MISCELLANEA DELLA R. BIBLIOTECA MEDICA
112
41

Aus dem pathologischen Institut zu Bonn.

Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Regeneration der Ovarien.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

bei der

medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

eingereicht und nebst den beigefügten Thesen verteidigt

am 23. März 1889

von

Johannes Schmitz
aus Köln.

R. ACCADEMIA MEDICA DONO
R. BIBLIOTECA MEDICA DI ROMA

Bonn,

Universitäts-Buchdruckerei von Carl Georgi.

1889.

Meinen lieben Eltern.



Die Forschung über die Regeneration drüsiger Organe hat in den letzten Jahren manchen nennenswerten Beitrag erhalten. So durch die Untersuchungen über die Leber[1]), Niere[2]), Milchdrüse[2]) und Speicheldrüse[3]). Das Resultat derselben war in Kürze folgendes:

Die Regeneration der Drüsen geht von den specifischen Elementen derselben, von den Epithelien aus. In der Leber wuchern bei kleinen Verletzungen die Leberzellen der Umgebung. Sie dringen aber nicht in das gebildete Blutcoagulum hinein, sondern der Schluss des Defektes erfolgt durch eine auf der Zellneubildung beruhenden Expansion des umgebenden Gewebes. Bei grössern Verletzungen proliferieren hauptsächlich die Epithelien der Gallengänge. Das Coagulum wird von neugebildeten Gallengängen durchwachsen, die sich später in Leberzellenbalken umwandeln.

In der Niere wuchern in erster Linie die Epithelien der Harnkanälchen. Dadurch kommt es zum Ersatz der in den anstossenden Kanälen zu Grunde gegangenen Zellen und zu einer Verlängerung der Harnkanälchen.

Auch in den Meibom'schen Drüsen wuchert das Al-

1) Die Leber (Ziegler und Nauwerks Beiträge zur pathologischen Anatomie und Physiologie, I. Band).

2) W. Podwyssozki jun., Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe, 1. Teil. Die Niere und die Speicheldrüse. Ibid. II. Band.

1. Heft. I. W. Podwyssozki jun., Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration der Drüsengewebe, 2. Teil. Die Milchdrüse. Ibid. II. Band.

1. Heft. V. E. Coen, Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Milchdrüse.

3) Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Regeneration der glandula thyreoidea. Inaugural-Dissertation. Bonn.

veolarepithel und ebenso in den Speicheldrüsen, in denen aber auch die Ausführungsgänge lebhaften Anteil nehmen.

Im Anschluss an diese Untersuchungen wurden in einer Inaugural-Dissertation, Bonn[1]), Untersuchungen angestellt über die Regeneration der glandula thyreoidea.

Der Verfasser gelangte zu folgendem Resultate:

„1. Nachdem sich in dem verwundeten Organe eine gleichzeitige Wucherung der Zellen sowohl des stützenden wie des funktionellen Gewebes in einer breiten Zone um den Ausschnitt herum eingestellt hatte, wird der eigentliche Wiederersatz eingeleitet von Seiten des interstitiellen Gewebes der Grenzpartien. Dasselbe zeigt lebhafte Zellproliferation und Sprossung, die nach 3 Tagen bereits zu ausgedehnter Durchwachsung und Durchspinnung des den Defekt erfüllenden Blut- und Fibringerinnsels mit Granulationsgewebe geführt hatte. — Während dessen war die Wucherung des funktionellen Teiles, besonders in den obern, den Rand des Excisionsterrains begrenzenden Alveolen weiter vorangeschritten und hatte eine erhebliche Vermehrung der Epithelien in denselben, oft bis zur völligen Ausfüllung der Lumina herbeigeführt, in andern erst eine randständige Anhäufung von neuen Epithelzellen bewirkt, die die Alveole mit mehrschichtigen Zellreihen bekleidet erscheinen liess.

2. Aus diesen Alveolen beginnt nun schon nach dreitägiger Regenerationsdauer ein Hervorsprossen solider Zellzapfen in das neu gebildete, noch grosszellige Bindegewebe hinein, wie sich aus den in continuierlichen zelligen Zusammenhang mit alten Alveolen der Randzone stehenden, runden und länglichen festgeschlossenen Zellgruppen nachweisen liess, die sich gerade bei dem dreitägigen Versuche in ziemlicher Anzahl in unmittelbarer Nähe der Randalveolen

1) Neumeister, Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Regeneration der Schilddrüse. 1888.

vorfanden und ihrerseits ebenso wie ihre Mutteralveole, mehrfach untrügliche Zeichen von Zellproliferation (in Form von Mitosen) darboten.

So finden wir in dem neuen Stratum neben soliden Zellmassen auch schon kleine Alveolen mit minimalem Lumen, zwischen denen verschiedentlich direkter Zusammenhang nachweisbar war, in derselben Weise wie zwischen den kleinen Alveolen und denen alten Datums in der Grenzzone.

III. Während nun der Zellneubildungsprocess sowohl seitens der neuen Gewebsmassen fortschreitet, — derselbe hat bereits nach vier Tagen zu fast vollständiger Ausfüllung des excidierten Stückes geführt, — findet gleichzeitig die Umwandlung der Epithelzellmassen in funktionelle Hohlräume, in Alveolen statt. Diese Umwandlung haben wir nach den gewonnenen Bildern so aufzufassen, dass die aus den Alveolen hervorgesprossten, zunächst soliden, aus Epithelzellen bestehenden Gebilde sich von ihrer Mutteralveole loslösen, sich danach im Interstitium in Gruppen ordnen, in denen nach einer bestimmten Zeit sich allmählich ein centraler Hohlraum bildet, indess die Zellen, ihrem Charakter entsprechend, sich der Innenwand der von dem Zellhaufen eingenommenen Höhle einschichtig anlegen.

Diese alveoläre Bildung findet schon frühzeitig statt — sie ist schon in dem dreitägigen Präparate nachzuweisen — sodass nach 8 Tagen das halbe Ersatzfeld von wohlausgebildeten neuen Alveolen eingenommen ist. Die letztgenannte Regenerationsdauer hatte ja, wie wir sahen, auch schon zur völligen Deckung des Defektes geführt, womit der Neubildungsprocess sein Ende erreicht hat. Nur waren noch nicht alle Epithelgruppen in ihre definitive Gestalt übergegangen. Wir sind hiernach wohl berechtigt zu der Annahme, dass nach einer gewissen Reihe von Tagen ein vollständiger Wiederersatz von verloren gegan-

genen Teilchen der Thyreoidealdrüse, sowohl in ihrem stützenden, wie in ihrem funktionellen Teile, eintreten wird."

Es musste nun nach solchen Resultaten von grossem Interesse sein, auch andere Drüsen auf ihre Regenerationsfähigkeit zu prüfen. Ich unternahm deshalb, da bisher noch keine Versuche über die Regeneration der Eierstöcke angestellt worden waren, auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. Ribbert eine Reihe von Experimenten, indem ich untersuchte, in welcher Weise sich kleine, aus dem Ovarium excidierte Stückchen regenerierten. Selbstverständlich handelte es sich hauptsächlich um den Nachweis einer etwaigen Regeneration des funktionellen Gewebes, also der Ovarialschläuche und der Eier.

Meine Versuche wurden nun in der Weise angestellt, dass nach Eröffnung der Bauchhöhle bei Kaninchen und Hunden der Eierstock hervorgeholt wurde. Mit einem kleinen Messer wurde nunmehr in der Längsrichtung des Ovariums ein länglich keilförmiges Stück excidiert, das je nach der Grösse des Ovariums verschieden umfangreich ausfiel. Die Wunde blutete nicht unbeträchtlich; doch wurde keine Naht angelegt und kein Stypticum angewandt. Die Blutung stellte sich bald ohne weiteres Zuthun. Das Hauptaugenmerk bei dem Eingriffe musste natürlich auf Vermeidung einer Infektion gerichtet sein. Doch gelang das nicht immer völlig. Freilich blieb eine allgemeine Peritonitis stets aus; aber in der Umgebung des Ovariums bildeten sich in mehreren Versuchen Verklebungen durch fibrinöse eitrige Massen. Solche Experimente sind nicht beweisend, da ja bekanntlich durch Eiterung die Regeneration der Gewebe verzögert wird.

Um den Regenerationsprocess möglichst genau verfolgen zu können, wurde das erste Kaninchen 2 Tage, das zweite 3 Tage, das dritte 4 u. s. w. bis zu 10 Tagen nach der Operation am Leben gelassen. Dann wurde das Tier getötet, der Eierstock herausgenommen und in toto ge-

härtet, indem er einen Tag in 0,2 % Chromsäure gelegt wurde, den 2. Tag in Wasser und den dritten in absoluten Alkohol. Darauf wurden, nachdem das Präparat mittelst Celloidin aufgeklebt war, zum Zwecke der mikroskopischen Untersuchung mit Hülfe des Mikrotoms die Schnitte angefertigt.

Diese wurden zur bessern Fixierung der Kerne sowohl als zur schärfern Hervorhebung der Gewebe verschiedentlich mit Pikrocarmin, Saffranin und Vesuvin gefärbt, indem ich sie 24 Stunden und mehr darin liegen liess. Nachdem sie darnach durch Salzsäureglycerin resp. durch Alkohol, und nach Saffraninbehandlung auch durch Pikrinsäure von dem überschüssigen Farbstoff befreit worden waren, wurden sie in Canadabalsam eingelegt und waren so zur mikroskopischen Untersuchung bereit.

Bevor ich nun zur Beschreibung der einzelnen Versuche übergehe, will ich zum bessern Verständnis der nachher zu schildernden Vorgänge eine kurze Uebersicht der Histologie des Ovariums vorausschicken mit besonderer, dem Zweck meiner Arbeit entsprechenden Berücksichtigung der Entwicklung desselben.

Beim dreimonatlichen Foetus hat das Ovarium eine kleine plattlängliche Gestalt und trägt als äussere Schicht ein Keimepithel. Darunter lässt es die platt nebeneinander liegenden Schichten der Parenchymzone und des vaskulären Stroma erkennen. Es besitzt weder eine Albuginea noch Follikel. Vom 4. Monat der embryonalen Entwicklung an sieht man das Keimepithel zusammengeballt im bindegewebigen Stroma liegen. Diese primären Follikel, welche man Eiballen nennt und die den grössten Teil des Parenchymlagers einnehmen, sind in grossen Gruppen zusammengelagert und stehen untereinander und mit der Oberflächenlage des Keimepithels in einer schlauchartigen Verbindung, Pflüger'sche Schläuche. Einzelne Eiballen erscheinen durch ihre Grösse und durch die Ent-

wicklung ihrer Kernbildung vor den übrigen ausgezeichnet, die Eier. Das Bindegewebe der Eiballenhülle wächst nun in diese Epithelzellenhaufen hinein, umschliesst das Ei mitsammt den angrenzenden Epithelien und bildet so den Graaf'schen Follikel, dessen Innenfläche die das Ei umschliessenden Keimepithelzellen als Follikelepithel trägt.

Im 3. Lebensjahre sind die Eischläuche mit den Primärfollikeln, mit Ausnahme vereinzelter verspäteter Gebilde in die Tiefe verschwunden, die Umformung der Schläuche in Follikel ist vollendet, die Bildung neuer Eier hat aufgehört.

Verschiedentliche Beobachtungen haben ergeben, dass auch im Ovarium erwachsener Tiere sich teils massive, teils mit einem Lumen versehene Epithelialstränge vorfinden und man hat geglaubt, Objekte dieser Art mit den von Pflüger beschriebenen Schläuchen identificieren zu müssen.

W. Harz[1]) widmet dieser Beobachtung in einer von der medizinischen Fakultät zu München preisgekrönten Arbeit eine besondere Untersuchung. Weil dieselbe für meine Arbeit von Wichtigkeit ist, möge das Resultat derselben hier kurz erwähnt sein. Er sagt:

„Nach den oben dargelegten Verhältnissen muss ich mich mit Entschiedenheit gegen die Auffassung aussprechen, dass diesen epithelialen Strängen irgend ein Anteil an der Bildung der membrana granulosa zufiele. Kölliker neigt bekanntlich dieser Ansicht zu und in der That liegen bei manchen Tieren, z. B. der Katze, dem Meerschweinchen und in ältern Stadien auch bei der Maus die Verhältnisse der Art, dass eine Beteiligung der Zellen dieser Stränge an dem Bildungsprocess der Follikel möglich erscheint; denn die Derivate des Keimepithels und jene Elemente

1) Beiträge zur Histologie des Ovariums der Säugethiere von W. Harz. (Aus dem histologischen Laboratorium zu München.)

berühren sich unmittelbar. Indessen wird die Auffassung doch von vorneherein unbestreitbar sein, dass die membrana granulosa bei sämmtlichen hier in Betracht kommenden Tieren denselben Ursprung nimmt. Wenn es nun Säugetiere giebt, bei denen im Innern des Ovariums jüngerer wie älterer Individuen solche Epithelstränge vollständig fehlen (Mensch, Schwein), wenn weiter in andern Fällen dieselben das Eilager gar nicht erreichen (Schaf), oder erst erreichen, nachdem dort bereits Follikel gebildet sind, und wenn ich endlich dafür Beispiele gebracht habe, dass auch bei jenen Tieren, die geeignet wären, der Auffassung Köllikers Vorschub zu leisten (Katze, Maus), sich im Eilager bereits Follikel vorfinden, ehe die Segmentalstränge zu letzteren gedrungen sind, so glaube ich ausreichenden Grund zu haben, diesen Strängen resp. ihren Elementen jeden aktiven Anteil an der Bildung der Follikel abzusprechen."

Nach dieser kurzen Abschweifung fahre ich mit der Beschreibung des Ovariums fort. Bis zur Pubertät hin hat sich unter der äussern Epithelschicht mehr und mehr eine mehrschichtige Bindegewebslage gebildet, die Albuginea. Das stratum vasculare oder stroma ovarii, welches von der Albuginea eingeschlossen ist und seinerseits wieder die Follikel umgiebt, wird von einem kräftigen Bindegewebe gestützt, in welches auffallend starke, korkzieherartig gewundene Gefässe in grosser Anzahl eindringen. Ausserdem besitzt das Ovarium ein ausserordentlich reiches Lymphgefässnetz. Muskelelemente finden sich im Ovarium nur in soweit, als sie den Gefässen angehören.

Die oben beschriebenen Follikel bestehn aus einer tunica fibrosa, einer äussern, mehrfaserigen Schicht und einer innern zellen- und körnerreichen, der tunica propria, welche zusammen die theca folliculi darstellen. Die tunica propria trägt an ihrer Innenfläche das bekannte mehrschichtige cylindrische Epithel, membrana granulosa. Die

an einer Stelle stärkere Anhäufung des Epithels heisst der discus proligerus. In diesen discus proligerus oder oophorus ist das Ei eingebettet, sodass es von diesen Epithelzellen vollständig umgeben wird. An diesen der Hülle des Eies radiär anliegenden Zellen, im Innern des Follikels, sammelt sich erst beim Reifen des Follikels eine Flüssigkeit an, der liquor folliculi. Meist ist nur ein Ei in einem Follikel enthalten.

Das Ei besteht aus Kern und Kernkörperchen, der vesicula und macula germinativa und dem Hauptdotter, Vitellus. Um diese herum bildet sich eine fein radiär gestreifte Schicht, die zona pellucida. Niemals liegt ein solches Ei genau in der Mitte des Follikels, wohl aber meist an der von der Ovarienoberfläche abgewandten Seite des Follikels in dem discus oophorus. Die Zahl der Eier schwankt von 36 000 nach Henle, bis zu 400 000 nach Sappey.

Die in der Zeit der Geschlechtsreife eintretende Berstung der Follikel kommt dadurch zu stande, dass durch eine reiche Zellwucherung in der Epithelschicht und der theca folliculi der liquor folliculi rasch zunimmt und die Hülle sprengt. Inzwischen ist der Follikel mit zunehmender Ausdehnung mehr und mehr unter die Oberfläche des Ovariums gerückt, so dass die Berstung seinen Inhalt, also auch das Ei nahezu auf die Oberfläche des Ovariums selbst führt. Der zurückbleibende Follikelrest bildet sich nach dem Austritt des ovulum zum corpus luteum um, wesentlich durch Wucherung der Zellen der theca folliculi. Die stark aufgequollenen Zellen verfallen der Verfettung und bedingen das rötliche resp. später gelbliche Aussehen der Follikel. An der Oberfläche des Eierstocks ist die Berstung eines Follikels durch eine Einsenkung und Narbe erkennbar.

I. Versuch.

Zweitägige Regeneration.

Versuchstier ein Kaninchen. Excision eines keilförmigen Stückes aus dem Eierstock.

Härtung in Chromsäure; Saffraninfärbung.

Makroskopisch sieht man am Rande des Schnittes eine flache Einsenkung mit unregelmässigem Grunde. Diese Stelle ist dunkler gefärbt als der übrige Teil des Schnittes.

Bei mikroskopischer Betrachtung (Oc. I, Obj. 3) sieht man einen keilförmigen Defekt, der ziemlich tief in das Gewebe des Ovariums hineinragt und mit Blut- und Fibringerinnsel angefüllt ist. Die Stelle selbst, sowie die angrenzenden Randpartieen erscheinen dunkelrot. Die Farbe verliert sich allmählich in die Tiefe des Gewebes hin. Das an die Defektstelle anstossende Epithel ist eine Strecke weit ebenfalls mit Blutgerinnsel bedeckt. Die in der Nähe des Excisionskeiles liegenden Blutgefässe sind zum Teil stark mit Blut gefüllt. Dicht an denselben stossen kleine, noch in der Entwicklung begriffene Eier. Was das sonstige Aussehn des Schnittes betrifft, so bemerkt man nur wenige entwickelte Graaf'sche Follikel. Corpora lutea sind keine vorhanden; das Versuchsobjekt muss also noch ein junges Tier gewesen sein.

Bei starker Vergrösserung mit Oc. I, Obj. 7 und mit Immersion $^1/_{12}$ lässt sich das eben als dunkler undurchsichtiger Fleck erscheinende Blutgerinnsel näher definieren. Man sieht dicke Fibrinbalken und dazwischen eine grosse Menge roter Blutkörperchen und ein- und mehrkerniger Leucocyten. Das anstossende Bindegewebe ist stark zellig infiltriert und ist etwas lockerer als das entfernter liegende. Es setzt aber am Rande des Defektes scharf ab. Es sind weder Kernteilungsfiguren zu sehn, noch ist überhaupt eine Spur von Granulationsgewebe zu entdecken, sodass also

R. BIBLIOTECA MEDICA DI ROMA

in diesem Versuch von beginnender Regeneration noch nichts zu bemerken ist.

Es ist das Fehlen jeder Wucherung sehr bemerkenswert, da man bei andern drüsigen Geweben schon früher Regeneration sieht, z. B. bei den Regenerationsversuchen der glandula thyreoidea war schon nach 48 Stunden eine lebhafte Zellwucherung in einer ziemlich breiten Zone um den artificiellen Defekt eingetreten. Ganz unzweifelhafte, deutliche Kernteilungsfiguren fanden sich in mehreren Präparaten in der Anzahl von 4—5; darunter schöne Knäuelformen, solche mit bereits erfolgter Trennung in polare Halbteile und endlich auch schon solche, bei welchen die polaren Teile bereits Kranzform zeigten.

Ebenso finden sich in der Leber und Niere nach 2—3 Tagen schon reichlich Mitosen, in den Meibom'schen Drüsen schon nach 24—30 Stunden und der Speicheldrüse ebenfalls schon nach 24 Stunden.

II. Versuch.

Viertägige Regeneration.

Versuchstier ein Kaninchen, keilförmige Excision. Die Schnitte wurden teils in Chromsäure, teils in Flemming-scher Lösung gehärtet, in Vesuvin gefärbt und in Canadabalsam eingelegt.

Makroskopisch sieht man, dass der sonst glatte Rand des Schnittes an einer Seite etwas höckrig ist. Auch fällt diese Stelle durch den dunklen gegen die Durchsichtigkeit des andern Teiles scharf abstechenden Farbenton auf.

Bei schwacher Vergrösserung erkennt man deutlich an dieser Stelle den keilförmigen Defekt. Nach der Grösse der vorhandenen Eier zu urteilen scheint auch dieses Kaninchen ein sehr junges Thier gewesen zu sein.

Die Eier in der nächsten Umgebung des Schnittes sind meist unregelmässig geformt, ein Umstand, den ich

auch in spätern Präparaten fand, was wohl teils durch Quetschung bei der Operation zu stande gekommen sein mag, teils durch den Druck des wuchernden Gewebes. Die Defektstelle ist teilweise ausgefüllt mit roten und weissen Blutkörperchen und Fibringerinnsel. Jedoch ist die Stelle schon viel durchsichtiger wie im vorigen Versuch. Die Form der ausgeschnittenen Partie ist nicht mehr scharf keilförmig, sondern die beiderseitigen scharfen Ränder an der Peripherie des Präparates sind abgerundet. Die centralwärts gelegenen Stellen der Ränder sind höckrig geworden und man erkennt schon bei schwacher Vergrösserung neu gebildetes Granulationsgewebe.

Bei starker Vergrösserung mit Oc. I, Obj. 7 und Immersion $^1/_{12}$ kann man sich leicht über das schon bei schwacher Vergrösserung erkennbare neue Gewebe orientieren. Während die mittlere Partie des Defektes noch mit Blut- und Fibringerinnsel angefüllt ist, dringt von den Seiten her und aus der Tiefe des Defekts ein netzförmig angeordnetes, grosszelliges Gewebe hervor, in dessen Maschen grosse ein- und mehrkernige Leucocyten liegen. Unzweifelhaft ist dies neues Bindegewebe, dessen Wucherungsprocess man an einzelnen deutlich hervorspringenden Kernteilungsfiguren erkennen kann. Eine solche Mitose fand sich in einer grossen runden, frei im Blutgerinnsel liegenden Zelle. Eine scharfe Grenze zwischen dem alten und neugebildeten Gewebe ist nicht zu bestimmen. Das neue Gewebe geht allmählich aus dem alten hervor. Es besteht meist aus rundlichen und spindeligen Zellen. Sie besitzen meist nur einen Kern, sind teils klein, teils gross. Letztere enthalten einen grossen ovalen Kern und sehen Epithelzellen sehr ähnlich. Die Grenze des neugebildeten Gewebes gegen das Blutgerinnsel ist nicht gleichmässig. Einzelne Zellen springen in dasselbe vor, während andere losgelöst im Blutgerinnsel liegen. Letztere sind meist rund.

Mitosen sah ich nicht nur, wie schon bemerkt, in dem

neugebildeten Gewebe, auch die Kerne der fixen Bindegewebszellen des alten Gewebes weisen vielfach solche auf. Meist sind sie knäuelförmig angeordnet. Auch glaube ich jüngere Stadien der Kernteilung an einzelnen Präparaten beobachtet zu haben. So sah ich in manchen Kernen Körner und Klümpchen von verschiedener Grösse, die sich zu einem netzartig gebauten Gerüst gruppiert hatten; in andern sah ich die kleinen Körner in gewundenen Reihen angeordnet.

Bemerkenswert war in einem Präparate dieses Versuches eine Kernteilungsfigur, welche in der Granulosa, der Epithelschicht eines Graaf'schen Follikels, zwischen andern normalen Epithelzellen lag. Der Graaf'sche Follikel lag ganz in der Nähe des Defekts und schien, nach der Grösse zu urteilen, seiner baldigen Reife entgegen zu gehn.

Die Mitose war sternförmig angeordnet und lag auf der dem Defekt zugekehrten Seite. Es ist aber nicht zu entscheiden, ob diese Mitose auf eine Einwirkung des Regenerationsvorganges des Defektes zu beziehen ist, da ja auch in normalen wachsenden Eifollikeln Kernteilungsfiguren beobachtet werden.

W. Flemming[1]) hat diese Thatsache, die schon von N. Harz[2]) beschrieben wurde, zum Gegenstand seiner Untersuchungen gemacht. Er berichtet, dass an fünf Eierstöcken von Kaninchen und einem von einer erwachsenen Katze fast kein Durchschnitt eines Follikels von mittlerer oder voller Reife sei, der nicht mindestens einige Zellteilungen im Epithel zeigte, in den meisten aber seien sie so zahlreich, dass, wenn man nach den Schnitten eine sehr geringe Schätzung anstelle, auf einem mittelreifen Follikel in toto sehr vielfach mindestens 50 Teilungen, oft aber sehr

1) Max Schultze, Archiv f. mikroskopische Anatomie. Bd. 24.

2) Beiträge zur Histologie des Ovariums der Säugetiere. Archiv f. mikrosk. Anatomie. Bd. 22 S. 374.

viel mehr kommen würden. Er sagt dann weiter: „Man findet sie durch die ganzen Follikel ziemlich gleich verteilt, nirgends auffallend dichter gruppiert. Eine lokale Häufung ist nur in Bezug auf die ganzen Follikel oft ausgesprochen, in der Art, dass der eine Follikel sehr viel reichlichere Mitosen hat als der andere: es muss also in solchem Falle die Disposition zu Zellteilungen in einem solchen Follikel besonders wirksam thätig sein, und muss durch ihn in toto hindurch gleichmässig herrschen.

Die Teilungen finden sich auch in ganz reifen Follikeln, und zwar hier sowohl in dem wandständigen Teil des Epithels als in dem Discus, der das Ei umgiebt, als auch in den Stielen, welche den Discus mit dem Wandepithel verbinden. Oft findet man Zellen des Discus in Teilung, welche der Zona des Eies unmittelbar anliegen.

Die Mitosen waren bei zweien der alten Kaninchen und bei einem jungen Tier durchweg ausgesprochen reichlicher, als bei den zwei andern Tieren und bei der Katze; woraus sich wohl schon annehmen lässt, dass je nach dem physiologischen Zustand des Ovariums das Wachstum der Follikel bald rascher vorwärts geht, bald träger wird, oder auch vielleicht zeitweise pausieren kann."

III. Versuch.

Fünftägige Regeneration.

Das Ovarium dieses Exemplars gehörte ebenfalls einem jungen erwachsenen Tiere an, was ich aus der Abwesenheit der copora lutea schloss und aus der glatten Beschaffenheit der Oberfläche.

Mit dem Messer war ein keilförmiger in die Tiefe des Eierstocks hineinreichender Defekt gemacht worden der schon mit blossem Auge deutlich erkennbar war. Färbung: Saffranin und Vesuvin; Untersuchung in Canadabalsam.

Oc. I. Obj. 3.

Die Untersuchung zwischen diesem und dem Objekt des zweiten Versuches zeigt bei schwacher Vergrösserung keinen wesentlichen Unterschied. Die excidirte Stelle ist z. T. mit Gewebe, z. T. mit geronnenem Blutmaterial gefüllt. Das Gewebe ist heller als das an den Defekt anstossende Bindegewebe. Die Form der ausgeschnittenen Partie ist hier nicht mehr scharf keilförmig, sondern die beiderseitigen äussern Kanten des Keiles sind abgerundet. Die Graaf'schen Follikel zeigen keine wichtige Veränderung.

Oc. I. Obj. 7 und Immersion $^1/_{12}$.

Bei starker Vergrösserung sieht man aus der Tiefe des Defekts ein Gewebe pilzförmig hervorwachsen. Eine scharfe Grenze zwischen diesem neuen Gewebe und dem alten normalen Gewebe des Eierstocks ist nicht zu bestimmen. Beide sind von ein- und mehrkernigen Leucocyten reichlich durchsetzt. Man bemerkt in dem neuen Gewebe kleine und grosse protoplasmareiche Zellen, meist einkernig. Die Zahl der Zellen hat gegen den vorigen Versuch zugenommen, so dass sie stellenweise schon dicht nebeneinander liegen. Im Grunde des Defekts liegen einzelne spindelförmige und vielfach verzweigte Zellen. Das Ersatzmaterial ist von vielen braunen Körnchen durchsetzt, dem von den Blutkörperchen zurückgebliebenen Pigment. Das neue Gewebe stösst gegen die Ovarienoberfläche hin an ein Gerinnsel von Blut und Fibrin, in dem auch einzelne runde Zellen liegen, die wahrscheinlich dort hineingewandert sind.

Die fixen Bindegewebszellen des alten Gewebes sowohl als auch die grossen bläschenförmigen Kerne des neuen Gewebes zeigen vereinzelte Mitosen von stern- und knäuelförmiger Gestalt. Das Epithel der Ovarienoberfläche ist von den Seiten her teilweise über das neu gebildete

eben beschriebene Gewebe hinübergewachsen und hat sich hier etwas gesenkt. Man erkennt an den einander zugekehrten Enden des Epithels direkt über dem Defekt platte, längliche, kernlose Zellen. Nach den Seiten hin werden sie allmählich höher. Auch sind in diesen Kerne bemerkbar. Dies sind zweifellos junge Epithelien. Denn noch weiter weg von dem Defekte liegen in continuirlichem Zusammenhang mit diesen Zellen einschichtig geordnete Cylinderepithelzellen, deren Aussehen sich in nichts von den an sie anstossenden Epithelien der normalen unverletzten Oberfläche unterscheidet. —

Die Eier in der nächsten Umgebung des Defekts zeigen auch bei starker Vergrösserung kein anderes Aussehen als das bereits erwähnte. Von einer Einwanderung von Leucocyten in dieselben konnte ich nichts bemerken.

IV. Versuch.

Siebentägige Regeneration.

Versuchstier ein Kaninchen; Härtung in Chromsäure. Färbung: Vesuvin und Safranin. Behandlung: Alkohol, Nelkenöl und Canadabalsam. Mit freiem Auge kann man von einem Gewebsdefekt nichts wahrnehmen. Bei schwacher Vergrösserung Oc. I. Obj. 3 erkennt man den Defekt als eine oberflächliche, flachkeilförmige Partie von heller Farbe. Die ganze Defektstelle ist so vollkommen von neuem Material ausgefüllt, dass die Oberfläche desselben an einigen Präparaten glatt mit dem Niveau des Ovariums abschneidet, am andern beträchtlich über dasselbe hervorragt. Auf derselben erkennen wir einzelne dunkle Flecke, welche Reste der bei der Operation stattgehabten Blutung zu sein scheinen. Die Corpora lutea, die in ziemlicher Anzahl als gelbe Flecke sichtbar sind, lassen darauf schliessen, dass das Versuchsobjekt schon ein älteres Tier war.

Bei starker Vergrösserung mit Oc. I. Obj. 7 und Immersion $^1/_{12}$ sieht man ziemlich scharf abgegrenzt von dem

dichten normalen Gewebe des Eierstocks an Stelle des wenig in die Tiefe reichenden Defekts ein helles Granulationsgewebe, welches, sowie das der Excisionsstelle zunächst liegende Bindegewebe reichlich mit Lymphkörperchen durchsetzt ist. In dem Granulationsgewebe bemerkt man kleine und grosse Zellen, die einen hellen, namentlich bei Vesuvinfärbung scharf hervortretenden Kern enthalten. Die Zellen liegen dicht zusammen und zeigen vielfach sternförmige Mitosen. In der Tiefe des Defekts sieht man ausser den runden Zellen spindelförmige Zellen, welche vielfach verzweigt sind und untereinander in Verbindug stehen. Zwischen letzteren Zellen treten schon feine Bindegewebsfasern auf. Die bei schwacher Vergrösserung als dunkle Flecke erkennbaren Stellen sind ein Gemisch von roten und weissen Blutkörperchen und Fibringerinnsel. Bei einigen Schnitten ist das Blutgerinnsel fast ganz verschwunden, und nur braune, das Granulationsgewebe durchsetzende Pigmentkörperchen, vom Blutfarbstoff herrührend, sind zurückgeblieben.

Das Epithel ist nur in ziemlicher Entfernung vom Defekt sichtbar. Da aber schon bei dem vorhergehenden fünftägigen Versuch eine starke Wucherung desselben bemerkbar war, so scheint es hier bei der Anfertigung des Schnittes abgerissen zu sein.

Teils mehr, teils weniger entwickelte Graaf'sche Follikel liegen zahlreich in der Nähe des Defekts. Soweit sie nicht und zwar höchstwahrscheinlich durch äussere Umstände verletzt sind, zeigen sie sich unverändert.

Gebilde, die auf den ersten Blick grosse Aehnlichkeit mit Ovarialschläuchen hatten, waren bei näherer Betrachtung als Capillargefässe in dem neuen Gewebe erkennbar. Dieselben sind von mässiger Weite und zeigen sehr dünne Wandungen.

V. Versuch.

Achttägige Regeneration.

Das Versuchstier, ein Kaninchen, wurde nach dem achten Tage totgeschlagen. Die Schnitte wurden in Vesuvin, welches sich überhaupt für meine Präparate am meisten bewährte, gefärbt.

Makroskopisch konnte man die Defektstelle noch erkennen an der Unebenheit der Ovarienoberfläche.

Oc. I. Obj. 3.

Die ganze Oberfläche des Ovariums wird von einem regelmässigen Epithel überzogen; darunter folgt eine starke Albuginea und dann ein Bindegewebslager mit vielen Follikeln. Ganz in der Nähe der Defektstelle liegt dicht unter der Oberfläche ein grosser Follikel, an dessen Seite sich ein strotzend mit Blut gefülltes Gefäss hinzieht. Der Follikel scheint seiner Reife entgegen zu gehen. In dem Bindegewebe des Eierstocks sah ich einzelne gelbe Flecke, die strotzend gefüllte Blutgefässe darstellten.

Die Defektstelle ist nicht ganz mit Gewebsmasse ausgefüllt, sodass also die Oberfläche dieses neuen Gewebes etwas hinter der unverletzten Oberfläche zurücksteht. Von Blutgerinnsel ist keine Spur mehr vorhanden. Aus der Tiefe ziehen ziemlich derbe Bindegewebsstränge in das neugebildete Gewebe hinein. Die äusserste Schicht, die bei der normalen Beschaffenheit des Ovariums von der tunica propia eingenommen ist, ist mit einer dichtern und dunklern Gewebsmasse angefüllt. Soviel bei schwacher Vergrösserung zu erkennen ist, scheint das äussere Cylinderepithel von beiden Seiten über die Narbe hinübergewachsen zu sein.

Oc. I. Obj. 7 und Immersion $^1/_{12}$.

Bei starker Vergrösserung sieht man die Defektstelle mit einem zarten Bindegewebe ausgefüllt, welches viele

runde und spindelförmige Zellen besitzt. Einzelne derselben sind in Teilung begriffen. Blutzellen sind keine mehr zu sehen: sie scheinen demnach schon zerfallen zu sein. Dagegen ist die neue Partie von braunen Pigmentkörnchen durchsetzt. In dem lockern Gewebe hat sich hier und da schon derberes Bindegewebe entwickelt mit fixen Zellen. Ausserdem sieht man deutlich neu gebildete Capillargefässe und andere Gebilde, welche die ersten Anlagen solcher zu sein scheinen. Die weiten und zahlreichen Gefässe ziehen von der Tiefe aus gegen die Peripherie hin und reichen fast dicht an die Oberfläche heran.

Die dunkle Gewebsmasse, von der oben die Rede war, ist auch bei starker Vergrösserung der Untersuchung nur schwer zugänglich.

Aus den derben Bindegewebsmassen, welche ich darin sah, schliesse ich, dass es in der That neugebildete tunica propria ist, welche von den Seiten aus in den Schnitt hineingewuchert ist. Mitosen sind in diesen Stellen nicht zu sehen; sie scheinen schon abgelaufen zu sein. Ueber das neue Gewebe hinweg zieht eine dünne Schicht, die unverkennbar aus Cylinderepithelzellen besteht. In dem neugebildeten Gewebe sind keine Gebilde epithelialer Natur zu bemerken; ebenso sind die umliegenden Eier ganz unverändert geblieben, sodass also auch dieser Versuch betr. der funktionellen Wucherung kein Ergebnis lieferte. Es hat sich nur eine bindegewebige Narbe gebildet.

VI. Versuch.

Achttägige Regeneration.

Versuchstier: ein Hund. Die Präparate wurden in Chromsäure gehärtet und in Vesuvin gefärbt. Untersuchung in Canadabalsam.

Makroskopisch ist die Defektstelle nicht mehr zu bestimmen.

Oc. I. Obj. 3.

Ein Defekt ist im Ovarium nicht wahrzunehmen. Jedoch erkennt man die keilförmige Excisionsstelle daran, dass an einer Stelle des Eierstocks der Zusammenhang der sonst in fast regelmässiger Anordnung unter der Oberfläche liegenden Eier unterbrochen ist. Der Defekt ist mit einer Gewebsmasse, welche von vielen braunen Pünktchen durchsetzt ist, vollständig ausgefüllt. Das Gewebe ist fast gleich gebaut dem Ovarialstroma. In der Tiefe desselben liegt ein grosses Gefäss. Die Oberfläche desselben ist durch eine breite Brücke mit der Tube verwachsen. Die das Ovarium überziehende Epithelschicht scheint, soweit sich dies bei schwacher Vergrösserung erkennen lässt, von beiden Seiten bis an diese Brücke herangewachsen zu sein. Die Umgebung des Defekts zeigt keine merkliche Veränderung.

Oc. I. Obj. 7.

Bei starker Vergrössernng sieht man ein zartes Gewebe, bestehend aus spindelförmigen und rundlichen Zellen, zwischen denen feine Bindegewebsbündel liegen. Die Zellen besitzen meist nur einen Kern. Auch erkennt man deutlich, dass die Pigmentkörnchen in den Zellen gruppiert liegen. Es besteht noch eine geringe lymphzellige Infiltration. Die umgebenden Follikel sind in keiner Weise verändert. Die Verbindungsbrücke, die von dem neuen Gewebe zur Tube führt, besteht ebenfalls aus reinem zum Teil noch in Bildung begriffenen Bindegewebe. Von einer epithelialen Wucherung ist weder auf der Oberfläche des Ovariums noch in dem Ovarialgewebe selbst etwas zu sehen. Es ist also auch das Ergebnis dieses Versuches nur eine bindegewebige Narbe.

VII. Versuch.

Zehntägige Regeneration.

Versuchstier: ein graues jüngeres Kaninchen; Chromsäure-Härtung; Vesuvin-Färbung; Untersuchung in Nelkenöl.

Ohne Vergrösserung sieht man, den Schnitt gegen das Licht gehalten, über die Oberfläche desselben einen kleinen Wulst hervorragen. In dem Ovarium sind viele rundliche Lücken, wo, wie sich bei schwacher Vergrösserung herausstellte, die Eier aus den Follikeln ausgefallen waren.

Oc. I. Obj. 3.

Das Ovarium zeigt einen kräftigen Bau. Starke Bindegewebsbündel und Gefässe durchziehen das Stroma, zwischen denen reife Follikel in grosser Anzahl vorhanden sind. Ueber der nicht minder stark entwickelten Albuginea zieht die Epithelschicht hin, welche regelmässig geordnete Zellen besitzt und nur über der Defektstelle nicht deutlich erkennbar ist. Die halbmondförmige Excision, die an diesem Schnitt gemacht worden war, ist mit einer Gewebsmasse angefüllt, die nach oben scharf aber unregelmässig abgrenzt und zum Teil beträchtlich über die normale Ovarienoberfläche hinausragt. Die oberste Schicht des neuen Gewebes ist dunkel gefärbt, an einzelnen Stellen ganz undurchsichtig. Nach dem Grunde hin geht die dunkle Farbe in einen hellern Ton über. Man kann die Grenzen des Defekts nicht mehr feststellen. Deshalb kann man auch nicht erkennen, ob die beiden Eier, die in der Tiefe des Defekts wahrnehmbar sind, in dem neuen oder alten Gewebe liegen. Strangartige Gebilde ziehn durch das neue Gewebe bis unter die Oberfläche.

Oc. I. Obj. 7 und Immersion $^1/_{12}$.

Bei dieser Vergrösserung ist deutlich zu sehn, dass das Epithel nicht über die Narbe wächst. Wohl sind in der Nähe des alten Epithels einzelne cylindrische Zellen

zu erkennen, und so wäre der Möglichkeit noch Raum gegeben, dass dasselbe bei der Präparation des Schnittes abgerissen ist. Die strangartigen Gebilde, von denen oben die Rede war, sind starke Bindegewebsfasern und Gefässe, die hier schon in ihrer Neubildung weit vorangeschritten sind.

Die Capillargefässe sind zahlreich vorhanden und sehr weit. Sie reichen aber nicht bis an die Oberfläche. Hier sieht man nur Granulationen, welche aus Zellen allein bestehn. Der Defekt ist von einem, dem Stroma ovarii fast gleichen Gewebe ausgefüllt. Man sieht deutlich ein- und mehrkernige protoplasmatische Zellen, von denen einzelne sich schon zu fixen Bindegewebskörperchen umgewandelt haben.

Mitosen sind keine zu entdecken. In der Tiefe des Granulationsgewebes sieht man zwei noch unentwickelte Follikel liegen. Es ist aber nicht zu constatieren, ob dieselben in Neubildung begriffen sind, oder ob es restierende Eier sind.

So hat auch dieser Versuch betr. der Regeneration der epithelialen Gebilde keinen Erfolg zugegeben.

VIII. Versuch.
Zehntägige Regeneration.

Das Versuchsobjekt war ein älteres Kaninchen. Härtung und Färbung wie im vorigen Versuch. Untersuchung in Canadabalsam.

Gegen das Licht gehalten erkennt man an dem Schnitt mit blossem Auge eine Einsenkung. Die zahlreichen Lücken deuten auf ausgefallene Eier hin.

Oc. I. Obj. 3.

Der Defekt, der hier gemacht wurde, war sehr minimal. Trotzdem hat sich derselbe nur teilweise mit neuem Gewebe wieder ausgefüllt. An der Oberfläche desselben zeigt sich eine beträchtliche Einsenkung gegenüber der normalen Ovarienoberfläche. Während das neue Ge-

webe inmitten des Defektes einen sehr zarten Bau und helle Farbe zeigt, ziehen an den Seitenrändern zwei ziemlich derbe Bindegewebsbündel entlang, die den Keil gegen das alte Gewebe gewissermaassen abgrenzen. In dem neuen Gewebe bemerken wir wieder zahlreiche braune Pünktchen. In der nächsten Umgebung des Defektes sehn wir auffallenderweise keine Eier. Was das sonstige Aussehn dieses Eierstockes betrifft, so wäre noch zu bemerken, dass zahlreiche grosse Follikel vorhanden sind, von denen einer dicht unter dem Cylinderepithel liegt.

Oc. I. Obj. 7.

Bei starker Vergrösserung sehn wir ein junges, noch in Entwicklung begriffenes Bindegewebe vor uns. Die Bindegewebsbündel zu beiden Seiten des Defekts scheinen dem alten Gewebe anzugehören, da nämlich inmitten des neuen Gewebes nur zarte Fäserchen zu sehn sind.

Direkt über der Defektstelle befindet sich kein Epithel. Jedoch bemerken wir nach dem normalen Gewebe hin längliche platte Zellen, die nach und nach höher werden und in das Cylinderepithel des Ovariums übergehn. Dieser Umstand, den wir hier nicht zum ersten Mal finden, zeigt, dass das Deckenepithel des Ovariums sich regeneriert. Von sonstiger epithelialer Wucherung war nichts zu bemerken.

IX. Versuch.

Neunzehntägige Regeneration.

Versuchstier: ein Kaninchen. Das Tier blieb ganz gesund bis zum 19. Tage, wo es getötet wurde. Chromsäure-Härtung. Vesuvin-Färbung. Untersuchung in Canadabalsam.

Makroskopisch ist von einem Defekt nichts wahrzunehmen. Die Oberfläche des Ovariums ist an einigen Stellen zerrissen (wahrscheinlich bei der Anfertigung der Präparate) und mit in der Nähe liegenden Organen verwachsen.

Oc. I. Obj. 3.

Bei schwacher Vergrösserung sieht man ein Ovarium von zartem Bau mit vielen kleinen meist noch unentwickelten Graaf'schen Follikeln, die besonders zahlreich unter der Oberfläche liegen. An einer Stelle ist die Kette der Eier unterbrochen, eine dem Ovarialstroma ähnliche Gewebsmasse ragt keilförmig in das Ovarium hinein. Ausser den vielen braunen Pünktchen, welche das Gewebe durchsetzen, ist an demselben bei schwacher Vergrösserung nichts besonderes zu bemerken. Ebenso ist an der Umgebung des neuen Gewebes nichts Merkliches zu sehn. Die Oberfläche des Ovariums ist an vielen Stellen zackig, die Epitheldecke zum Teil nicht mehr vorhanden und das darunterliegende Ovarialstroma hier und da durch schmale und breite Brücken mit der Tube verwachsen.

Oc. I. Obj. 7.

Bei starker Vergrösserung tritt uns der Typus eines normalen Bindegewebes entgegen. Die Pigmentkörnchen, von denen oben die Rede war, liegen in den Zellen gruppiert. Es ist keine lymphzellige Infiltration mehr vorhanden, wie das in den bisherigen Versuchen der Fall war. Die Grenzen zwischen dem alten und neuen Gewebe sind deutlich erkennbar und heben sich namentlich durch den verschiedenen Farbenton ab. Von den Seiten her wachsen über die Narbe, von dem zartern Gewebe derselben deutlich unterscheidbar, derbere, untereinander vielfach verflochtene Bindegewebsbündel. Verfolgt man diese bis zu ihren Anfängen, so sieht man sie ohne scharfe Grenze in die Albuginea des Ovariums übergehn. Es scheint also nichts anderes als eine starke Wucherung dieser Schicht zu sein. Die Eier der Umgebung des Defekts haben keine Veränderung erlitten; auch ist keine Wucherung epithelialer Gebilde zu constatieren.

An die Reihe dieser Versuche mögen sich noch 3 weitere Versuche anschliessen, die kein nennenswertes Ergebnis lieferten, da wegen umschriebener Peritonitis die Regeneration unvollkommen blieb.

X. Versuch.

Dreieinhalbtägige Regeneration.

Versuchstier: ein Kaninchen; keilförmiger Defekt von mässiger Tiefe; Härtung in Chromsäure; Saffranin-Färbung.

Mit unbewaffnetem Auge ist der Gewebsdefekt wahrzunehmen. Dieser Versuch missglückte insoweit, als das Tier erkrankte und schon nach $3^1/_2$ Tagen crepierte. Die Eiterung der Wunde verhinderte die Regeneration und zum Teil auch die Untersuchung der angefertigten Schnitte.

Bei schwacher Vergrösserung Oc. I. Obj. 3 sieht man an Stelle des Defekts eine dicke Masse undurchsichtigen geronnenen Blutes. Die angrenzende Bindegewebsschicht ist dunkel gefärbt und einer näheren Untersuchung nicht zugänglich. Aus der Grösse und Entwickelung der Eier und dem zarten Bau des Stroma sowohl wie des Bindegewebes ist ersichtlich, dass das Versuchsobjekt noch ein sehr junges Tier gewesen sein muss, ein Umstand, der auch vielleicht an dem frühen Tode des Tieres Schuld trug.

Oc. I. Obj. 7 und Immersion $^1/_{12}$ liess in dem anstossenden Gewebe als auch an den Rändern des Defekts zahllose runde Zellen von der Grösse der weissen Blutkörperchen erkennen. Sie zeigen 3—4 kleine, dunkle Kerne, die bei Zusatz von Essigsäure besonders deutlich hervortreten. Dies waren unzweifelhaft Eiterkörperchen. Die Mitte des Defekts nahm ein dichtes Blut- und Fibringerinnsel ein.

XI. Versuch.

Fünftägige Regeneration.

Das Kaninchen, welches zu diesem Versuche benutzt wurde, erkrankte nach fünf Tagen und wurde deshalb totgeschlagen. Die Präparate wurden in Chromsäure gehärtet, in Vesuvin gefärbt und in Nelkenöl untersucht. Mit blossem Auge kann man, das Präparat gegen das Licht gehalten, unschwer die Excisionsstelle erkennen, die bei schwacher Vergrösserung

Oc. I, Obj. 3

halbmondförmig erscheint und mit einem mehr weniger durchsichtigen Material angefüllt ist, das an den hellern Stellen von scharf begrenzten, zahlreichen braunen Pünktchen durchsetzt ist. Solche finden sich ebenfalls in dem angrenzenden Gewebe. Letzteres ist nicht in den Defekt hineingewachsen, sondern setzt am Rande etwas höckrig ab. Der Eierstock zeigt im Gegensatz zu den vorigen Versuchen eine sehr zarte Struktur. In der Umgebung des Defekts sind die Follikel unregelmässig geformt. Ganz dicht am Rande des Ovariums, unweit der Excisionsstelle liegt ein vollständig entwickelter Follikel, der seiner Berstung nahe zu sein scheint. Die Oberfläche des Eierstocks ist glatt; corpora lutea sind nicht wahrnehmbar.

Oc. I, Obj. 7 und Immersion $^1/_{12}$.

Auch bei starker Vergrösserung ist die Defektstelle nur zum Teil durchsichtig. Hier erkennt man, wie in den früheren Präparaten Blutköperchen und Fibringerinnsel. Ferner sieht man am Rande der Blutmasse einzelne grosse Zellen, die dort hineingewandert und Abkömmlinge von fixen Zellen zu sein scheinen. Das am Rande des Defekts absetzende, zunächst liegende normale Gewebe ist lockerer als sonst und zeichnet sich durch eine starke Infiltration

mehrkerniger Zellen aus, die in diesem Präparat noch zahlreicher vorhanden zu sein scheinen als im vorigen. Es sind weder Mitosen zu entdecken noch überhaupt eine Wucherung des Bindegewebes, welcher Umstand sich durch die Eiterung der Wunde erklären lässt. Denn die eben erwähnten, massenhaft vorhandenen, mehrkernigen Zellen sind unzweifelhaft Eiterkörperchen.

XII. Versuch.

Sechstägige Regeneration.

Das Kaninchen crepierte nach 6 Tagen. Sofort wurde der Eierstock herausgenommen und in der bekannten Weise behandelt. Vesuvin-Färbung. Untersuchung in Nelkenöl.

Oc. I. Obj. 3.

Der bei der Operation intakt gebliebene Teil des Ovariums ist normal bis auf das an den Excisionsrand anstossende Gewebe. Die Eier dieses Präparates sind auffallend gut erhalten. Die Excisionsstelle ist keilförmig und führt schräg in die Substanz des Eierstocks hinein. Sie ist mit einer von vielen roten Pünktchen durchsetzten Gewebsmasse angefüllt, die zum Teil noch über die Ovarialoberfläche hinausgewuchert ist, aber hier so dunkel wird, dass sie einer nähern Untersuchung bei schwacher Vergrösserung nicht zugänglich ist. Bei einigen Schnitten ist die Oberfläche noch mit Blutgerinnsel bedeckt.

Oc. I. Obj. 7 und Immersion $^1/_{12}$.

In der bei schwacher Vergrösserung nicht näher zu definierenden Substanz, welche die Defektstelle ausfüllt, haben sich mehrkernige Leucocyten in massenhafter Anzahl angehäuft, was auf eine starke Eiterung der Wunde schliessen lässt. Ausserdem sind hier noch geringe Mengen von geronnenem Fibrin sowie vereinzelte rote Blutkörperchen zu erwähnen. Auch das anstossende Gewebe ist von einer

grossen Anzahl von Leucocyten infiltriert. Die Epithelschicht des Ovariums grenzt zu beiden Seiten an dem Schnittrande ab. Was das sonstige Aussehen der Schnitte betrifft, so unterscheiden sie sich in nichts von denen des vorhergehenden Versuches.

Resultat.

Fassen wir zum Schluss die Ergebnisse der gemachten Versuche zusammen, so ergiebt sich in bezug auf die Regeneration der Eierstöcke Folgendes:

I. Die Regeneration der Ovarien beginnt später als bei anderen drüsigen Organen. Während die Regeneration von verloren gegangenen Teilen der glandula thyreoidea schon nach 48 Stunden eingeleitet wird, die der Leber und Niere ebenfalls nach 2 Tagen, die der Meibom'schen Drüse und der Speicheldrüse schon nach 24 Stunden — denn nach dieser Zeit treten an den genannten Drüsen schon lebhafte Zellwucherungen ein, die reichlich deutliche Kernteilungsfiguren aufweisen — sahen wir bei den Ovarien erst nach dem 2. Tage die ersten Anfänge eines Granulationsgewebes. Von der Seite und aus der Tiefe des Defekts dringt ein netzförmig angeordnetes zelliges Gewebe hervor, dessen Wucherungsprocess man an einzelnen Kernteilungsfiguren erkennen kann. Jedoch beschränkt sich die Wucherung nur auf das bindegewebige Stroma. In den Graaf'schen Follikeln, selbst in den dem Excisionskeil am nächsten liegenden ist keine Veränderung zu sehen, abgesehen von der bei allen Präparaten jedes

Versuches wiederkehrenden mechanischen Alteration derselben. Ebenso ist das Epithel, welches den Eierstock überzieht, in der Nähe des Defektes sowohl als auf der übrigen Oberfläche unverändert geblieben.

Es bleibt nun aber die Frage offen, ob der späte Eintritt der bindegewebigen Regeneration in der eigentümlichen Gewebsart des Ovariums seine Erklärung findet oder ob er die Folge des vielleicht nicht ganz aseptischen Wundverlaufs war. Wahrscheinlich ist das letztere der Fall. Denn das Bindegewebe des Eierstocks ist von derselben Struktur wie sonstiges Bindegewebe und es müsste mithin schon nach wenigen Stunden der Verletzung Proliferation desselben eintreten.

II. Folgen wir nun dem Verlauf des Regenerationsprocesses in den geschilderten Versuchen, so ergiebt sich fortschreitend Folgendes:

Am 2. Tage sahen wir noch keine Anzeichen einer Regeneration. Erst am 4. Tage begannen Proliferationserscheinungen in dem an den Defekt anstossenden Bindegewebe. Hier fanden sich Mitosen und die neugebildeten Zellen drangen in die aus geronnenem Blut bestehende Ausfüllungsmasse des Defektes, teils in Zusammenhang mit dem alten Gewebe, teils so vor, dass einzelne runde Zellen den andern voraus in das Coagulum einwanderten. In einer solchen runden Zelle fand sich eine Mitose. Die Wucherung des jungen Granulationsgewebes nahm in den folgenden Tagen zu und so wurde das anfänglich vorhandene Blutgerinnsel bis zum 10. Tage allmählich ganz durchwachsen.

In den tiefern Schichten hat das neugebildete Gewebe in dieser Zeit schon den Charakter des bindegewebigen Stromas des angrenzenden Ovarialgewebes angenommen. Nach noch längerer Zeit, 19 Tagen, ist der ganze Defekt durch ein faseriges Bindegewebe ausgefüllt. Die Fibrillen desselben ziehen von der Oberfläche in die Tiefe, also un-

gefähr parallel den frühern Wundrändern. Die Regeneration bleibt aber insofern hinter dem Defekt zurück, als sie nicht das Niveau des angrenzenden Ovarialrandes erreicht. Es bleibt eine flache Einsenkung der Oberfläche an der Operationsstelle zurück. Nur in einem Falle wucherte das neue Gewebe über die normale Grenze hinaus.

In dem neugebildeten Bindegewebe finden sich weite Gefässe und ausserdem als Reste des Blutergusses Pigmentkörnchen, die in den Zellen des Bindegewebes eingeschlossen sind.

III. Die Regeneration betrifft nur das bindegewebige Ovarialstroma. Eine Neubildung funktioneller Elemente konnte in keinem Präparate constatiert werden. Die an den Defekt anstossenden mehr oder weniger ausgebildeten Follikel zeigten keine Regenerationserscheinungen; sie blieben völlig unverändert oder wurden durch den Zug des sich retrahierenden neuen Bindegewebes in ihrer Form verzerrt. Kernteilungsfiguren, die ganz vereinzelt in der Zona granulosa grosser Follikel in der Umgebung des Defektes in Beobachtung kamen, konnten nicht mit der Regeneration in Zusammenhang gebracht werden, da sie auch im normalen Ovarium vorkommen und in meinen Versuchen nicht reichlicher als dort gefunden wurden.

IV. Auf der Oberfläche des Ovariums findet eine Wucherung des Ueberzugsepithels statt, welches das den Defekt ausfüllende Gewebe überkleidet. Wir sahen schon am 5. Tage die Epithellage continuierlich über die operierte Stelle hinweg ziehen, doch waren hier noch Zeichen der frischen Wucherung, so eine platte Form der Zellen, vorhanden. Die Regeneration dieses Epithels wird aber vielfach dadurch unmöglich gemacht, dass Gewebe aus der Umgebung des Ovariums, die Tuben oder das Peritoneum mit der Oberfläche verwachsen.

Das Ergebnis der Untersuchung lautet demnach dahin, dass in meinen Versuchen die Regeneration funktioneller Bestandteile, abgesehen von einer Wiederherstellung des Oberflächenepithels in den Ovarien nicht stattfand, dass vielmehr die Defekte derselben lediglich durch Bindegewebe geschlossen wurden.

Vita.

Geboren wurde ich, Johannes Schmitz, katholischer Confession, als Sohn des Kaufmanns Dominicus Schmitz und der Catharina geb. Hilgers, zu Köln a. Rh. am 4. Februar 1863. Den Elementarunterricht erhielt ich an der Pfarrschule zu St. Columba und beim Herrn Vicar Houallet zu Schlebusch. Nachdem ich dann bis Obersecunda die Realschule zu Köln besucht hatte, setzte ich meine Studien auf dem Gymnasium fort und erhielt Herbst 1884 auf dem landesfürstlichen Gymnasium zu Corbach das Zeugnis der Reife. Darauf bezog ich die Universität München, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Nach bestandenem Tentamen physicum siedelte ich Sommer-Semester 1887 nach Bonn über und genügte meiner Militärpflicht vom 1. Oktober 1887 bis 1. April 1888 beim 2. Rh. Inf.-Reg. No. 28. Das Examen rigorosum bestand ich am 1. März 1889.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in München: v. Bayer, Bollinger, Jolly †, Kupffer, Messerer, v. Nussbaum, Radlkofer, v. Rüdinger, v. Voit;

in Bonn: Binz, Doutrelepont, Finkler, Koester, Kocks, Pflüger, Ribbert, Rühle †, Saemisch, Schultze, Trendelenburg, Ungar, v. La Valette St. George, Veit, Witzel.

Allen diesen hochverehrten Lehrern spreche ich hiermit meinen besten Dank aus. Besonders aber ist es mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Ribbert für seine mir bei Anfertigung dieser Arbeit durch Rat und That bewiesene, gütigst geleistete Hülfe bestens zu danken.

Thesen.

1) Substanzverluste des Ovariums werden nur durch Narbengewebe ersetzt.

2) Hasenscharten-Operationen sollen nicht unmittelbar nach der Geburt vorgenommen werden.

3) Beim Gebrauch des Soxhlet'schen Milch-Kochapparates sind genau graduierte Flaschen anzuwenden.

Opponenten:

Hans Liniger, cand. med.
Erwin Franck, cand. med.
Alfred Susewind, cand. med.



15748