

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

Anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der histologischen Veränderungen der Hoden bei Neugeborenen und Kindern.

Von

Dr. C. Diaca,

Leiter der Arbeiten am Pathologischen Institut der Med. Fak. Jassy, Rumänien.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. Januar 1939.)

Die follikulären Ovarcysten, welche bei Neugeborenen sowie bei Feten von Beginn des 7. Monats des intrauterinen Lebens an gefunden wurden, zogen durch ihre makroskopischen Merkmale schon sehr früh die besondere Aufmerksamkeit der Forscher auf sich — daher auch die große Anzahl der Arbeiten auf diesem Gebiet. In bezug auf die Ursachen dieser Veränderungen konnte bisher durch experimentelle Untersuchungen gezeigt werden, daß sie durch den Einfluß gewisser Hormone auf die fetalen Ovarien hervorgerufen werden, Hormone, welche sich normalerweise in großen Massen im Blute schwangerer Frauen befinden.

Anders jedoch verhält sich die Sache in bezug auf den Einfluß der Hormone, zur Zeit der Schwangerschaft, auf die Hoden von Feten und Neugeborenen. Da der Einfluß jener Hormone auf die Ovarien in der Schwangerschaft mit Sicherheit festgestellt werden konnte, konnte man vermuten, daß derselbe Einfluß sich auch auf die Hoden von Feten und Neugeborenen auswirkt und histologische Veränderungen dieser Organe hervorruft. Aber im Gegensatz zu den Ovarien, bei welchen die makroskopischen Veränderungen sofort die Aufmerksamkeit auf sich lenken, fehlen an den Hoden solche Veränderungen, daher auch die geringe Anzahl von Veröffentlichungen in bezug auf dieses Gebiet.

Das Gewicht des Hodens erfährt bis zum 10. Lebensjahre eine nur geringe Zunahme. Mit Beginn des Pubertätsalters und bis ins 20. Lebensjahr, welches als definitive Wachstumsgrenze gilt, ist der Hoden betreffs Form und Gewicht in fortschreitendem Wachstum begriffen. Bedeutende strukturelle Unterschiede der Hoden sind vom 7. Monate des intrauterinen Lebens bis in das Pubertätsalter hinein zu verzeichnen. Besonders betont sind solche bei Neugeborenen — weniger bei Kindern vor der Pubertät und bei Jünglingen bis zu 20 Jahren. So bestehen Fälle, bei denen das mikroskopische Bild des Hodens der Neugeborenen Tubuli seminiferi aufweist, die eng aneinander liegen und kein Bindegewebe oder nur sehr wenig davon besitzen. Der größte Teil der Tubuli seminiferi besitzt dabei ein Lumen, schichtenweise angeordnete Zellen, zwischen

denen man selten Spermatogonien beobachten kann; interstitielle Zellen fehlen fast vollständig. In anderen Fällen findet man Hoden mit stark entwickeltem Bindegewebe, engen Kanälchen ohne Lumen und undifferenzierbaren Zellen, durch Bindegewebe voneinander getrennt; dieses Bindegewebe herrscht in typischen Fällen über die T. seminiferi vor. Zwischen diesen beiden Extremen finden sich Fälle, bei denen das Verhältnis der beiden Gewebe zueinander alle möglichen Zwischenstufen aufweist. Dieselben Veränderungen können auch an Hoden der Kinder beobachtet werden, jedoch in geringerem Ausmaße. Selbst bei Beginn der ersten Reifezeichen (d. h. vom 14. Lebensjahre ab) und bis in das 22. Lebensjahr konnten derartige Schwankungen des Baues gefunden werden.

Aus den Forschungsarbeiten verschiedener Untersucher vermag man sich keinen klaren Überblick darüber zu verschaffen, welches nun eigentlich die normalen histologischen Kennzeichen der Hoden Neugeborener sind. Bei allen Organen wird das Gewöhnliche als normal angesehen. Bei den Hoden Neugeborener aber wird das Gewöhnliche — das Vorhandensein von Bindegewebe in großer Menge — in $\frac{4}{5}$ der Fälle, nach einigen in noch größerem, nach anderen in kleinerem Verhältnis, als eine Unterentwicklung oder Regression des Hodengewebes betrachtet. Andere Autoren (*Kyrle*) hingegen betrachten die weniger häufig auftretenden Fälle, in welchem die T. seminiferi ausgedehnt sind und einander berühren, das Bindegewebe aber fast ganz fehlt, als das Normale. *Kyrle* stellt nach Untersuchung von 110 Fällen von Hoden bis zu 18 Jahren fest, daß die größte Anzahl der Personen, die in dieser Zeit starben, eine Unterentwicklung der Hoden aufwiesen. Weiter betrachtet er als normal diejenigen Hoden, welche ausgedehnte, einander berührende T. seminiferi (einige davon mit Lumen und Beginn von Zelldifferenzierung) und stark reduziertes Bindegewebe aufweisen. Als unterentwickelt werden die Hoden angesehen, die Bindegewebe in großer Masse aufweisen, das in manchen Fällen das vorherrschende Gewebe darstellt, mit engen im allgemeinen lumenlosen Kanälchen und unentwickelten Zellen. Das histologische Bild entspreche nicht dem Alter und diese Hemmung in der Entwicklung soll ihre Ursache in den Wachstumsstörungen der fetalen Periode haben. Zwei Merkmale gruppieren nach ihm die Hoden Neugeborener nach dem Grad ihrer Entwicklung, die Lumenbreite — ein Merkmal ohne besonderen absoluten Wert — und das Vorhandensein von Bindegewebe, ein Merkmal von realem Wert. Nach *Kyrle* erscheint das Lumen regelmäßig im ersten Lebensjahre. Es wurde jedoch auch schon bei Neugeborenen gefunden. Entsprechend dieser Unterentwicklung findet er einen kleinen Körper und eine verminderte Widerstandskraft gegenüber verschiedenen Krankheiten.

Voß bestätigt die Untersuchungen *Kyrles*, fragt sich jedoch, und zwar mit Recht, ob das von *Kyrle* als normal betrachtete Strukturbild wirklich der Norm entspricht oder aber als gegenteilig angesehen werden muß.

Schultze und *Mita* nehmen an, daß es Fälle von Hodenunterentwicklung gibt, jedoch nicht in einem solch hohen Ausmaße, wie sie *Kyrle* annimmt. Ihrer Meinung nach ist ein unterentwickeltes Organ als ein auf einer tieferen Entwicklungsstufe stehengebliebenes Organ anzusehen, und zwar auf einer Stufe, die das betreffende Organ in seiner normalen Entwicklung durchmacht, z. B. der Hoden von Knaben von 15 Jahren mit dem Aussehen von dem eines 10jährigen.

Mita vergleicht das Bindegewebe der untersuchten Hoden mit dem Bindegewebe chronisch erkrankter Hoden Erwachsener und stellt sich die Frage, ob das Bindegewebe der Hoden bei Neugeborenen und Kindern nicht etwa ein Produkt chronischer Krankheiten und nicht, wie andere annehmen, einer Unterentwicklung zu verdanken ist. Wenn bei Neugeborenen und Kindern eine größere Menge Bindegewebe gefunden wird, sollte immer danach geforscht werden, ob dieses Gewebe nicht etwa Krankheiten, Hämorrhagien oder mechanischen Störungen zuzuschreiben ist. Unterentwicklung haben wir nach ihm dann, wenn das Bindegewebe in großen Mengen vorhanden ist, die Kanälchen eng sind, mit kleinem, undifferenziertem, degeneriertem Epithel und die interstitiellen Zellen embryonales Aussehen zeigen. Normal ist der Hoden Neugeborener durch 16—20 bindegewebige Septen eingeteilt, die vom Corpus Highmori ausgehen, mit erweiterten, einander naheliegenden Tubuli seminiferi oder gesondert durch einen Bindegewebszwischenraum, dessen Ausdehnung reduziert ist. Die Samenkanälchen sind im allgemeinen angefüllt mit einem Beginn von Zelldifferenzierung und seltenen Spermatogonien. Die Gefäße und Capillaren bilden ein Netz rings um die Kanälchen. In den 1—12 Lebensjahren bestehe kein großer Unterschied unter den Hoden vom histologischen Standpunkte. Charakteristisch sei das Vorhandensein von Bindegewebe in großem Ausmaße. Mit Beginn des 13. Jahres vergrößern sich die Kanälchen, berühren einander, das Fettgewebe, die Spermatogonien und die interstitiellen Zellen finden sich in großer Anzahl. Spermatogenesis wurde im 13. Lebensjahre beobachtet. Im 15. Jahre jedoch ist sie immer sehr gut entwickelt. Die Entwicklung der germinativen Zentren schreitet sehr langsam vor beim Embryo, langsam beim Kinde und sehr rasch mit Beginn des 13. Jahres. *Mita* stellt sich nun die folgende Frage: Wird die Vermehrung des Bindegewebes nur durch Krankheiten mechanisch hervorgerufen, oder kann das Vorhandensein von Bindegewebe auch durch andere Einflüsse bewirkt sein?

Reiprich untersuchte Hoden aus der Zeit des intrauterinen Lebens und stellte fest, daß im Alter von 4 Monaten das Bindegewebe über die T. seminiferi vorherrscht, die sich als solide Gebilde erweisen. Im 6. Monat finden wir dasselbe Vorherrschen des Bindegewebes. Im 7. Monat sind die Kanälchen stärker entwickelt, einige weisen ein Lumen auf, das Bindegewebe findet sich in großen Mengen, herrscht aber nicht mehr über die T. seminiferi vor, sondern findet sich im gleichen Verhältnis zu diesem. Die Blutstauung ist erheblich. Interstitialzellen treten auf. Im 8. Monat sind die Kanälchen noch stärker entwickelt, in einigen Fällen berühren sie einander und sind gegenüber dem Bindegewebe vorherrschend. Einige Kanälchen besitzen echte Lichtungen. Im 9. Monat sind die T. seminiferi nicht mehr vorherrschend, das Bindegewebe erscheint wieder entwickelter. Der Durchmesser der Kanälchen verkleinert sich. Das Lumen verschwindet. Es besteht ein Unterschied zwischen den Kanälchen des Zentrums, die stärker entwickelt sind und denen der Peripherie, bei denen die Regressionserscheinungen stärker betont sind. 2 Wochen vor der Geburt sind die T. seminiferi wieder durch Bindegewebe voneinander getrennt — das quantitativ über die T. seminiferi vorherrscht. Der Hoden dieses Alters ähnelt dem von 6 Monaten. Bei Neugeborenen hat der Hoden fast die gleiche Struktur, wobei bei der größten Anzahl eine Rückentwicklung des

histologischen Bildes festgestellt werden kann. Häufig finden sich bei Neugeborenen Blutstauung, Ödem, welche der Verfasser nicht durch mechanische Einflüsse (Mita) hervorgerufen betrachtet, sondern sie vielmehr anderen Ursachen zuschreibt. Zwischen $1\frac{1}{2}$ Monaten und $1\frac{1}{2}$ Jahren ist das Bindegewebe noch immer stark entwickelt, trotzdem sind die T. seminiferi etwas weiter und besitzen ein Lumen. Interstitialzellen sind wenige vorhanden oder fehlen ganz. Die Blutstauung ist mäßig. In diesem Alter erscheinen die Hoden entwickelter als gegen Ende der Schwangerschaft.

Aus diesen Feststellungen ist zu ersehen, daß der Hoden eine fortschrittliche Entwicklung bis zum 8. Monat erfährt. Von diesem Zeitpunkte an erfolgt ein Stehenbleiben in der Entwicklung der Hoden, ein Stehenbleiben, das individuelle Unterschiede aufweist und seinen Höhepunkt kurz vor oder gerade zu Ende der Schwangerschaft erreicht. Diese Rückschlagserscheinungen betrachtet er als Hemmungen hormonaler Natur.

Schon *Halban* beschreibt zu gleicher Zeit mit Veränderungen an Ovarien, Uterus und Brüsten Neugeborener, hervorgerufen durch hormonalen Einfluß, auch Veränderungen an Prostata und Hoden Neugeborener männlichen Geschlechtes. Die Prostata zeigt konstante Veränderungen; bei den Hoden kann keine Einheitlichkeit in der Entwicklung festgestellt werden.

Neumann findet in $\frac{4}{5}$ der Fälle bei Neugeborenen, daß mit Beginn des 8. bis 9. Monats eine Verminderung im Wachstum, eine Regression des Hodens festzustellen ist. Er nimmt an, daß er es nicht mit einer mangelhaften Entwicklung zu tun haben kann, da die anatomischen Grundlagen einer Unterentwicklung fehlen, wie z. B. bei Kryptorchidien oder Unterentwickelten, bei denen neben kleinen T. seminiferi, entsprechend vergrößerte Interstitialzellen auftreten. Gewöhnlich fehlen bei den Hoden Neugeborener die Interstitialzellen oder sind in nur geringerer Anzahl vorhanden.

In vorliegender Arbeit trachten wir festzustellen, welches das normale histologische Bild der Hoden Neugeborener und Kinder bis zum Pubertätsalter ist, ob individuelle Variationen bestehen und welche Ursachen diese haben.

Die Arbeit besteht aus 2 Teilen, einem anatomischen und einem experimentellen. Im anatomischen Teil wurden Hoden Neugeborener und Kinder bis in das Vorpubertätsalter auf das genaueste untersucht. Im experimentellen Teil wurde durch Injektion von Hormonen bei schwangeren Tieren, und zwar Hormone, die sich normalerweise im Blute schwangerer Frauen oder Tiere befinden, ein sicherer Einfluß auf die Hoden der Feten oder Neugeborenen festgestellt. Außerdem untersuchten wir eine Anzahl von Hoden verschiedener neugeborener Tiere, um uns einen Begriff über das normale Bild der Hoden dieser Tiere zu machen, und um eine Grundlage zu schaffen, derer wir uns in der Feststellung des Normalen beim Menschen auf vergleichendem Wege bedienen konnten. Wir fragten uns, weshalb man als unterentwickelt oder als Regressionsstadien alle diejenigen Fälle betrachtet, bei denen das Bindegewebe in großer Menge vorhanden ist oder über die Tubuli seminiferi vorherrscht, Fälle, die nach einigen Untersuchern in der weitaus größten Anzahl zu finden sind, und weshalb all diejenigen Fälle als normal betrachtet werden sollen, bei denen das Bindegewebe in sehr

kleinen Massen oder gar nicht vorhanden ist und die Tub. seminiferi sehr erweitert sind, Fälle, die sich nur bei einer geringen Anzahl Neugeborener finden und deren Vorkommen nach den verschiedenen Angaben so sehr schwankt. — Weder *Kyrle*, *Mita*, noch ein anderer der erwähnten Autoren, geben eine plausible Erklärung der Grundlagen, nach denen sie verschiedene Fälle als normal oder anormal ansehen, obwohl auch bei den Hoden, wie bei anderen Organen das gewöhnlich auftretende als normal zu betrachten ist. Folgende Fragen bilden den Kernpunkt unserer Untersuchungen: weshalb findet sich das Bindegewebe bei einigen Hoden Neugeborener in großen Mengen und weshalb fehlt es bei anderen vollständig? Welche sind die Grundlagen, nach denen wir Hoden Neugeborener als normal ansehen können? Was stellen die Formen, die Bindegewebe aufweisen, dar, und was diejenigen, bei denen das Bindegewebe fehlt?

Im Gegensatz zu den Eierstöcken, bei denen sich der Einfluß der Hormone aus der Zeit der Schwangerschaft durch Bildung von Follikulär-cysten und charakteristische Narben auswirkt als Ergebnis der Resorption der follikulären Cysten oder der Organisation verschiedener Follikelreifungen, die längere Zeit bestehen, ist bei den Hoden ein solcher Einfluß der Hormone nicht genügend bekannt und die entstandenen Veränderungen haben nicht die Dauer der Veränderungen wie an den Eierstöcken. Man kann bei Menschen bis zum 7. Monat des intrauterinen Lebens eine gleichmäßige und progressive Entwicklung der Hoden feststellen, und zwar mit einem Vorherrschen des Bindegewebes über die Samenkanäle. Mit Beginn des 7. Monats läßt sich eine plötzliche Änderung in der Entwicklung der Hoden feststellen, das Quantum des Bindegewebes verringert sich bis zum vollständigen Verschwinden, während sich zu gleicher Zeit die T. seminiferi erweitern und einander berühren. Im letzten Monat verkleinern sich die T. seminiferi, berühren einander nicht mehr, sondern sind durch Bindegewebe getrennt, das wieder in größeren Mengen vorhanden ist. Hoden zu Ende der Schwangerschaft oder Hoden Neugeborener zeigen demnach eine große histologische Ähnlichkeit mit denen des 6. Monats. Es besteht ein gegensätzliches Verhalten zwischen dem Bindegewebe der Hoden und den T. seminiferi: Tubuli seminiferi erweitert Bindegewebe wenig oder gar nicht vorhanden; Bindegewebe reichlich = Tubuli seminiferi wenig entwickelt. Wenn wir diese Tatsachen mit den normalen Veränderungen, die bei schwangeren Frauen stattfinden, vergleichen, gestützt auf den Umstand, daß im 7. Monat diese Hormone in großen Mengen vorhanden sind, so können wir annehmen, daß die Erweiterung der Tubuli seminiferi, das Verschwinden des Bindegewebes dem Einfluß der Hormone in der Zeit der Schwangerschaft zuzuschreiben sind, Hormone, die große Ähnlichkeit mit denen des Vorderlappens der Hypophyse besitzen. Denselben normalen Einflüssen müssen die Veränderungen im 9. Monat

zugeschrieben werden. Gegen Ende der Schwangerschaft vermindert sich die Quantität der Hormone um 50% im Blute der Mutter und um 25% im Blute des Fetus (*Neumann*). Unter dem Einfluß dieser Veränderung des Hormongehaltes verengern sich die Tubuli seminiferi, das Bindegewebe wächst und wir gelangen zu einem histologischen Bild, das dem eines Hodens aus dem 6. Monat fast gänzlich entspricht. Wir nehmen an, daß als normales histologisches Bild dasjenige des Hodens vom 6. Monate und des Hodens vor der Geburt angesehen werden muß,

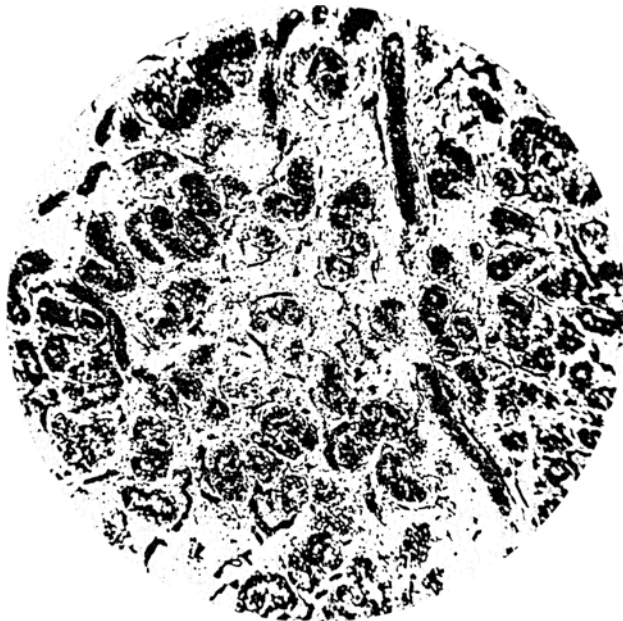


Abb. 1. Hoden eines Neugeborenen. Fall 7. S. 453. Enge Tubuli seminiferi, ohne Lumen, getrennt durch reichliches Bindegewebe.

bei welchem Bild das Bindegewebe vorherrscht oder sich im größeren Ausmaße vorfindet (Abb. 1). Die Fälle, die erweiterte Tubuli seminiferi und wenig oder gar kein Bindegewebe aufweisen, müssen als durch hormonalen Einfluß aus der Zeit der Schwangerschaft hervorgerufen angesehen werden (Abb. 2).

Im Gegensatz zu den Eierstöcken, bei denen ein primordialer Ovarialfollikel der Feten oder Neugeborenen normal reift, sich langsam in einen sekundären, ein *Graaf'sches* Follikel — oder zu cystischen Atresien entwickelt — mit verschiedenen Anhäufungen von Fettzellen in der Theca interna und Narbenbildungen der Corpora albicantia, oder Bildung linearer Narben, welche längere Zeit an den Eierstöcken zu erkennen sind, rufen dieselben Einflüsse in denselben Perioden des Lebens bei den Hoden nur eine Erweiterung der Kanälchen, eine Verminderung oder ein

Verschwinden des Bindegewebes hervor; das Aufhören des hormonalen Einflusses verrät sich durch Verengerung der Tubuli seminiferi, Wachstum des Bindegewebes zwischen den Kanälchen, also durch eine Rückkehr der Hoden zum normalen Stadium, das sich durch enge T. seminiferi und reichliches Bindegewebe kennzeichnet. Der Einfluß der Hormone auf die Hoden hinterläßt also keine dauernden Spuren wie das bei den Eierstöcken der Fall ist. Das Bindegewebe dieser Hoden ist ein junges Gewebe, mit feinen Bindegewebsfasern mit areolärem Aussehen, reicher



Abb. 2. Hoden eines Neugeborenen. Fall 9, S. 580. Tubuli seminiferi erweitert, berühren einander. Bindegewebe nicht vorhanden.

an Zellen und Capillaren. Es ist, um es so zu nennen, ein physiologisches Bindegewebe, das gegenüber den Erweiterungen der T. seminiferi leicht reagiert, indem es sich vermindert, verschwindet, und das nach dem Nachlassen des hormonalen Einflusses leicht zum vorherigen Stadium zurückkehren kann im Gegensatz zu dem narbigen Bindegewebe, dem Ergebnis des Unterganges der T. seminiferi, das nicht mehr verschwinden kann, nachdem es sich einmal gebildet hat. Bei Kindern bis kurz vor dem Pubertätsalter findet sich dieselbe Variation des Verhältnisses zwischen Bindegewebe und T. seminiferi, die höchstwahrscheinlich den normalen Einflüssen zuzuschreiben ist, Hormonen, die aus der Hypophyse stammen. Im Urin von Kindern im 1.—9. Lebensjahre finden sich Spuren von Hormonen, die in Verbindung mit den Wachstumsprozessen gebracht werden müssen.

Unsere eigenen histologischen Untersuchungen erstrecken sich auf eine Zahl von 44 Hodenpaaren von Frühgeburten bis zum Knaben von 12 Jahren.

Bei unseren Fällen von Neugeborenen findet sich dasselbe häufige Vorkommnis, daß das Bindegewebe vorherrscht. In 12 von 20 Fällen ist das Bindegewebe entwickelt und trennt die Tubuli voneinander; in 4 Fällen fehlt das Bindegewebe, die Tubuli berühren einander; 2 gemischte Fälle mit mikroskopischen Feldern die einander berührende Tubuli aufweisen und Felder, in denen die Tubuli durch Bindegewebe voneinander getrennt sind; 2 Fälle mit hämorrhagischer Infarzierung.

Ergebnisse und Bedeutung der anatomischen Untersuchungen.

Es besteht sowohl bei den Neugeborenen, wie auch bei den Kindern vor dem Pubertätsalter eine große Verschiedenheit der histologischen Bilder des Hodens, eine Verschiedenheit im Verhältnis zwischen Bindegewebe und Tubuli seminiferi. Dieses Verhältnis wird von Autor zu Autor wechselnd angegeben und kann neben den beiden Extremen: Bindegewebe über die Tubuli seminiferi vorherrschend und Tubuli sehr erweitert, Bindegewebe unbedeutend, alle Zwischenstufen aufweisen. Im Gegensatz zu anderen betrachten wir diejenigen Fälle als normal, die enge Tubuli seminiferi ohne Lumen aufweisen und bei denen Bindegewebe stark entwickelt ist; die Fälle, bei denen das Bindegewebe in geringen Mengen oder gar nicht vorhanden ist, die Tubuli erweitert sind und zum Teil Lumen besitzen mit verstärktem Beginn von Zelldifferenzierung, betrachten wir, wie auch die Eierstockreifung oder die Eierstockcysten der Neugeborenen als unphysiologisch, als ein Ergebnis des Einflusses auf die Hoden, hervorgerufen durch die Hormone, die sich im Blute der schwangeren Frau sowie auch in dem des Fetus befinden. Diese Variationen des Verhältnisses zwischen Bindegewebe und Tubuli seminiferi stehen höchstwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Zeit und der Menge der Hormone, die auf die Hoden eingewirkt haben; sie stellen auch höchstwahrscheinlich Formen der Rückkehr der Hoden zum normalen Stadium dar, bedingt durch das allmähliche Verschwinden der Hormone und ihres Einflusses auf die Hoden. Im Gegensatz zu den Eierstöcken, wo Follikelreifung und Entwicklungsspuren dieser vorzeitigen Reifung längere Zeit zu erkennen sind, verändern sich die unter dem Einfluß der Hormone erweiterten Tubuli seminiferi, mit dem Aufhören dieses Einflusses, wahrscheinlich in kürzester Zeit, und zwar verengern sie sich, während das Bindegewebe zu wachsen beginnt. Dieser Einfluß der Hormone beginnt bei den Hoden, wie auch bei den Eierstöcken, im 7. Monat des intrauterinen Lebens. Im 9. Monat, in dem sich der Einfluß der Hormone vermindert oder ganz verschwindet, entwickelt sich das Bindegewebe von neuem, die Tubuli seminiferi verengern sich, und wir stellen eine Rückkehr des

histologischen Bildes des Hodens in die Periode vor dem 7. Monat fest. Dieses Bild wird von uns als das normale angesehen. Im Gegensatz zu den Eierstöcken, wo solche frühzeitigen Reifungen in gewissen Fällen sogar Zerstörungen im Eierstockgewebe hervorrufen, konnten bei den Hoden solche Zerstörungen nicht festgestellt werden. Die Erweiterung der Tubuli seminiferi und ihre nachherige Verengerung erfolgt ohne ihr Verschwinden. Die Merkmale des Bindegewebes sind die eines jungen Gewebes, reich an Zellelementen. In der Kindheit und bis zum Pubertätsalter bestehen dieselben Variationen des Verhältnisses zwischen Bindegewebe und Tubuli seminiferi wie bei den Neugeborenen — hier höchstwahrscheinlich durch den Einfluß der gonadotropen Hormone der Hypophyse im Zusammenhang mit dem Wachstum hervorgerufen.

Experimenteller Teil.

Wir glauben die histologischen Variationen der Hoden mit Beginn des 7. Monats des intrauterinen Lebens und bis zur Geburt, wie auch die Reifungen und die Bildung von follikulären Cysten der Neugeborenen und Mädchen bis ins Vorpubertätsalter, dem Einfluß der Hormone, die sich im Blute der Mutter vorfinden, zuschreiben zu können, und glauben, daß diese Variationen von der Geburt bis zur Pubertät, höchstwahrscheinlich dem Einfluß der Hormone des Hypophysenvorderlappens zu verdanken sind.

Zondeck, Ascheim, Philipp, Neumann, Brühl u. a. konnten im Blute der Nabelschnur und im Urin Neugeborener, gleichgültig welchen Geschlechtes, in den ersten 3 Tagen nach der Geburt ein Ovarialhormon nachweisen, und zwar durch Injektion dieser Substanzen (Blut oder Urin) bei Tieren; bei kastrierten Ratten wurde dadurch die Brunst hervorgerufen. Bei infantilen weiblichen Mäusen im Gewicht von 6 bis 8 g kam es zu Veränderungen wie bei der Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormonen, die Follikelreifung, Luteinisation und Corpora lutea atretica hervorgerufen. Die Injektion von Prolan übt, wie bei den Eierstöcken Erwachsener, auch auf die Hoden keinerlei Einfluß aus.

Reiß injizierte jungen Hähnen Urin schwangerer Frauen, erzielte aber keinerlei Wirkung weder auf die Hoden, noch auf den Kamm, selbst nach Anwendung größerer Dosen. Mit Hypophyse erzielte er aber nach 2—3 Behandlungstagen ein Wachsen der Hoden und des Kammes. Histologisch zeigt der Hoden Spermatogonien und einige Interstitialzellen.

Hamburger experimentierte mit einem Chorionhormon „Phisex Leo“ und mit „Antex Leo“ und erzielte bei jungen Hähnen ein Wachsen des Kammes und der Hoden, letztere besitzen erweiterte Tubuli, aber keine Spermatozoidenbildung. Durch Chorionhormon konnte dieses Ergebnis nicht erzielt werden. Dasselbe Resultat erzielt man auch bei infantilen Tieren, begleitet von einem Wachsen des Interstitialgewebes des Hodens und der akzessorischen Geschlechtsorgane. Durch Hypophysenextrakte bekam man ein Wachstum von Kamm und Hoden, das das normale um das 10fache übertrifft und von einer Spermiogenese gefolgt wird.

Collip erzeugte durch tägliche Injektionen, die zwischen 20—100 E. Prolan wechseln, bei Ratten nach Hypophysenexstirpation und bei Tieren, die als Kontrolle dienen, ein beträchtliches Wachsen der *Leydig'schen* Zellen und eine Vergrößerung akzessorischen Geschlechtsorgane.

Diese Wirkung des Prolans ist unabhängig von der Hypophyse. Die *Leydig*-schen Zellen würden eine Atrophie der akzessorischen Geschlechtsorgane verhindern. Das Prolan verhindert aber die Zerstörung des Tubulusepithels nicht. Desgleichen erfolgt nach Injektion von Prolan bei Tieren nach einer Hypophysenexstirpation, bei Tieren, die zum Teil mit und zum Teil nicht mit Prolan behandelt werden, dieselbe Degeneration des Epithels der Tubuli seminiferi. Bei Tieren ohne Hypophysenexstirpation kann kein Einfluß des Prolans auf das Tubulusepithel festgestellt werden. Eine auf 4—6 Wochen verlängerte Behandlung mit Prolan führte zu einer Nekrose des Tubulusepithels. Die Implantation von Hypophyse bei Tieren, denen die Hypophyse entfernt wurde, verhinderte die Atrophie der Tubuli und führte zur Spermiogenesis.

Borst erhielt, insbesondere bei jungen Tieren durch Vorderlappenhormone der Hypophyse eine Vermehrung der Spermatogonien und Spermatiden mit Symploasmenbildung, nie aber Spermatozoiden.

Houssay beobachtete beim Frosch nach Hypophysenexstirpation eine Atrophie des Hodens. Diese Atrophie wurde durch subcutane Implantation von Hypophyse verhindert. Die Implantation rief sogar eine Vergrößerung des Hodens, Erweiterung der Tubuli und Spermatozoenbildung hervor.

Aus den Untersuchungen verschiedener Forscher ergibt sich demnach, daß die Hypophyse einen Einfluß auf Geschlechtsdrüsen und ihre Funktionen ausübt, und zwar indem sie sie stimuliert. Bei jungen unreifen Tieren ist dieser Stimulus am Hoden viel deutlicher sichtbar als bei erwachsenen Tieren. Derselbe stimulierende Erfolg wurde auch durch „Antex Leo“ erzielt.

Unsere Untersuchungen, die an Hoden von Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden, neugeborenen und jungen Tieren durchgeführt wurden, um uns von dem Normalzustand zu überzeugen, zeigten bei Neugeborenen reichliches Bindegewebe. Tubuli weniger zahlreich, nicht erweitert, ohne Lumen und mit undifferenzierten Zellen (Abb. 3). Bei Tieren konnten wir niemals wie beim Menschen eine Variation des histologischen Bildes feststellen, es blieb immer dasselbe: viel Bindegewebe und unentwickelte Tubuli seminiferi. Je älter das Tier wird, um so mehr steigt die Zahl der Tubuli seminiferi, sie erweitern sich, zeigen eine Zelldifferenzierung, die stufenweise bis zur Spermiogenesis ansteigt. Gleichzeitig verringert sich das Bindegewebe allmählich, bis es, mit beginnender Spermiogenesis, fast vollständig verschwindet, während die Tubuli derartig erweitert sind, daß sie einander berühren. Wie auch beim Menschen sind auch hier die Merkmale des Bindegewebes neugeborener und junger Tiere die eines jungen Gewebes mit wenig Fasern und zahlreichen Fibroblasten. Es hat nicht das Aussehen eines Narbenbindegewebes.

Ausgehend von der Annahme, daß die histologischen Variationen der Hoden Neugeborener durch den Einfluß der Hormone hervorgerufen werden, die im Blute der Nabelschnur und im Urin Neugeborener in den ersten 3 Tagen nach der Geburt nachgewiesen werden konnten, versuchten wir, wie auch bei den Eierstöcken, auf experimentellem Wege,

Veränderungen der Hoden hervorzurufen, durch Injektion von Hormonen bei schwangeren Tieren, in unserem Falle durch Injektion von „Antex Leo“ und versuchten festzustellen, ob die erhaltenen Veränderungen mit dem wechselnden histologischen Bild der Hoden Neugeborener Menschen zu vergleichen sind.

Wir experimentierten mit weißen Ratten, Hasen und Meerschweinchen, hatten aber nur mit Meerschweinchen Erfolge zu verzeichnen. Ein Teil des Materials, das den Gegenstand vorliegender experimenteller Arbeit



Abb. 3. Hoden eines normalen neugeborenen Meerschweinchens. Enge Tubuli, größtenteils ohne Lumen, durch reichliches Bindegewebe getrennt.

darstellt, wurde gelegentlich der Untersuchungen an Eierstöcken gesammelt; ein anderer Teil ist das Ergebnis neuer Forschungen, in deren Verlauf wir denselben Schwierigkeiten begegneten wie bei den Versuchen an den Eierstöcken. Die Hormonsubstanz wurde in von Tier zu Tier wechselnden Dosen täglich injiziert; die Dosen blieben während der ganzen Versuchszeit dieselben.

Meerschweinchen Nr. 1. Verendet am 6. Tag nach 5tägiger Behandlung mit „Antex Leo“ zu 20 M.E. täglich. Zusammen 100 M.E. Bei der Autopsie fanden wir: Lungenentzündung, Uterus erfüllt von 3 Feten (2 weiblichen und 1 männlichen) mit beginnender Maceration.

Männlicher Fetus. Makroskopisch nichts Besonderes! Mikroskopisch zeigen die Hoden das Bild eines unentwickelten Tieres. Das Bindegewebe über die Tubuli vorherrschend ist ein junges Bindegewebe aus feinen Fasern und vielen Zellen-elementen gebildet. Tubuli eng, ohne Lumen, nur von Zellen gebildet (Abb. 4).

Meerschweinchen Nr. 2. Erhält 7 Tage je 30 M.E. Zusammen 210 M.E. Gebärt 5 Junge, 4 Tote (2 weiblich, 2 männlich) und 1 lebendiges männlichen Geschlechts.

Fetus Nr. 1 (lebend). Hoden stark vergrößert und blutgestaut. Histologisch Tubuli seminiferi erweitert, Bindegewebe wenig entwickelt. Tubuli teils mit, teils ohne Lumen, erstere enthalten eine albuminöse Sekretion. Beginn einer Zelldifferenzierung mit Spermatogonien und vielen Zellen in Kariokinesis. Die Zellen der Tubuli sind groß, enthalten einen großen Zellkern. Starke Füllung aller Blutgefäße. Gleichzeitig kann ein Ausfall von Zellen festgestellt werden (Abb. 5).

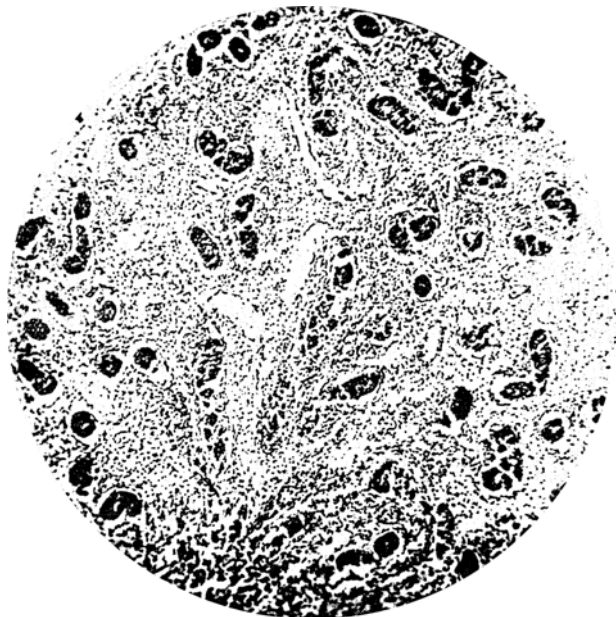


Abb. 4. Meerschweinchen Versuch Nr. 1. Keine hormonale Reizung der Tubuli seminiferi zu bemerken.

Fetus Nr. 2. Hoden vergrößert und blutgestaut, Tubuli seminiferi erweitert, einige voll, andere mit Lumen. Bindegewebe wenig entwickelt. Starke Blutstauung.

Fetus Nr. 3. Dieselben makro- und mikroskopischen Merkmale wie bei Fetus 1 und 2.

Meerschweinchen Nr. 3 erhält 9 Tage je 50 M.E. „Antex“. Zusammen 450 M.E. Gebärt 6 Junge, 3 maceriert und unentwickelt, 3 entwickelt (2 weiblich und 1 männlich).

Neugeborener. Hoden groß und blutgestaut. Histologisch: Tubuli erweitert teils mit, teils ohne Lumen. Zellen weniger differenziert als in Nr. 2. Bindegewebe reichlicher, trennt die Tubuli, die einander nicht berühren. Mäßige Blutstauung. Kein Fehlen von Zellen.

Meerschweinchen Nr. 4. 20 Tage je 65 M.E. täglich. Zusammen 1300 M.E. Gebärt 2 lebende Junge, 1 weiblich, 1 männlich.

Männlicher Neugeb. Hoden groß und sehr blutreich. Histologisch: Tubuli sehr erweitert mit am Rande angeordneten Zellen. Lumen durch eine nicht homogene albuminöse Masse ausgefüllt. Die Zellen sind nicht klein; man findet nur selten

differenzierte Elemente. Häufiger Ausfall von Zellen und total oder teilweise degenerierte Zellen. Bindegewebe besteht nicht. Blutfülle vermindert (Abb. 6).

Meerschweinchen Nr. 5. Erhält 5 Tage je 40 M.E. Zusammen 200 M.E. Gebärt 2 Junge, 1 weiblich, 1 männlich.

Männlicher Neugeb. Hoden blutreich. Tubuli mäßig erweitert. Der größte Teil voll, einige mit Lumen. Die Tubuli berühren an einigen Stellen einander, trotzdem ist der größte Teil von Bindegewebe umgeben. Mäßige Blutstauung. Die Zellen der Tubuli sind klar differenziert, ohne Ausfall von Zellen.

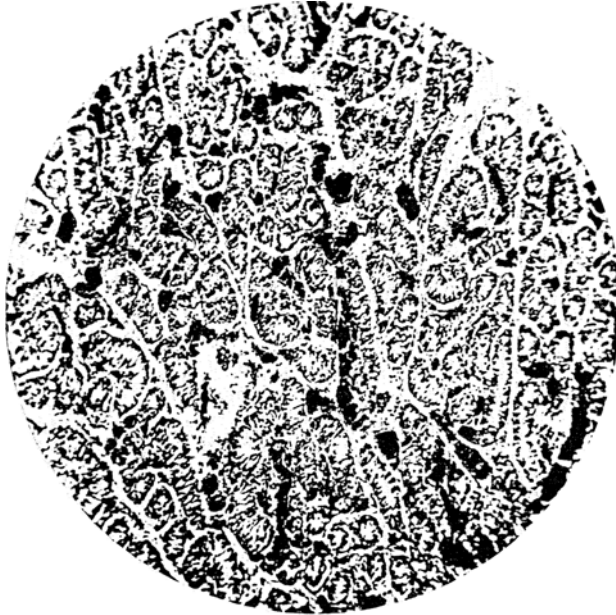


Abb. 5. Meerschweinchen Nr. 2. Hormonbehandlung mit Antex Leo. Tubuli seminiferi erweitert, berühren einander, teilweise mit Lumen. Bindegewebe vollständig verschwunden. Starke Blutstauung.

Meerschweinchen Nr. 6. Erhält 30 Tage je 15 M.E. pro Tag „Antex“ gesamt 450 M.E. Die Injektionen wurden unterbrochen, weil man das Tier nicht als schwanger ansah. 12 Tage nach dieser Unterbrechung wird ein männliches Junges geboren.

Neugeborener. Hoden vergrößert. Histologisch: Tubuli erweitert, Lumen durch Sekretionsprodukte ausgefüllt. Verstärktes Fehlen von Zellen. In einigen Feldern berühren die Tubuli einander, in anderen sind sie durch ödematöses Interstitialgewebe getrennt. Unbedeutende Blutfülle.

Meerschweinchen Nr. 7. Erhält 2 Tage je 50 M.E. Abortiert am 9. Tage ein Junges. Verendet.

Fetus. Hoden blutreich. Tubuli seminiferi voll — ohne Lumen. Bindegewebe in geringerem Ausmaß als normal, an einigen Stellen ödematös — trennt die Tubuli voneinander. Intensive Blutfülle.

Meerschweinchen Nr. 8. 18 Tage je 25 M.E. pro Tag. Zusammen 450 M.E. Das Tier wird geopfert und es findet sich ein einziges Junges mit beginnender Maceration. Der Fetus hat vergrößerte blutstrotzende Hoden. Tubuli erweitert, der

größte Teil mit Lumen, angefüllt mit Sekretionsprodukt. Bindegewebe fehlt. Klare Zelldifferenzierung mit Spermatogonien, mit Zellen in Kariokinesis, Spermatiden von länglicher Form mit verdichtetem Chromatin, äußerlich den Spermatozoen. ähnelnd, haben aber größere Dimensionen. Diese Zellen finden sich in den oberen Zellschichten der Tubuli, gegen das Lumen zu.

Meerschweinchen Nr. 9. Erhält 9 Tage je 30 M.E. „Antex“ täglich. Zusammen 270 M.E. Das Tier abortierte höchstwahrscheinlich, denn wir konnten keine Jungen erhalten.

Meerschweinchen Nr. 10. Erhält 5 Tage je 30 M.E. Zusammen 150 M.E. Gebärt 2 Junge (1 weiblichen, 1 männlichen Geschlechts). Der Hoden ist größer als normal,

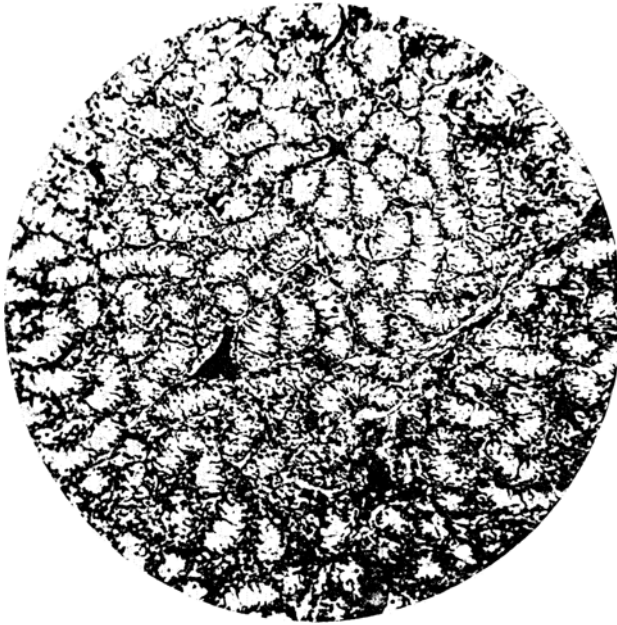


Abb. 6. Neugeborenes Meerschweinchen Nr. 4. Behandlung mit Antex Leo. Höchste Ausdehnung der Tubuli seminiferi, die einander berühren. Lumen.

leicht hyperämisch. Histologisch: Tubuli in größerer Anzahl, leicht erweitert, größtenteils mit Lumen — angefüllt von einem albuminösen Sekret. Einige Tubuli berühren einander, der größte Teil jedoch ist durch ein ödematöses Bindegewebe getrennt, in dem sich mäßig blutgefüllte Gefäße befinden.

Meerschweinchen 11. Erhält 8 Tage 50 M.E. pro Tag „Antex“. Zusammen 400 M.E. Gebärt 2 Junge (1 weiblichen, 1 männlichen Geschlechts).

I. Hoden entnommen 4 Tage nach der Geburt, ist größer und blutgestaut. Histologisch: Tubuli erweitert, größtenteils voll, ohne Lumen, nahe aneinander liegend, an einigen Stellen nur durch blutgefüllte Capillaren getrennt. Zelldifferenzierung und Fehlen von Zellen unbedeutend.

II. Hoden entnommen 20 Tage nach Exstirpation des ersten Hodens. Histologisch: Tubuli erweitert, größtenteils mit Lumen, getrennt durch ödematöses Bindegewebe. Das histologische Bild nähert sich dem eines normalen, dem Alter entsprechenden Hodens.

Experimentelle Untersuchungen an Hunden.

Der Hoden neugeborener Hunde hat normalerweise dieselben histologischen Merkmale wie der neugeborener Meerschweinchen. Bei 12 Neugeborenen Hündchen fanden wir dasselbe histologische Bild: enge Tubuli seminiferi, ohne Lumen, getrennt durch Bindegewebe und Leydigsche Zellen (Abb. 7). Wir injizierten neugeborenen Hunden „Antex Leo“ und untersuchten die Hoden zu verschiedenen Zeitpunkten

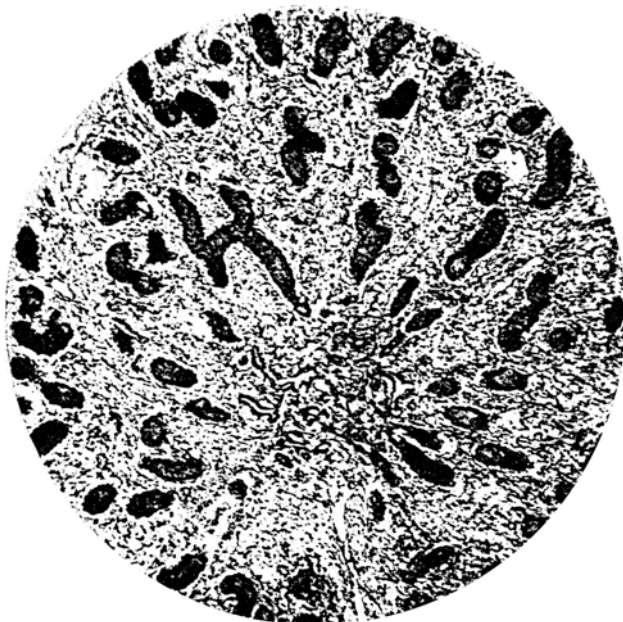


Abb. 7. Hoden eines normalen neugeborenen Hundes. Bindegewebe reichlich. Tubuli seminiferi eng — durch Bindegewebe getrennt.

nach dem Einstellen der Injektionen, um festzustellen, ob die Zeit allein (ohne jede hormonale Wirkung), einen Einfluß auf die vorher durch „Antex Leo“ gereizten Tubuli ausüben kann, und ob auf Grund dieses Einflusses eine Rückkehr der Tubuli bewirkt werden kann.

Hündchen I. Es werden 5 Tage lang je 70 M.E. pro Tag verabfolgt. Exstirpation des ersten Hodens am 6. Tag. Er ist 3—4mal größer als normal — hyperämisch. Histologisch: Tubuli erweitert, in einigen Feldern berühren sie einander. Das Lumen ist durch eine albuminöse Substanz ausgefüllt. Beginnende Zelldifferenzierung. Ausfall von Zellen. Starke Füllung vor allem der Gefäße der Albuginea (Abb. 8).

Hoden II. Exstirpation 19 Tage nach der ersten Injektion. Histologisch: Enge Tubuli ohne Lumen, getrennt durch Bindegewebe und Gruppen Leydigscher Zellen — nähert sich dem normalen histologischen Bild.



Abb. 8. Hund II. Hoden I. Injiziert 300 M.E. „Antex Leo“ in 5 Tagen. Tubuli seminiferi erweitert. Interstitialgewebe eindeutig verringert.

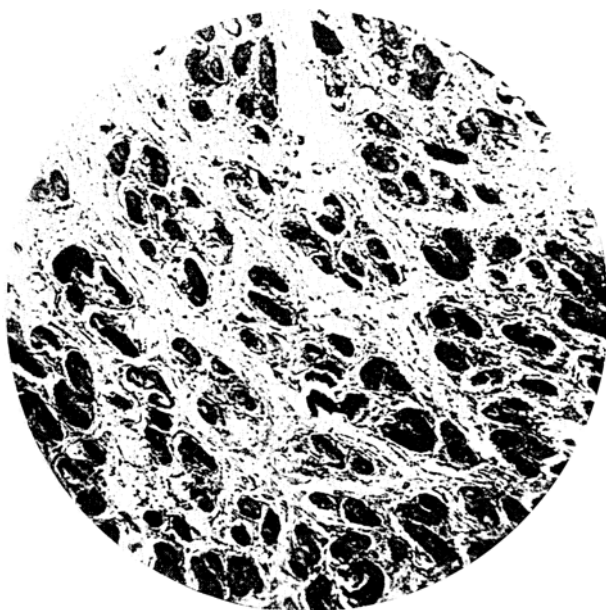


Abb. 9. Hund II. Diaplacentare Behandlung mit Antex Leo. Hoden II. Hoden 14 Tage nach Einstellung der Injektionen gewonnen. Enge Tubuli, Interstitialgewebe vermehrt.

Hündchen II. 5 Tage je 70 M.E. „Antex“ pro Tag. Zusammen 350 M.E.
Hoden I. Exstirpation gleich nach Einstellung der Injektionen. Histologisch: Dasselbe Bild wie Hoden I des Hundes I.

Hoden II. Exstirpation 35 Tage nach Einstellung der Injektionen. Enge Tubuli, größtenteils ohne Lumen, getrennt durch Bindegewebe (Abb. 9).

Ergebnisse und Bedeutung der experimentellen Untersuchungen.

Aus unseren experimentellen Untersuchungen geht hervor, daß „Antex Leo“¹, schwangeren Meerschweinchen injiziert, auch einen Einfluß auf die Hoden der Feten und Neugeborenen ausübt, charakterisiert durch Vergrößerung der Tubuli und Verschwinden des Bindegewebes. Dieser Einfluß steht im allgemeinen im direkten Verhältnis zu der Anzahl der pro Dosis injizierten Einheiten, zu der Gesamtheit der Dosen und der Zeit, in der diese Einheiten injiziert wurden. Eine Summe von 100 M.E. ruft eine größere Reaktion der Hoden hervor als 30 M.E. injiziert in 7 aufeinander folgenden Tagen (Meerschweinchen Nr. 7). Die größte Reaktion wurde bei Meerschweinchen 4 hervorgerufen durch Injektion von 1300 M.E. in 20 Tagen. Trotzdem gibt es Fälle, in denen die Reaktion nicht ganz der injizierten Dosis entspricht. So z. B. zeigte der Hoden des Meerschweinchen 3. behandelt mit 450 M.E. in 9 Tagen (50 M.E. täglich), eine geringere Reaktion als der Hoden des Meerschweinchen Nr. 2 (Abb. 5) injiziert mit 210 M.E. in 7 Tagen (30 M.E. pro Tag). Dieses hängt höchstwahrscheinlich von dem größeren oder kleineren Hindernis ab, das die Placenta den injizierten Hormonen entgegensetzt. Der Einfluß der Hormone auf die Hoden besteht längere Zeit. Trotzdem bewirkt das Fehlen der hormonalen Reizung: Verengung der Tubuli, Verschwinden des Lumens, Anwachsen des Bindegewebes und das histologische Bild des Hodens nähert sich dem eines dem Alter entsprechenden, normalen Hodens (Meerschweinchen 11). Noch besser als bei Meerschweinchen konnten bei Hunden Verengung der Tubuli und Rückkehr zum normalen Aussehen des Hodens nach dem Aufhören der „Antex Leo“-Injektionen beobachtet werden. Das Bindegewebe erscheint uns in unseren Experimenten wie ein Test, der mit den Tubuli zusammen den Einfluß der Hormone auf die Hoden angibt. Das Verschwinden des Bindegewebes und die Erweiterung der Tubuli, mit oder ohne Lumen, zeigen uns den Einfluß der Hormone aus der Zeit der Schwangerschaft auf die Hoden an. Nach dem Aufhören der Wirkung dieser Hormone auf die Hoden verengern sich die Tubuli und das histologische Bild des Hodens nähert sich dem normalen.

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

Wenn wir nun versuchen, unsere experimentellen Ergebnisse mit den anatomischen in Einklang zu bringen, müssen wir folgenden Schluß ziehen: Die histologischen Variationen der Hoden Neugeborener, Feten und Frühgeburten, die in einem Wechsel des Verhältnisses zwischen Bindegewebe und Tubuli seminiferi bestehen, sind dem Einfluß der Hormone, die sich normalerweise zur Zeit der Schwangerschaft vorfinden, zuzuschreiben. Wenn sich dieser Einfluß der Hormone bis kurz vor oder bis zum Ende der Schwangerschaft auswirkt, werden die Hoden Neugeborener durch erweiterte Tubuli und fehlendes Bindegewebe ausgezeichnet sein. Wenn diese normale Wirkung vor, in oder nach dem 9. Monat aufhört, so wird der vielleicht im 7. oder 8. Monat hormonal gereizt gewesene Hoden wieder enge, durch Bindegewebe getrennte Tubuli seminiferi aufweisen und sich dem Aussehen eines normalen Hodens nähern. Das Vorhandensein von Bindegewebe in größeren oder kleineren Mengen sowie die gemischten Fälle: erweiterte Tubuli und Bindegewebe, müssen als durch ein früheres oder späteres Aufhören des hormonalen Einflusses hervorgebrachte Formen angesehen werden. Im Vorpupertätsalter ist der Wechsel des histologischen Bildes höchstwahrscheinlich dem Einfluß von Hypophysenhormonen zu verdanken.

Zusammenfassung.

Bei Neugeborenen und Frühgeburten besteht ein bedeutender Wechsel des Maßenverhältnisses zwischen Bindegewebe und Samenkanälchen der Hoden, der, wie bei den Eierstöcken, dem diaplazentaren Einfluß der Hormone zur Zeit der Schwangerschaft zuzuschreiben ist. Was die Feststellung des normalen histologischen Charakters der Hoden betrifft, müssen wir, gestützt auf unsere anatomischen und experimentellen Untersuchungen, im Gegensatz zu *Kyrle* und *Mita*, diejenigen Hoden als normal ansehen, die reiches Bindegewebe und enge Tubuli seminiferi aufweisen. Die Hoden, die kein Bindegewebe und nur erweiterte Tubuli seminiferi aufweisen, betrachten wir, wie auch die Eierstöcke mit Follikelreifung und Cystenformationen als Produkte des hormonalen Einflusses zur Zeit der Schwangerschaft, also einer vorübergehenden vorzeitigen Reifung. Die Zeit allein (ohne hormonalen Einfluß) genügt, um die Tubuli, auf die kein Stimulus mehr einwirkt, wieder zu verengern, eine neue Proliferation des Bindegewebes zu verursachen, kurz gesagt eine Rückkehr zum altersgemäßen Verhalten des Hodens hervorzurufen. Im Vorpupertätsalter findet eine Reizung der Tubuli seminiferi statt, die höchstwahrscheinlich dem Einfluß der Hypophysenhormone zuzuschreiben ist. Experimentell gelang es durch Injektion von „Antex Leo“ bei schwangeren Meerschweinchen und Hündinnen eine Reizung der Hoden der Feten hervorzurufen, charakterisiert durch Erweiterung der Tubuli und Verschwinden des Bindegewebes. Das Einstellen der

Injektionen führte zu Rückbildung der Tubuli und als Wiederherstellung des Interstitialgewebes.

Bibliographie.

Borst, M.: Dtsch. med. Wschr. 1930, H. 27. — *Borst, M.* u. *D. Gastimirovic*: Münch. med. Wschr. 1930, H. 36. — *Brühl*: Klin. Wschr. 1929, H. 28. — *Collip, B. J.*, *H. Seyle* u. *L. D. Thomson*: Virchows Arch. 290, 23 (1933). — *Fels, E.*: Klin. Wschr. 1926, H. 50. — Arch. Gynäk. (Kongreßber.) 20. — *Grosser, G.* u. *E. Wehfritz*: Arch. Gynäk. 158, 98 (1934). — *Halban*: Arch. Gynäk. 75, 353 (1905). — *Halban, Z.*: Geburtsh. 53 (1904). — *Hamburger, Ch.*: Endokrinol. 13, 305 (1934); 17, 8 (1936). — *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI, Teil III. — *Houssay, B. A.*, *L. Guisti* et *Lascanus Gonovalez*: C. r. Soc. Biol. Paris 102, 864 (1929). — *Kyrle, J.*: Wiener klin. Wschr. 1910 I, 23. — Beitr. path. Anat. 60, 359 (1914). — *Mita, G.*: Beitr. path. Anat. 58 (1914). — *Neumann, O. H.*: Z. Geburtsh. 99, 100 (1931). — Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg 1930. — *Philipp, E.*: Zbl. Gynäk. 53, 23, 86 (1929). — *Reiprich, W.*: Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. 11 (1925). — *Reiß, M.*, *R. Pick* u. *K. A. Winter*: Endokrinol. 12 (1933). — *Voß*: Zbl. Path. 24, 433 (1913).
