bei Neugeborenen gefundenen Veränderungen, wie starke Follikelreifung und Follikelcysten, vornehmlich durch Einwirkung von in der Schwangerschaft im Mutterblut kreisenden hormonalen Stoffen auf die fetalen Eierstöcke entstanden sind, versuchten wir in dem nun folgenden experimentellen Teil durch Injektionen die normalerweise bei schwangeren Tieren vorkommenden Stoffe künstlich zu vermehren, um vielleicht auf diese Weise Veränderungen zu erzielen, die den am Eierstock vom neugeborenen Mädchen gefundenen ähnelten.

Bekanntlich werden im Urin wie im Blut von schwangeren Frauen große Mengen von Hormonen gefunden, die in ihrer Beschaffenheit den Hypophysenvorderlappenhormonen sehr ähnlich sind. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß im Harn und im Blut von Neugeborenen große Hormonmengen sowohl von Ovarialhormon als auch von Hypophysenvorderlappenhormon oder diesen ähnliche zu finden sind. Die von *Zondeck, Aschheim, Philipp, Neumann* u. a. in dieser Richtung geführten Untersuchungen sind bekannt. Durch Injektion von Neugeborenenharn von den ersten 2—3 Tagen und von Nabelstrangblut konnten sie bei kastrierten Ratten Brunst auslösen. Nach 3 Tagen ist dies nicht mehr möglich. Ovarialhormon ist im Urin dann nicht mehr zu finden. Zum Beweise der Anwesenheit von Hypophysenvorderlappenhormon wurde infantilen, 6—8 g schweren, weiblichen Mäusen Blut aus dem Nabelstrang und Neugeborenenurin der ersten 3 Tage injiziert. Man erreichte so eine Vergrößerung des Uterus und der Eierstöcke mit Follikelreifungen, Luteinisierung und Bildung von Corpora lutea atretica. Diese Reaktion gelang ohne Unterschied mit Blut und Urin von weiblichen und männlichen Neugeborenen. Sie zeigt uns, daß die Follikelreifungen, die Cystenbildungen, die Vergrößerung der Gebärmutter der Neugeborenen nur durch die Anwesenheit dieser Hormone bedingt sein können.

Die Schwierigkeit des Problems liegt darin, den Ort festzustellen, wo diese Hormone entstehen. Entstehen im sie fetalen oder mütterlichen Körper und dringen sie von hier dann durch die Placenta

hindurch oder entstehen sie direkt in der Placenta? Experimentelle Arbeiten (*Philipp*) zeigen, daß das Ovarialhormon nicht in den fetalen Eierstöcken entstehen kann. Auch von den mütterlichen Eierstöcken kann das Follikulin während der Schwangerschaft nicht stammen. Aus Untersuchungen bei Tieren (Schwein, Kaninchen), wo das Ovarialhormon gegen das Ende der Schwangerschaft in großen Mengen im fetalen und in geringen Mengen im mütterlichen Blut vorhanden ist, und wo die Eierstocksimplantation keine charakteristischen Reaktionen hervorbringt, folgt, daß das „Ovarialhormon“ in der Placenta entsteht. Auch beim Menschen wird das „Ovarialhormon“ in der Placenta gebildet. Es sind Fälle beschrieben, bei denen die Eierstöcke zu verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft abgetragen wurden ohne Schaden für den Fortgang derselben. *Waldstein* entfernte bei einer Frau im Anfang einer Schwangerschaft die Eierstöcke ohne Störung für den weiteren Verlauf. Selbst das Stillen wurde nicht verhindert. Die Schwangerschaft kann sich also ohne Corpus luteum und ohne Eierstöcke entwickeln.

Es wäre vielleicht möglich, daß das Hypophysenvorderlappenhormon des Neugeborenenblutes in der kindlichen Hypophyse entstände. Die Implantation der Hypophyse von Neugeborenen ergibt bei unreifen Mäusen das Schollenstadium mit Vergrößerung der Gebärmutter und der Eierstöcke. Doch sind diese Reaktionen schwach im Vergleich zu den Reaktionen der Erwachsenen-Hypophyse. Aus dem Mutterblut, wo die Hormone sich in großen Mengen befinden, können sie vielleicht durch die Placenta in den fetalen Organismus eindringen. Dagegen spricht, daß sie nicht in denselben großen Mengen wie im mütterlichen Blut im fetalen oder Neugeborenenblut zu finden sind; außerdem wird die Placenta als Hindernis für das Überwechseln bestimmter Hormone vom mütterlichen zum kindlichen Organismus angesehen. Es scheint demnach ziemlich sicher, daß das menschliche Schwangerschaftshormon in der Placenta gebildet wird. Schwierig ist die Frage zu beantworten, an welcher Stelle der Placenta, ob im mütterlichen oder im fetalen Anteile die Hormone entstehen. *Philipps* experimentelle Untersuchungen scheinen klarzustellen, daß das Hormon in dem fetalen Placentateil produziert wird. Die beim Schwein angestellten Untersuchungen, dessen fetaler Placentateil leicht von der mütterlichen zu lösen ist, haben zu keinem bestimmten Erfolg geführt. *Philipp* hat Implantationen von Blasenmolen bei infantilen Mäusen vorgenommen, und dieselben Erfolge wie mit Schwangerschaftshormon erzielt. Ebenso hat *Kido* durch Implantation des fetalen Placentateiles in die vordere Augenkammer von Tieren dieselben Ergebnisse bekommen. Die bei Stuten angestellten Untersuchungen zeigen, daß viel größere Hormonmengen, 10—100fach mehr als im Blut, in dem mit dem Chorion in Berührung stehenden Endometrium vorhanden sind. Aus allen Unter-

suchungsergebnissen ist zu entnehmen, daß der größte Teil der Schwangerschaftshormone in der Placenta entsteht. Als Beweis dafür ist auch die Anwesenheit von großen Hormonmengen in der Placenta selbst zu erwähnen, ebenso die Tatsache, daß die mit dem Blut im Harn von Neugeborenen angestellten Reaktionen 3 Tage nach der Geburt zu keinem Erfolg mehr führen.

Experimentell erreicht man durch Implantation von Hypophysenvorderlappen oder Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakt bei erwachsenen und unreifen Tieren eine Vergrößerung der Gebärmutter mit mehr oder weniger starker Follikelreifung, mit Bildung von *Graaf*-schen Follikeln und Follikelcysten. Dieselben Reaktionen kann man durch Injektion von Harn von schwangeren Frauen, Harnextrakt von schwangeren Frauen, Blut, Blutserum und Extrakt aus dem Blut von schwangeren Frauen und einigen trächtigen Tieren erreichen. Die Wirkungsähnlichkeit der Hormone aus dem Harn und Blut von schwangeren Frauen und Tieren mit der von Hypophysenvorderlappenhormonen führten zu der Meinung, daß die Entstehung gleich sei. Die Schwangerschaftshormone wurden als hypophysär betrachtet und der Extrakt aus dem Harn der schwangeren Frau Prolan genannt. *Philipp* zeigte nun, daß die Entstehung des sog. Prolan bei schwangeren Frauen in der Placenta stattfindet, und zwar, daß es von den Chorionepithelien ausgeschieden wird; daher jetzt der Name Chorionhormon. Er konnte auch nachweisen, daß die Hypophyse der schwangeren Frau nicht nur morphologische Veränderungen zeigt, sondern daß sie in der Schwangerschaft auch fast keine gonadotropen Hormone enthält. Tierexperimente wurden mit dem Blut von trächtigen Stuten gemacht, in dem in den ersten Schwangerschaftsmonaten große Hormonmengen zu finden sind. Woher die Hormone aus dem Blut der schwangeren Stuten stammen, läßt sich nicht bestimmt sagen. Obwohl in dem mit dem Choriongewebe in Verbindung stehenden Endometrium 10—100fach größere Hormonmengen als im Blut vorkommen, bleibt es offen, ob diese rein placentar sind wie beim Menschen, oder zum Teil in der Hypophyse gebildet werden (*Hamburger*).

Über Hormonwirkung in der Schwangerschaft, insbesondere über Prolan wird noch immer viel diskutiert. Im Anfang glaubte man, daß dieselbe Wirkung wie bei Hypophysenvorderlappenhormon vorläge. Untersuchungen zeigten jedoch, daß die Wirkung der beiden fundamental verschieden ist. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens führen zu einer Follikelreifung bei unreifen Mäusen, verhindern die Atrophie der Eierstöcke und führen gleichzeitig zu einer Follikelreifung bei hypophysektomierten Ratten, des weiteren zu einer Vergrößerung der Testikel bei männlichen Tauben, zu einer Vergrößerung des Kammes bei jungen Hähnen und bei Affen zur Brunst und zur Vergrößerung der Eierstöcke. Das andere Prolan (Chorionhormon) dagegen ruft diese Reaktionen nicht hervor, es kann in großen Mengen bei Nagetieren gegeben lediglich Veränderungen an einer geringen Zahl von Follikeln erzeugen, verhindert nicht die Eierstocksatrophy bei hypophysektomierten Ratten, hat keinen Einfluß auf die Hoden und den



Kamm von jungen Hähnen, führt bei Affen nur zu degenerativer Veränderung der Follikel. Die Thecaluteinisierung ist als die sichere und unbestrittene Wirkung des Chorionhormons zu betrachten. *Anselmino* und *Hoffmann* injizierten Prolan bei Frauen, bei denen wegen bestimmter Krankheiten eine Genitaltotalexstirpation vorgesehen war und konnten keine Follikelreifung, keine Luteinisierung der Granulosazellen, keine Corpus luteum-Bildung später feststellen. Prolan führt nur zur Luteinisierung der Theca interna und manchmal zu follikulärer Atrophie. Es bleibt daher eine Frage, welche Bedeutung das Prolan im Organismus der schwangeren Frau hat.

Das Serum von trächtigen Stuten oder der Extrakt daraus „Antex Leo“ haben eine ganz andere Wirkung. „Antex Leo“ in der Wirkung dem Hypophysenvorderlappenhormon ähnlich, führt zu einer starken Vergrößerung der Eierstöcke und der Gebärmutter, zu starker Follikelreifung bei unreifen Mäusen; es verhindert die Eierstocksatrophy und führt gleichzeitig zur Follikelreifung bei den hypophysektomierten Ratten, es erzeugt weiter Vergrößerung der Testikel und des Kammes bei jungen Hähnen, bei Affen erzielt man denselben Erfolg wie mit Hypophysenvorderlappenhormon: Rötung und Schwellung der Genitalschleimhaut, Eierstocksvergrößerung und Follikelreifung (*Hamburger*).

Forschungen der Amerikaner über den Einfluß verschiedener Ovarialhormone und Hypophysenhormone auf die Entwicklung der Schwangerschaft und auf die Feten haben uns wichtige neue Erkenntnisse gebracht.

Die bei trächtigen Tieren eingespritzten Hormone durchdringen die Placenta und wirken auf Schwangerschaft und Fetus. Die Schwangerschaft ist im allgemeinen verlängert. Die Feten werden in ihrer Entwicklung beeinflußt. Das Serum der trächtigen Stuten hemmt die Entwicklung der Feten und verursacht oft Tod derselben. Sie werden häufig maceriert und mumifiziert gefunden. Die Hormone aus dem Harn der schwangeren Frau bewirken eine Vergrößerung der Feten und die Zahl der abgestorbenen ist nicht sehr groß. Die Funktionen aller innersekretorischen Drüsen beim Fetus sind modifiziert und insbesondere die der Schilddrüse und der Nebennieren. Die Placenta erleidet Veränderungen, einfache Blutungen sowie in Ausbreitung und Intensität variierende degenerative Veränderungen.

An Hand unserer experimentellen Untersuchungen beabsichtigen wir nicht den genauen Ort der Hormonentstehung festzustellen, oder ein umfassendes Studium über das ganze Problem der Wirkung und des Einflusses der eingespritzten Hormone auf schwangere Tiere und Feten im ganzen oder auf einzelne Organe anzustellen. Unser Ziel ist vielmehr, einen experimentellen Beweis zu liefern für die Wirkung der Schwangerschaftshormone auf die fetalen Eierstöcke. Da dies nur auf dem Wege über das Muttertier durch Injektionen bei diesem selbst geschehen konnte, versuchten wir gleichzeitig die Frage zu beantworten, ob die Placenta tatsächlich ein Hindernis für den Übertritt dieser Wirkstoffe auf den kindlichen Organismus ist.

Wir vermuteten, daß in bestimmten Zeiten der Schwangerschaft die Hormone sich im Mutterblut in erhöhter Menge vorfinden, sei es durch stärkere Sekretion oder durch Behinderung ihrer Ausscheidung durch den Harn, und daß sie dann nach Durchdringung der Placenta im fetalen Organismus Follikelreifungen, Sekundärfollikel und sogar cystische Bildungen verursachen.

In unseren experimentellen Untersuchungen gebrauchen wir „Prolan“ der Firma Bayer und „Antex Leo“<sup>1</sup>. An Tieren verwendeten wir Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen. Wir suchten im allgemeinen bei den Meerschweinchen die Einspritzungen 14 Tage lang vor der Geburt anzubringen, bei Ratten und Kaninchen 10 Tage. Bei den letzteren beiden Tierarten war es uns möglich, den Geburtstermin genau zu errechnen. Bei den Meerschweinchen dagegen nicht immer; bei einigen Tieren wurde daher die Einspritzung 19 Tage lang und mehr vor der Geburt durchgeführt. Die Dosis war verschieden für jedes Tier und blieb für die ganze Zeit der Behandlung für jedes Tier dieselbe. Wir gebrauchten große Dosen um das placentare Hindernis zu durchdringen und die fetalen Eierstöcke zu erreichen. Die große Dosis hatte, obwohl wir damit eine sehr wichtige Wirkung auf die fetalen Eierstöcke erzielen konnten, mehrfach ein frühzeitiges Absterben der Feten zur Folge und so auch große Nachteile.

Diese außerordentliche Empfindlichkeit bei fast allen schwangeren Tieren gestaltete die Untersuchung schwierig und verlustreich. Sie war um so größer, je früher die Einspritzungen begonnen wurden und führte dann fast immer zu einem Tod der Feten im Uterus, zu ihrer Maceration und Mumifikation oder zur Ausstoßung der toten Feten mehr oder weniger früh vor dem Geburtstermin. Die Empfindlichkeit stand nicht in direktem Zusammenhang mit der Dosisgröße, da manche Tiere bei den kleinsten Dosen Schwangerschaftsunterbrechungen erlitten und andere bei den größten kurz vor der normalen Geburtszeit ziemlich frisch abgestorbene Junge ausstießen oder sogar lebende gebärten. Eine weitere große Schwierigkeit bestand darin, den Zeitpunkt festzustellen, in welchem der Fetus im Tierkörper abgestorben war. Wenn wir einen Stillstand im Wachstum oder einen Rückgang im Gewicht der Muttertiere bemerkten, war der Fetus meist schon tot, mumifiziert oder maceriert. In Ermangelung eines sicheren Kriteriums hierfür ging uns viel Material verloren. Auch die abgetriebenen Feten konnten wir vielfach nicht untersuchen, da sie sofort nach ihrer Ausstoßung von den Tieren verzehrt wurden.

<sup>1</sup> Für die bereitwillige, kostenlose Überlassung größerer Mengen des Präparates „Antex Leo“ danken wir der Firma Lovens Kemiske Fabrik, Kopenhagen, bestens.

*A. Versuche mit Prolan* (vgl. Tabelle 1).

Wir verwendeten eine große Dosis und injizierten über lange Zeit. Infolge des unsicheren Anhaltspunktes für das Absterben der Frucht

Tabelle 1.

Meerschweinchen	Prolan-tagesdosis RE (Ratteneinh.)	Zahl der Behandlungstage	Prolan-gesamt-dosis RE	Erfolg
1	6	12	72	Abort. 2 Feten, ein männliches, ein weibliches
2	10	4	40	Abort
3	15	19	285	Getötet. Im Uterus 2 völlig macerierte Feten
4	20	25	500	Abort. 2 tote, beinahe ausgetragene männliche Feten
5	25	18	450	Abort
6	30	20	600	Abort

injizierten wir wahrscheinlich mehrfach bei schon abgestorbenen Feten. Die Empfindlichkeit kann nicht in direktem Zusammenhang mit der Dosisgröße stehen, da bei einer Gesamtdosis von 45 RE Meerschweinchen Nr. 2 binnen 4 Tage abtrieb, während Meerschweinchen Nr. 4 nach 25-tägiger Behandlung und einer Gesamtdosis von 500 RE tote, nicht macerierte Feten kurz vor der Geburtszeit ausstieß. Wie aus den folgenden Versuchen zu entnehmen, ist diese Empfindlichkeit für jedes Tier verschieden, und wir wissen nicht, auf welchen Faktoren sie beruht. Da dem Prolan in kleinen und großen Dosen dieser Nachteil anhaftete, konnten wir keinen großen Erfolg erwarten und verzichteten auf seine weitere Verwendung.

*B. Versuche mit Antex Leo.*

Die Behandlung mit „Antex Leo“, die auch besser unserem Zweck entsprach, da sie Follikelreifung hervorruft, wurde bei Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen vorgenommen.

Tabelle 2.

Meerschweinchen	Antex-tagesdosis ME	Gesamt-dosis ME	Zahl der Behandlungstage	Erfolg
6	20	100	5	Meerschweinchen gestorben. Sektion: 3 tote Feten, 2 Männchen, 1 Weibchen
7	25	450	18	Meerschweinchen getötet. 1 maceriertes Männchen
8	30	540	18	Getötet. Feten mumifiziert und maceriert
9	40	800	20	Getötet. Macerierte Feten
10	50	800	16	Abort. 2 weibliche, beinahe ausgetragene Feten

Es wurde zuerst bei 6 schwangeren Ratten ungefähr 6 Tage lang vor der Geburtszeit injiziert. Die Tagesdosis wurde wie bei Prolan in Höhe von 5—30 Mäuseeinheiten gewählt und an 6 aufeinanderfolgenden

Tagen injiziert. Die Ratten zeigten jedoch eine sehr große Empfindlichkeit; sie trieben alle ab und fraßen die Feten, so daß wir sie nicht untersuchen konnten.

Wir versuchten dann die „Antex“-Behandlung bei 5 Meerschweinchen (Tabelle 2), mußten jedoch dieselbe Empfindlichkeit wie bei der Prolanbehandlung feststellen. Von den 5 Meerschweinchen konnten wir nur die Tiere 6 und 10 verwenden.

*Meerschweinchen 6.* 6 Tage nach Behandlungsbeginn, nach einer Gesamtdosis von 100 ME „Antex“ gestorben. Die Sektion ergibt eine Lungenentzündung, vergrößerte Eierstöcke mit zahlreichen großen Cysten, die dünnwandig sind und



Abb. 4. Normaler Eierstock von neugeborenem Meerschweinchen.

wäßrige Flüssigkeit enthalten, ohne Blutungen, Gebärmutter hyperämisch, in der Gebärmutter 3 macerierte, unreife Feten, 2 Männchen und 1 Weibchen. Die Placenta sah hämorrhagisch aus und war mit weißen Punkten von verschiedener Größe übersät.

*Weiblicher Fetus.* Auf das Doppelte vergrößerte Eierstöcke mit starker Hyperämie. Histologisch erscheinen die Eierstöcke nicht ausgereift. Die Primordialfollikel sind gering an Zahl und zeigen geringe degenerative Veränderungen. Die Sekundärfollikel sind noch seltener und klein, nur aus Ei und 3–4 Granulosazellschichten bestehend. Ziemlich große Hyperämie.

*Meerschweinchen 10.* Im ganzen wurden 800 ME „Antex“ injiziert. Kurz vor dem Geburtstermin 2 tote, gut gewachsene Junge ausgestoßen. Die Sektion des getöteten Muttertieres ergab zahlreiche kleine Cysten in den Eierstöcken und eine sehr hyperämische Gebärmutter.

*Fetus 1.* Eierstöcke auf das Doppelte vergrößert, sehr hyperämisch und von tiefdunkelbrauner Farbe. Gebärmutter ebenfalls vergrößert und hyperämisch. Histologisch viele Follikelreifungen von Sekundärfollikeln mit 2–3 Granulosazellschichten bis zu großen Sekundärfollikeln mit sehr vielen Granulosazellschichten. Sehr wenige von diesen Follikeln sind normal. Bei den meisten degenerativen Veränderungen am Ei und an den Granulosazellen. Am Ei erscheint das Protoplasma

vielfach vacuolär und zerfranst, die Kerne zeigen Pyknose, Karyolyse usw. An den Granulosazellen findet man häufig Karyokinese. Die meisten Follikel haben keine Höhlung. In einigen aber sind die Granulosazellen vollkommen von Flüssigkeit auseinandergedrängt. *Graaf'sche* Follikel sowie Cysten fehlen. Die Sekundärfollikel sind meist im Zentrum des Eierstockes zu finden. Keine Corpora lutea atretica. In wenigen Sekundärfollikeln kleine Blutungen. Hin und wieder sind die Follikel von einer schmalen Theca interna umrahmt. Die Primordialfollikel sind gering an Zahl und degenerativ verändert. Vacuoläres Protoplasma des Eies und Unfärbbarkeit der Kerne. Die Hyperämie ist im ganzen Eierstock sehr stark. Uteruswände sehr dick, hyperämisch und ohne Epitheldesquamation. In der Scheide keine Wucherung, keine Epitheldesquamation, dagegen in den Tuben starke Epitheldesquamation.

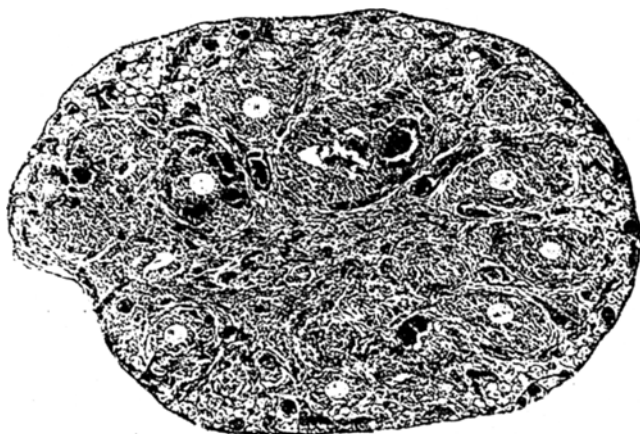


Abb. 5. Meerschweinchen 10, Fetus 2. Man sieht Sekundärfollikel, Corpora lutea atretica, intrafollikuläre Blutungen, Atresie der Primärfollikel und starke Hyperämie.

Fetus 2. Eierstöcke und Uterus sind größer als bei Fetus 1. Ebenso sind die Follikelreifungen weiter vorgeschritten. Meist Sekundärfollikel mit 2—3 Granulosazellreihen und auch größere Bildungen. Die großen Sekundärfollikeln liegen vorwiegend im Zentrum des Eierstockes. Das Ei der Sekundärfollikeln zeigt vielfach vacuoläres Protoplasma und Unfärbbarkeit des Kernes. In manchen Follikeln neben dem Ei zwischen den Granulosazellen Höhlenbildungen. Charakterisiert ist dieser Eierstock jedoch durch Corpora lutea atretica; wie alle Corpora lutea atretica von Immaturationen oder Erwachsenen enthalten sie noch das Ei neben blassen Granulosazellen, zwischen denen man zahlreiche erweiterte, blutgefüllte Capillaren findet. In einigen Sekundärfollikeln sogar kleinere und größere Blutungen, die jedoch nie den ganzen Follikel ausfüllen. Bei manchen Sekundärfollikeln mittlerer Größe sind Ei und beinahe alle Granulosazellen bis auf eine einzige Zellreihe verschwunden. Die Follikel ähneln kleinen Cysten. Um fast alle Sekundärfollikel ist eine Theca interna entwickelt, die mehr oder weniger stark ausgebildet ist. Die Primordialfollikel sind stark atretisch. Im ganzen Eierstock besonders aber um die Sekundärfollikel starke Hyperämie (Abb. 5). Der Uterus von verdickten Wänden, hyperämisch und voll von desquamierten Zellen. Die Scheide ebenfalls mit desquamierten Zellen und mit Schleim angefüllt. Auch die hyperämischen Tuben zeigen starke Epitheldesquamation.

Die eben beschriebenen Eierstöcke unterscheiden sich durch Größe und histologische Beschaffenheit stark von den des ersten Fetus. Man könnte glauben, daß sie von 2 verschiedenen Würfen stammten.

In gleicher Weise wie bisher stellten wir Versuche bei Kaninchen an. Bei 4 Weibchen wurden 9 Tage vor der Austragungszeit täglich 75, 100, 200 und 250 ME „Antex Leo“ injiziert. Die Kaninchen erwiesen sich jedoch wie die Ratten als sehr empfindlich. Bei allen getöteten Tieren waren die Feten tot, teils maceriert, teils mumifiziert. Sie waren verschieden groß und zu verschiedener Zeit gestorben. Flüssigkeit war im Uterus nicht zu finden.

Wir haben daraufhin unsere Versuche an einer neuen Serie von Meerschweinchen fortgesetzt. Wir begannen mit der Injektion erst kurz vor dem Geburtstermin, bei einem Teil fingen wir erst 8—9 Tage vor der Austragung mit der Antexbehandlung an. Die Tiere vertrugen so die Einspritzungen viel besser als die früheren (Tabelle 3).

Tabelle 3.

Meerschweinchen	Tagesdosis Antex ME	Gesamtdosis Antex ME	Zahl der Tage	Erfolg
11	15	450	30	Gebärt nach 42 Tagen lebendes männliches Junges
12	25	550	22	Gebärt 4 lebende Weibchen
13	30	210	7	Gebärt 5 ausgetragene Junge. 4 tote, unmacerierte, 1 lebendes. 2 Weibchen, 3 Männchen
14	50	450	9	Abort. 6 Junge. 3 maceriert, 3 ausgetragen. 2 Weibchen, 1 Männchen
15	65	1300	20	Gebärt 2 lebende Junge, 1 Weibchen, 1 Männchen

*Meerschweinchen 11.* 30 Tage lang täglich mit 15 ME „Antex“, insgesamt 450 ME, behandelt. Nachher setzten wir die Injektion ab, da wir das Tier nicht für schwanger hielten. 12 Tage danach jedoch Geburt eines lebenden männlichen Jungen. Die Mutter wurde getötet, die Eierstöcke waren vergrößert und zeigten mehrere große Cysten.

*Meerschweinchen 12.* 22 Tage lang mit 25 ME insgesamt 550 ME behandelt. Geburt von 4 lebenden Weibchen. Die beiden Eierstöcke des getöteten Muttertieres enthielten kleine Cysten. Die Sektion der Jungen zeigte folgendes:

Neugeborenes 1. Eierstöcke groß und nicht hyperämisch. Gebärmutter ebenfalls groß und nicht hyperämisch. Histologisch Follikelreifungen bis zur Bildung von Sekundärfollikeln mittlerer Größe mit 4—5 Granulosazellschichten. Die Zahl dieser Reifungen ist nicht sehr groß. Das Ei in einigen Follikeln verschwunden, in anderen gerade noch zu erkennen. Mäßige Hyperämie der Eierstöcke. An den Primordialfollikeln starke Entartungsvorgänge. Rings um die Sekundärfollikel beginnende Theca interna-Bildung. Uterus, Eileiter und Scheide ohne Besonderheit.

Neugeborenes 2. Eierstöcke und Gebärmutter wie oben. Histologisch erscheinen die Follikelreifungen zahlreicher. Man sieht große Sekundärfollikel mit kleinen Höhlen im Inneren. Die Eier verschiedenartig degenerativ verändert. Bei einigen Follikeln ist es samt der größten Zahl der Granulosazellen verschwunden, woraus sich kleine cystische Bildungen ergeben, die von einer einzigen kubischen Granulosazellschicht eingerahmt sind. Diese Cysten bilden sich nur bei Rückbildungsvorgängen von Sekundärfollikeln mittlerer Größe. Auch hier beginnende Theca interna-Entwicklung um die Sekundärfollikel.

Neugeborenes 3. Makroskopische Veränderungen wie oben. Histologisch stärkere Follikelreifungen und zahlreichere Sekundärfollikel. Das Ei ist meist verschwunden oder im Begriff zu verschwinden. Im Inneren einiger Sekundärfollikel Höhlenbildungen mit Flüssigkeit. Primordialfollikel atretisch. Keine nennenswerte Hyperämie. Uterus, Eileiter und Scheide ohne Besonderheit.

Neugeborenes 4. Makroskopische Veränderungen wie oben. Histologisch wenig Follikelreifungen mit Bildungen von Sekundärfollikeln mittlerer Größe. Ei meist verschwunden oder gerade noch sichtbar. Granulosazellen degenerativ verändert. 1 Follikelcyste wie bei Nr. 2.

Charakteristisch ist die Variation in den Follikelreifungen der 4 Feten. Man könnte annehmen, daß bei den einzelnen Feten verschiedene Hormondosen injiziert wurden.

*Meerschweinchen 13.* Täglich mit 30 ME „Antex“ 7 Tage lang behandelt, insgesamt 210 ME. Geburt von 5 ausgetragenen Jungen, 4 davon tot und eins lebend. 2 Weibchen und 3 Männchen. Das getötete Muttertier zeigt mehrere kleine Cysten in beiden Eierstöcken.

Fetus 1. Eierstöcke in der Größe verdoppelt und sehr hyperämisch. Uterus größer als normal und ebenfalls hyperämisch. Histologisch sieht man nicht sehr starke Follikelreifungen. Die Sekundärfollikel von mittlerer Größe mit vollkommen zerstörtem Ei und teilweiser zerstörter Granulosaschicht. Von der Zerstörung der Sekundärfollikel herrührend cystische Bildungen, die von 2—3 Granulosazellschichten umgeben sind, die ebenfalls Entartungsvorgänge zeigen. Primordialfollikel insbesondere im Zentrum des Eierstockes stark atretisch; sie stellen mehrfach mit Zelltrümmern gefüllte kleine Höhlen dar. Überall starke Hyperämie. Der ebenfalls hyperämische Uterus zeigt Desquamation der Schleimhaut. Das Epithel der sekretgefüllten Scheide ist gewuchert. Tubenepithel teilweise desquamiert.

Fetus 2. Makroskopische Veränderungen wie oben. Histologisch sind die Follikelreifungen geringer an Zahl und schwächer als bei Fetus 1, mit den gleichen Entartungsvorgängen an Ei und Granulosazellen. Primordialfollikel atretisch. Uterus, Scheide und Tuben wie oben.

*Meerschweinchen 14.* Erhielt 9 Tage täglich 50 ME „Antex“ insgesamt 450 ME. Ausstoßung von 6 toten Jungen, 3 davon maceriert und kleiner als normal, von verschiedener Größe, die übrigen 3 vollkommen entwickelt, davon 2 Weibchen und 1 Männchen. Die Eierstöcke des getöteten Muttertieres zeigen kleine Cysten.

Fetus 1. Die Eierstöcke sind auf das Dreifache vergrößert und hyperämisch. Histologisch scheint die Antexwirkung mehr toxisch als erregend gewesen zu sein. Die meist mittelgroßen Sekundärfollikel zeigen Entartung des Eies und der Granulosazellen. Man findet kleine Höhlungen mit Flüssigkeit im Inneren der Sekundärfollikel, Primordialfollikel in Rinde und Mark ebenfalls stark degenerativ verändert. Die Primordialfollikel im Mark wurden anscheinend etwas stärker erregt, zeigen eine kleine Vermehrung der Granulosazellen, die allerdings auch wie das Ei entartet sind. Auch hier kleine, Flüssigkeit und Zellen enthaltende Höhlen zu sehen. Diese vergrößern sich mitunter, bis die trennenden Wände einreißen. Auf diese Weise entstehen größere Höhlen, die teilweise mit Granulosazellen angefüllt sind. Überall starke Hyperämie. Der ebenfalls hyperämische Uterus zeigt desquamiertes Epithel.

Fetus 2. Makroskopische Veränderungen wie oben. Bei mikroskopischer Betrachtung scheinen hier die durch die erregende Wirkung erfolgten Veränderungen zu dominieren. Die Sekundärfollikel sind groß, das Ei eben noch sichtbar oder schon verschwunden. In manchen Follikelhöhlungen teilweise oder vollkommene Zerstörung der Granulosazellen. Die Primordialfollikel in der Rinde gering an Zahl, zeigen leichte atretische Veränderungen. Im allgemeinen ist die Zahl der Primordialfollikel um so kleiner, je mehr Follikelreifungen man sieht. Die Primordialfollikel zeigen hier denselben Charakter wie bei Fetus 1. Weiterhin eine starke



Abb. 6. Meerschweinchen 14, Fetus 2. Man sieht Sekundärfollikel, eine kleine Cyste, atretische Primärfollikel in Rinde und Mark.



Abb. 7. Meerschweinchen 15, Neugeborenes. Man sieht Sekundär- und Graafsche Follikel, Cysten und atretische Primärfollikel.

Hyperämie des ganzen Eierstockes. Der Uterus ist dickwandig, die Schleimhaut teilweise desquamiert. In der Scheide keine Epithelwucherungen. Die stark hyperämischen Tuben zeigen stellenweise Epitheldesquamation (Abb. 6).

*Meerschweinchen 15.* 20 Tage mit 65 ME Antex behandelt, insgesamt 1300 ME. Geburt von 2 lebendigen, gut entwickelten Jungen, 1 Weibchen und 1 Männchen. Die Eierstöcke des getöteten Muttertieres zeigen kleine Cysten.



Neugeborenes. Die Eierstöcke 3fach vergrößert. Der Uterus ist von allen bisher gesehenen am stärksten verändert. Der Durchmesser ist 5—6 mal vergrößert, die Uteruswand blaß und hart. Histologisch stärkste Follikelreifung, Sekundärfollikel mit 2—3 Granulosazellreihen, große Sekundärfollikel, *Graafsche* Follikel und Bildungen von cystischem Aussehen. In diesem Falle sind die Follikelbildungen viel stärker als die toxischen Veränderungen. Das Ei zeigt jedoch in den meisten Follikeln stark degenerative Veränderungen oder ist überhaupt nicht mehr zu erkennen. Gleichfalls sind die Granulosazellen entartet. Man kann hier das Entstehen der *Graafschen* Follikel und der Cysten beobachten. Zuerst wird in einem Teil des Sekundärfollikels zwischen den Granulosazellen in der Umgebung des Eies eine Flüssigkeit sichtbar. Die Zellen weichen auseinander und ändern ihre Form, sie werden sternförmig mit Fortsätzen und umgeben damit die kleinen Höhlen. Das Ganze bekommt ein myxomatöses Aussehen. Die Granulosazellen verschwinden weiter. Die Flüssigkeitsmenge wächst und erdrückt Ei und die noch vorhandenen Granulosazellen. Das Ei und die Granulosazellen verschwinden fast vollkommen. Schließlich bleibt ein cystisches Gebilde zurück. Die Follikelreifungen und die cystischen Bildungen sind im Zentrum der Eierstöcke stärker ausgeprägt. Die Primordialfollikel der Rinde zeigen atretische Veränderungen: Unfärbbarkeit der Kerne, Pyknose und vacuoläre Struktur des Protoplasmas. Die Hyperämie ist leichten Grades (Abb. 7). Der Uterus ist von verdickten Wänden und voll von Schleim und desquamierten Epithelien. Scheide und Tube ebenfalls mit Schleim und desquamierten Epithelien gefüllt.

#### Ergebnisse und Deutung der experimentellen Untersuchungen.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß die Placenta keine undurchdringliche Grenze für die Hormone sein kann, die sich normalerweise im Mutterblut bei der Schwangerschaft finden, oder für „Antex Leo“ bei unseren Versuchen sein kann. Möglicherweise ist sie für geringe Mengen undurchdringlich, aber für größere stellt sie kein Hindernis dar. Bei dieser Durchdringung stellen sich aber an der Placenta Schädigungen ein, die uns die Empfindlichkeit der trächtigen Tiere für die vorgenommenen Hormoneinspritzungen zeigen. Diese Empfindlichkeit ist verschieden von Art zu Art und auch von Tier zu Tier derselben Art. Im allgemeinen erscheint sie um so größer, je weiter die Tiere vom Geburtstermin entfernt sind. Sie besteht darin, daß der Fetus frühzeitig abstirbt und infolge Tod eine Maceration oder Mumifikation erleidet, oder daß kurz vor oder zum genauen Termin tote Junge geboren werden. Diese Empfindlichkeit wirkt sich sogar an den im gleichen Uterus befindlichen Tieren verschieden aus. Bei den getöteten Tieren fanden wir öfters in derselben Gebärmutter frühzeitig gestorbene, 2 bis 3 cm große Feten neben unbehaarten, größeren Feten und sogar behaarten Feten; oder verschiedentlich stießen Tiere gleichzeitig 3 lebende Junge und 3 tote, macerierte von verschiedener Größe aus.

Die Wirkung von „Antex Leo“ auf die Geschlechtsorgane der weiblichen Feten besteht makroskopisch in einer Vergrößerung und starker Hyperämie der Eierstöcke und des Uterus. Diese Uterusvergrößerung steht in direktem Verhältnis zu der verbrauchten Antexmenge. Bei kleinerer Quantität ist er doppelt so groß, bei großer Dosis auf das

5—6fache vergrößert. Bei der mikroskopischen Betrachtung zeigt sich die Antexwirkung in intrauterin erfolgten Follikelreifungen. Es treten kleine und große Sekundärfollikel, *Graafsche* Follikel, atretische Veränderungen, Cystenbildungen, Corpora lutea atretica, Blutungen sowie Atresie der Primärfollikel auf. Die Hormonwirkung besteht im allgemeinen aus 2 Komponenten, einer toxischen und einer erregenden, die nicht von der Dosierung abzuhängen scheinen. Die toxische Wirkung verursacht hauptsächlich degenerative Veränderungen an Ei und Granulosaellen der Primordial- und Sekundärfollikel. Die erregende Wirkung erzeugt Sekundär- und *Graafsche* Follikel. Beide Wirkungen sehen wir in wechselnder Weise. Die Intensität der Reifungsprozesse steht in direktem Verhältnis zu der verbrauchten Antextmenge.

Die stärksten Reifungsprozesse sind beim Meerschweinchen 15 zu sehen, bei dem 1300 ME eingespritzt wurden. Außer den Variationen, die in Verbindung mit der Dosisgröße stehen, sind individuelle Schwankungen bei gleicher Dosis und die Verschiedenheit des histologischen Charakters bei den Feten von derselben Mutter zu erwähnen. Letzteres hängt wahrscheinlich von der an verschiedenen Stellen wechselnden Durchlässigkeit der Placentaschranke ab, wodurch zu dem einen Feten mehr, zu dem anderen weniger Hormone gelangen.

Die Veränderungen an Tube, Uterus und Scheide sind charakterisiert durch Hyperämie, Epithelwucherungen und Epitheldesquamation.

Setzen wir nun diese Experimentenerfolge in Vergleich zu den beim menschlichen Neugeborenen gefundenen Follikelveränderungen, so möchten wir daraus folgende Schlüsse ziehen: Die während der Schwangerschaft im kindlichen Organismus normalerweise kreisenden Hormonmengen rufen meist Bildungen von Sekundärfollikeln hervor; ist dieser Hormonspiegel im fetalen Blut aber erhöht, so können *Graafsche* Follikel und cystische Bildungen entstehen.

#### Zusammenfassung.

Follikelcysten oder die kleincystische Degeneration der Eierstöcke findet man bei Neugeborenen, auch Frühgeburten, und bei Säuglingen und Mädchen vor der Pubertät.

Die Follikelcysten sind als pathologische Bildungen zu betrachten, die durch die Einwirkung der im Blut von schwangeren Frauen kreisenden Hormone auf die fetalen Eierstöcke entstehen. Der Grad der Hyperämie der fetalen Eierstöcke und die Mannigfaltigkeit der Follikelcysten bezüglich Größe und Zahl bei Neugeborenen sind abhängig von der Quantität und der Zeit, in der die Hormone die fetalen Eierstöcke beeinflussen.

Die bei weiblichen Säuglingen und Mädchen vor der Pubertät gefundenen Follikelcysten stammen entweder aus der intrauterinen Zeit

und haben sich inzwischen vergrößert, oder sie sind später neu durch Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormon entstanden.

Die fibröse Umwandlung der Cysten kann zu völliger fibröser Umwandlung der Eierstöcke und zum Schwund sämtlicher Follikel und damit zur Unfruchtbarkeit führen.

Experimentell lassen sich durch Einspritzungen des Präparates „Autex“ sowohl Follikelreifungen, Sekundär- und *Graaf*sche Follikel, als auch Follikelcysten erzielen; weiterhin treten intrafollikuläre Blutungen und Corpora lutea atretica auf.

Die Stärke der Reifungen steht in einem direkten Verhältnis zu Dauer und Quantität der Einwirkungen des Hormonpräparates.

#### Schrifttum.

- Anselmino, K. I. u. Hoffmann*: Z. Geburtsh. 111 (1935). — *Aschheim, S. u. B. Zondek*: Klin. Wschr. 1928 II. — *Benthin, W.*: Arch. Gynäk. 91, 498 (1910). — *Borst, A. Döderlein u. D. Gastimirowic*: Münch. med. Wschr. 1931 I. — *Borst, M. u. D. Gastimirowic*: Münch. med. Wschr. 1931 II. — *Grohe, E.*: Virchows Arch. 26. — *Hamburger, Chr.*: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 99 (1933). — Endokrinol. 13, 305 (1934); 17, 8 (1936). — *Kido*: Zbl. Gynäk. 1937, Nr 26, 1551. — *Kraul*: Zbl. Gynäk. 1936, Nr 1, 28. — *Kraus*: Arch. Gynäk. 151 (1932). — Klin. Wschr. 1932 II, 1577. — *Neumann, E.*: Virchows Arch. 104. — *Neumann, O. H.*: Z. Geburtsh. 99, 100 (1931). — Sitzgsber. Ges. Förd. ges. Naturwiss. Marburg 1930. — *Neumann, O. H. u. P. Franz*: Z. Kinderheilk. 52 (1931/32). — *Nürnberg, L.*: Arch. Gynäk. 163, 316 (1937). — *Philipp, E.*: Zbl. Gynäk. 1929, Nr 53, 2386; 1930, Nr 8, 450; Nr. 49, 3076. — *Runge, E.*: Arch. Gynäk. 80, 43 (1906). — *Seitz, L.*: Arch. Gynäk. 77, 203. — *Tietze, K.*: Ber. Gynäk. 1937, 1. — *Waldstein, E.*: Zbl. Gynäk. 53, 1035 (1929). — *Westmann, Axel*: Acta obstr. scand. (Stockh.) 12, F. 4. — *Zondek, B.*: Endokrinol. 5, 425 (1929). — *Zondek, B. u. Aschheim*: Arch. Gynäk. 127 (1926). — Klin. Wschr. 1926 II; 1927 I.