

Das menschliche Ovarialepithel unter dem Einfluss sogenannter Ovulationshemmer

Autor(en): **Klauser, Rolf Marcus**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Mitteilungen der Naturforschenden Gesellschaft in Bern**

Band (Jahr): **26 (1969)**

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-319556>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Das menschliche Ovarialepithel unter dem Einfluß sogenannter Ovulationshemmer ²

Mit 15 Abbildungen und 1 Figur

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Material und Methodik	5
Befunde	6
Diskussion	16
Zusammenfassung	17
Résumé	18
Summary	18
Literaturverzeichnis	19

Einleitung

Neuere, sowohl histologisch-morphologische als auch klinische Untersuchungen über die Wirkungsart peroral verabreichter hormonaler Anticonceptiva haben zur Feststellung geführt, daß wir ihren Wirkungsmechanismus noch gar nicht kennen (LUNENFELD 1964; OVERBEEK 1964), wengleich entsprechende Präparate eine weltweite Verbreitung gefunden haben.

Während die einen Autoren (BORGLIN 1964; BUCHHOLZ et al. 1962; VAN GANSEWINKEL und FERIN 1958; KAISER 1962, 1964; KINCL und DORFMAN 1965 a; KNUTSSON et al. 1965; KOPERA et al. 1964; LAUWERYNS und FERIN 1964; LORAINÉ et al. 1963; MATSUMOTO et al. 1960; PINCUS 1956, 1959, 1964; ROCK 1961; ROCK et al. 1957; RYAN et al. 1964; SHEARMAN 1963; STARUP 1967) die temporäre Sterilität dadurch erreicht glauben, daß mit dem Eingriff in den hormonalen Haushalt des Organismus der Follikelsprung (Ovulation) unterdrückt werde, so gehen die Auffassungen der andern (ERB und LUDWIG 1965 a und b; GOLDZIEHER et al. 1963; KINCL und DORFMAN 1965 b) eher dahin, daß die Ei-

¹ Anatomisches Institut, Bühlstraße 26, 3012 Bern, Schweiz.

² Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Strauss.

zelle nach dem Follikelsprung in ihrer Entwicklung gehemmt bzw. eine Nidation infolge inadäquaten Endometriums verhindert werde, oder im Tuben- oder Cervixbereich eine entsprechende Alteration eintrete.

Berücksichtigt man diese Ansichten, so darf es nicht erstaunen, in den Eierstöcken von über längere Zeit mit Hormonpräparaten behandelten Frauen frische Corpora lutea oder kurz vor der Ovulation stehende Reiffollikel zu finden (LUDWIG 1965 b). Nach MEARS (1965) kam es denn auch in einigen wenigen Fällen von Enovid-Behandlungen zu Schwangerschaften, womit Ovulationen unter der Einwirkung scheinbar hemmender Agentien doch stattgefunden haben dürften.

LUDWIG (1965 a) geht sogar so weit, an Hand einiger Überlegungen und Vergleiche zu Tierversuchen (BURKL et al. 1954; CROES-BUTH et al. 1959; DE WIT 1953) zu fordern, daß bei der Behandlung mit antikonzeptionellen Hormonen neue Eizellen entstehen könnten; er ist dabei der Auffassung, die Progestagen-Östrogen-Kombinationspräparate schafften in bezug auf die Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse einen Zustand, der mit der Leistung der juvenilen Hypophyse vergleichbar sei. Da in den empfängnisverhütenden Medikamenten Östrogene vorhanden sind, welche bei Säugern die Zahl der Primordialfollikel ansteigen lassen, erwartet der Autor, daß das Deckepithel wie beim juvenilen Ovarium neue Oogonien zu bilden imstande sei.

Bei den dieser Untersuchung zugrunde liegenden Eierstöcken wurde nun eine eingehende Prüfung des Ovarialepithels und unmittelbar anliegenden Stromas, der Tunica albuginea oder des Peristromas (DE WINIWATER 1942), vorgenommen, vor allem in Hinblick auf eventuelle Eineubildungen und andere vom Durchschnitt abweichende Bilder.

Da die Diskussion über den Zusammenhang zwischen Epithel (Ovarial- resp. Coelomepithel) und Eineubildung auch heute noch im Gang ist, erscheint eine kurze Zusammenfassung der auf diesem Gebiet weit auseinanderklaffenden Meinungen statthaft. Wir selbst wollen dabei auf die Frage des Entstehungs- und Ausbildungsvorganges der Urkeimzellen nicht eintreten und uns auf keine der Theorien festlegen. Wir erheben auch nicht den Anspruch, mit der folgenden Zusammenfassung alle Ansichten wiederzugeben:

1. Im Sinne der Keimbahntheorie gilt heute, daß die Urkeimzellen im Laufe der Embryogenese vor allem ins mesenchymale Bindegewebe der in Bildung begriffenen Gonade (GILLMAN 1948; OEHLER 1951; WITSCHI 1948), zum Teil aber auch ins Coelomepithel einwandern (OEHLER), und daß ihre Vermehrung sowohl im Mesenchym als auch im Epithel erfolge, woran die Epithelzellen selbst unbeteteiligt wären. Nach Abschluß der Vermehrungsperiode wandern auch die restlichen Oogonien im Epithel ins Stroma zurück.

2. Daneben bestehen noch immer die Theorien der älteren Autoren wie PFLÜGER (1863) und WALDEYER (1870) sowie EVANS und SWEZY (1931) vom somatischen Ursprung der Keimzellen. Diese Forscher stellen sich die Oogonien als vom Oberflächenepithel des Ovariums abstammend vor.

Ebenfalls noch nicht abgeschlossen ist die Diskussion über den Zeitpunkt des Endes der Oogenese. Für die höheren Säugetiere wird heutedieEineubildung während der Fortpflanzungsperiode abgelehnt (STRAUSS 1964). Für die Frau nimmt man an, daß die Oogenese — worunter nach 1. die Rückwanderung von Oogonien ins Stroma, nach 2. die Abtrennung von Zellen aus dem Epithel zu verstehen ist — einige Monate oder wenige Jahre nach der Geburt aufhöre (POTTER 1963). Dieser allgemeinen Meinung stehen aber auch andere Auffassungen gegenüber. Während VON EBNER (1902) die Frage des zeitlichen Abschlusses der Oogenese nicht nur betont offen läßt, sondern eher zur Annahme einer fort-dauernden postpartalen Eineubildung neigt, sind EVANS und SWEZY davon überzeugt, daß die Bildung von Oogonien aus dem Epithel bis ins geschlechtsreife Alter hinein stattfindet und das Deckepithel die alleinige Quelle der während der Reproduktionsperiode zur Reife gelangenden, befruchtungsfähigen Eier darstelle.

Material und Methodik

Das Untersuchungsgut verdanken wir dem kantonalen Frauenspital Bern. Es stammt von zwei Patientinnen, denen es anlässlich einer Laparatomie entnommen wurde.

1. Pat. Li., 1938: Menarche mit 14 Jahren. Außer den üblichen Kinderkrankheiten 1954 Pyelitis. Normale Geburten 1962 und 1963. Seit März 1964 stand die Patientin unter dem Einfluß des hormonalen Anticonceptivums Etalontin 2,5 mg (Parke-Davis). Die letzte Abbruchblutung erfolgte am 10. Juli 1965. Die letzte Tablette wurde am 28. Juli 1965 eingenommen. Die Operation (wegen schmerzhafter Retroversioflexio uteri) erfolgte am 29. Juli 1965. Dabei wurde beiden Ovarien je ein Keilexcisat entnommen. Die linke Gonade war makroskopisch leicht cystisch erweitert. Die Allgemeinuntersuchung der Patientin hatte indessen keinen abnormen Befund ergeben.

Das Keilexcisat des rechten Eierstocks wurde in Bouinscher Lösung fixiert, jenes des linken in Zenkerscher Flüssigkeit.

2. Pat. Be., 1924: Menarche mit 13 Jahren. Außer den üblichen Kinderkrankheiten 1946 Appendektomie, 1964 Abtragung eines Cervicalpolypen. Normale Geburt 1954. Bis Mitte 1964 sehr unregelmäßige Intermenstrua von 3 bis 6 Monaten. Seit diesem Zeitpunkt stand die Patientin unter dem Einfluß des hormonalen Anticonceptivums Enovid 2,5 mg (Searle). Die letzte Abbruchblutung erfolgte am 18. Juni 1965. Die letzte Tablette wurde am 10. Juli 1965 eingenommen. Weil die Patientin des ständigen Einnehmens von Tabletten überdrüssig war, erfolgte am 15. Juli 1965 die operative Sterilisation. Die Allgemeinuntersuchung der Patientin hatte keinen abnormen Befund ergeben.

Das Keilexcisat des rechten Ovariums wurde in Zenkerscher Lösung, jenes des linken in Bouinscher Flüssigkeit fixiert.

Die Einbettung in Paraffin und Verarbeitung zu Schnittserien (Schnittdicke: 8 μ) aller Keilexcisate erfolgte in der üblichen Weise. Die einzelnen Reihen wurden mit Azan, Hämatoxylin-Eosin (H.-E.) und Eisen-Hämatoxylin (E.-H.) gefärbt.

Der ganze Vorgang der Präparatherstellung (Entnahme des Gewebes, Fixation, Einbettung, Schneiden, Färben) schafft der Gelegenheiten genug, bei denen das zarte Deckepithel der Gonade abgehoben oder beschädigt werden kann. Die Untersuchungen stützen sich daher größtenteils nur auf intakte Stellen.

Andere Unklarheiten dagegen lassen sich nicht leicht erhellen; es sei darum kurz auf sie hingewiesen. Wir wissen wohl, wie lange das Untersuchungsgut unter dem Einfluß der uns bekannten Medikamente stand, aber nicht, wie das mikroskopische Bild vor Behandlungsbeginn war. Wenn wir weiter bedenken, welch feines Zusammenspiel der Hormonhaushalt des Organismus darstellt, so dürfen wir die allfälligen Befunde nicht ohne weiteres verallgemeinern. Wer wollte dafür garantieren, daß jedes ovarielle Gewebe überhaupt und dazu noch innerhalb derselben Zeitspanne genau gleich auf ein bestimmtes Agens anspricht (DIDDLE et al. 1966; RYAN et al.; STARUP)? Auch kleinste Unterschiede in der chemischen Struktur dieser Medikamente dürften bereits wieder andere Auswirkungen und Reaktionen mit sich bringen (KINCL und DORFMAN 1963).

Befunde

Allgemeine Betrachtung der Keilexcisate: Wie an jedem gesunden Ovarium in der Zeit der Geschlechtsreife ist auch hier das Epithel deutlich zu erkennen und im Stroma zwischen einer Zona parenchymatosa und einer Zona vasculosa zu unterscheiden (BUCHER 1962).

Das *Epithel*, dem später die besondere Aufmerksamkeit gilt, macht zwei Vorgänge durch, wie sie auch in medikamentös unbeeinflussten Eierstöcken – wenn gleich nicht so gehäuft und ausgeprägt – zu finden sind. Es handelt sich einerseits um vom Stroma ausgehende Zotten (siehe unten), welche stets von mehr oder weniger kubischem Epithel bedeckt sind, und andererseits um Einsenkungen ins Gewebe, die ebenfalls mit einem kubischen Epithel ausgelegt sind (Abb. 1–4).

Die Furchen, welche nicht selten die ganze Tunica albuginea durchbrechen, wurden verfolgt, und in keinem Fall konnten veränderte Epithelzellen oder Ansätze zu abnormen Vorgängen gefunden werden. Soweit feststellbar war die Basalmembran immer vorhanden, und die oft unklaren Zellanhäufungen am Grunde dieser Furchen dürften durch die Schnittebene (Schrägschnitt) bedingt sein. Dagegen weist das Oberflächenepithel an mehreren Stellen eine oft unklare bis wirre Zweischichtigkeit auf; sie kann von einer vermehrten Vaskularisation im unterliegenden Bindegewebe begleitet sein.

Die *Tunica albuginea* (= Peristroma) grenzt sich durch ihren engmaschigen, dichten Bau von der übrigen Zona parenchymatosa ab. Sie variiert in ihrer Stärke sehr und umfaßt auf den Schnitten teilweise bis zu zehn Zellagen. Die

Wirbelbildungen, verursacht durch den Verlauf der kollagenen Faserzüge, treten augenscheinlich hervor und lassen die Fasern hie und da senkrecht zur Basalmembran an das Epithel und dessen Einsenkungen herantreten, ohne daß indessen ein Zusammenhang mit allfälligen Besonderheiten im Epithel festzustellen wäre.

Dieser zell- und faserreichen Bindegewebsschicht kommt in den untersuchten Eierstöcken eine ausgeprägte proliferative Eigenschaft zu, die sich in einer übermäßigen Zottenbildung äußert (Abb. 1, 3, 4).

Die Zotten, welche im Vergleich zu normalen Ovarien auffallend häufig und vielgestaltig auftreten, sind stets von mehrheitlich abgeflachtem, kubischem Epithel bedeckt und erscheinen bald als relativ mächtige, kompakte Gebilde (Abb. 3), bald stark zerklüftet (Abb. 4).

Die *nächst tieferen Schichten* der Zona parenchymatosa umfassen zwischen dicht gelagerten spindelförmigen Zellen stellenweise sehr viele Primordialfollikel, die fast ausschließlich in Atresie begriffen sind. Ob diese Anhäufung von Primordialfollikeln in Analogie zu Untersuchungen von CROES-BUTH et al. und DE WIT im Sinne LUDWIGS verstanden werden muß und nur lokal besteht oder die ganze Gonade betrifft, konnte nicht geklärt werden, zumal nur Ausschnitte aus Ovarien zur Verfügung standen.

Daneben treten alle möglichen Stadien der Eireifung bis zum atretischen Tertiärfollikel auf, der von einer Theca folliculi interna und externa umgeben ist. Im Follikelepithel können stets viele Mitosen beobachtet werden. Obwohl kein Corpus luteum gefunden wurde, waren doch Corpora albicantia vorhanden.

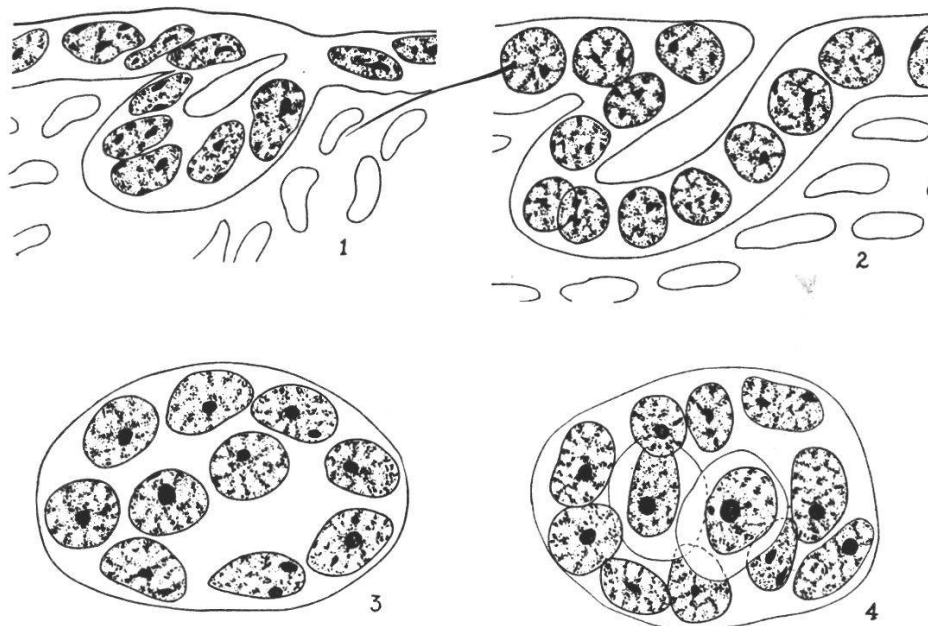
Die *Zona vasculosa* unterscheidet sich insofern vom Bau eines durchschnittlichen Eierstocks einer geschlechtsreifen Frau, als ziemlich oft verödete und im Sinne der postpartalen Sklerose (PANKOW 1906) bindegewebig verschlossene Gefäße auftreten.

Das Stroma der Gonade beider mit hormonalen Anticonceptiva behandelte Frauen bietet somit ein recht zwiespältiges Bild: es sind einerseits auffallend viele, allerdings atretische Primordialfollikel, sowie andere, höhere Stadien der Eireifung, Epitheleinsenkungen und proliferative Zottenbildungen vorhanden, die auf eine gesteigerte Aktivität und Dynamik hindeuten, während andererseits die überraschend kräftige Tunica albuginea, das Fehlen von Gelbkörpern und die Gefäß-Sklerosen im Mark den Eindruck postklimakterischer Ovarien erheben.

Nach diesen mehr allgemeinen Bemerkungen sollen nun die Detailergebnisse besprochen werden.

1. Befund: Sehr auffällig waren im rechten Eierstock von Frau Li. sich abkapselnde und ins Peristroma vordringende Epithelzellen, ein Vorgang, wie er beim Menschen ebenfalls von EVANS und SWEZY beschrieben worden ist (Figur 1).

Die Bewegung beginnt damit, daß sich an einer Stelle, wo die Oberfläche des Ovariums einen sanft-welligen Verlauf zeigt, am seitlichen Aufstieg einer Mulde die Basalmembran des Deckepithels leicht gegen das angrenzende Bindegewebe der Tunica albuginea vorwölbt und somit gleichzeitig von demselben sphärisch



Figur 1: 1 und 2: Invaginationen vom Keimepithel; 3: Gruppe abgekapselter Epithelzellen, aus denen sich in 4 zwei Eizellen entwickeln. (Nach EVANS und SWEZY, Fig. K).

Legenden zu nebenstehender Tafel:

Abb. 1 Ansatz zu Zotten- und Furchenbildung. Deutliche Basalmembran (Pat. Li., re. Ovarium, H.E., 166 x).

Abb. 2 Tiefe, die Tunica albuginea durchbrechende Epitheleinsenkung. Keine direkte Beziehung zu den Primordialfollikeln (Pat. Li., re. Ovarium, E.-H., 166 x).

Abb. 3 Mächtige Ovarialzotten im Querschnitt (Pat. Be., lk. Ovarium, H.-E., 50 x).

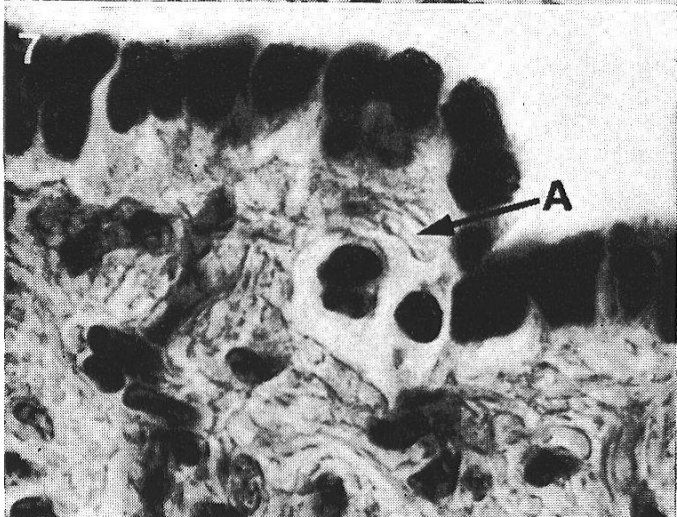
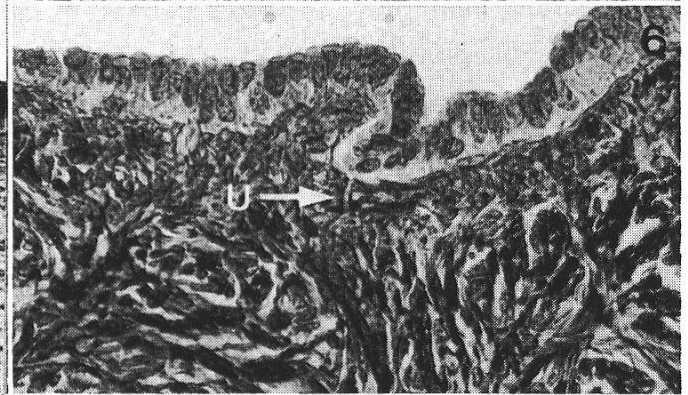
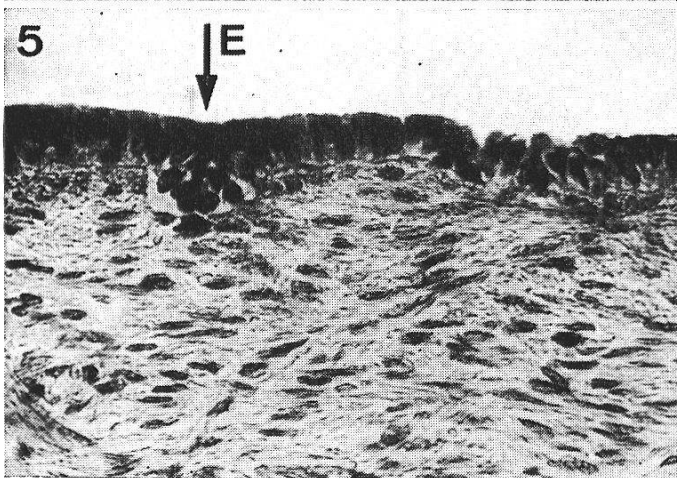
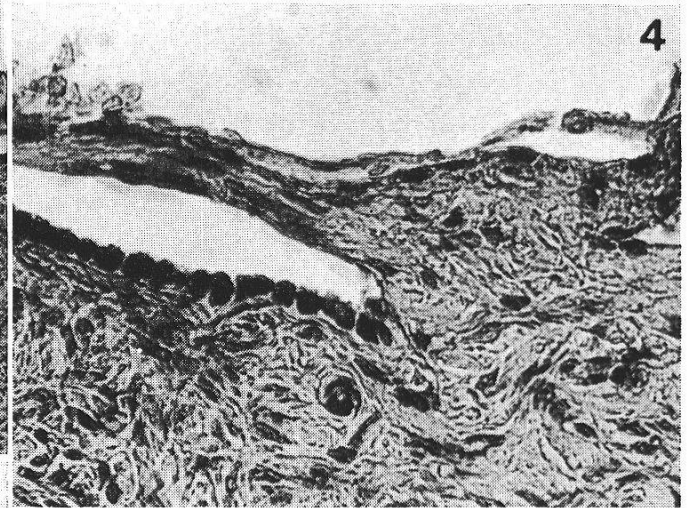
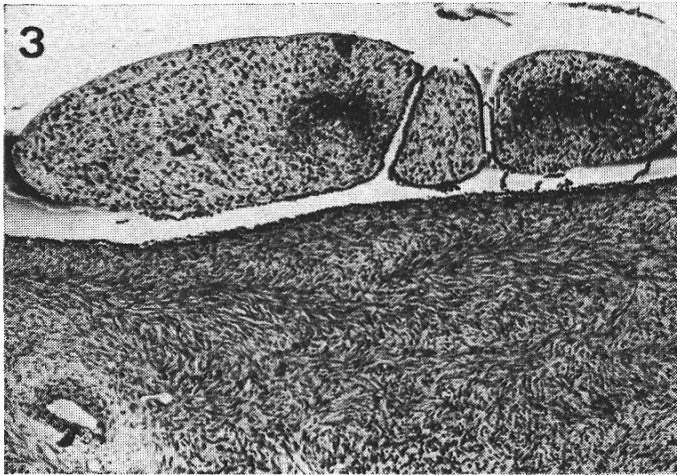
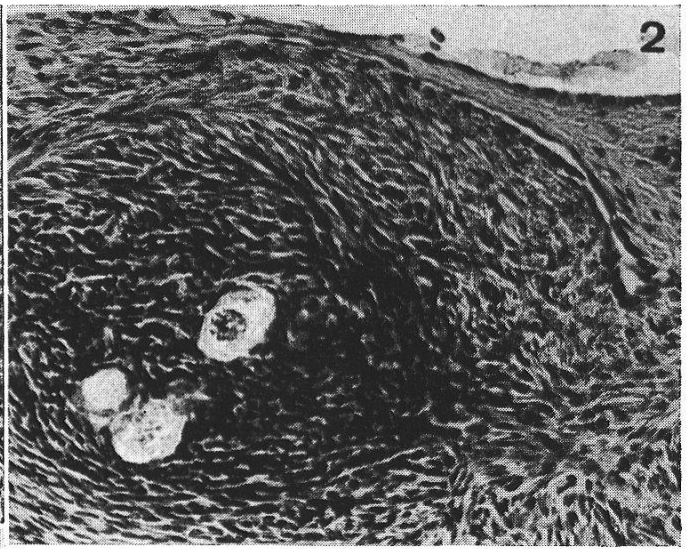
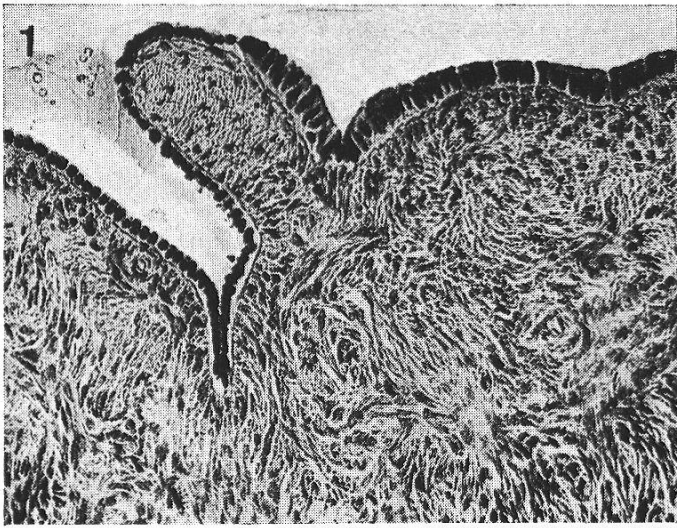
Abb. 4 Zerklüftete Ovarialzotte im Längsschnitt (Pat. Li., re. Ovarium, H.-E., 330 x).

Abb. 5 Ansatz zu Epithelausstülpung ins Stroma. — E: Einsenkung des Epithels (Pat. Be., lk. Ovarium, E.-H., 330 x).

Abb. 6 Basalmembran und Epithel wölben sich ins Peristroma vor. — U: Unterbrechung der Basalmembran (Pat. Li., re. Ovarium, Azan, 330 x).

Abb. 7 Die Epithelausstülpung wird von Bindegewebe umfaßt und so einer Abschnürung entgegengeführt. — A: bindegewebige Umfassung (Pat. Li., re. Ovarium, H.-E., 830 x).

Abb. 8 Im Bindegewebe liegende, hier abgekapselte und aus dem Deckepithel stammende Zellen (Pat. Li., re. Ovarium, H.-E., 830 x).



umfaßt wird (Abb. 6). Inwieweit dieser Vorgang eher auf eine Aktivität des an die Basalmembran grenzenden Bindegewebes als auf eine Tätigkeit des Epithels selbst zurückzuführen ist, kann natürlich dem sich bietenden statischen Bilde nicht entnommen werden. Immerhin ist es so, daß der zungenförmige, die Epithelausbuchtung umfassende Fortsatz der Tunica albuginea (A in Abb. 7) keine besonders wirre oder sonstwie auf eine gesteigerte Aktivität des Peristromas hindeutende Struktur zeigt, sondern ein typisch bindegewebiges Bild bietet, das von kollagenen Faserzügen beherrscht wird. Diese stehen in keiner auffälligen Beziehung zu Wirbelbildungen in der Umgebung.

Was Abb. 7 und Abb. 8 nicht wiederzugeben vermögen, ist die Tatsache, daß in tieferen Ebenen als der photographisch festgehaltenen, zum Beispiel unter der Spitze der bindegewebigen Umfassung (A in Abb. 7), Epithelzellkerne entdeckt werden können. Sie deuten darauf hin, daß es besser wäre, statt von einer nur sackförmigen, zweidimensionalen Ausbuchtung des Epithels von einer Schraubebewegung eines Epithelteiles zu sprechen.

Der ganze Vorgang kann über mehrere Schnitte mit einer Gesamtdicke von 30–50 μ verfolgt werden. Die Abkapselung ist dann vollendet, wenn die Epithelausstülpung abgeschnürt ist (Abb. 8).

Während bei den ausgewanderten Zellen die Kernmembranen deutlich hervortreten, färbt sich (bei H.-E.-Färbung) das übrige Kernareal leicht blasser als im Epithel, so daß jeweils ein kleiner Nucleolus und das regelmäßig wabig bis körnig verteilte Chromatinmaterial erkennbar sind. Der Zelleib der abgekapselten Zellen färbt sich schlecht, d. h. stellenweise deutlich oder dann wieder gar nicht, und umschließt den Nucleus mehr oder weniger kugelförmig. Dabei sind die Zellgrenzen ineinander verzahnt. Die beiden letzten Tatsachen sind wohl dem lokalen Spannungszustand des Gewebes zuzuschreiben, der in der Kapsel anders als im Epithelverband sein dürfte.

Übrigens scheint es gerechtfertigt, von einer «Kapsel» zu sprechen, weil sich die ausgewanderten Zellen einerseits deutlich vom übrigen Gewebe abheben, und weil die Begrenzung der Kapsel andererseits durch eine verdickte Membran gebildet wird, der kollagene Fasern dicht aufgelagert sind. Sie geht in den Anfangsstadien der beschriebenen Entwicklung der Abkapselung in die an dieser Stelle ebenfalls auffallend dicke Basalmembran des Deckepithels über. Daher haben wir uns weiter oben auch erlaubt, von Einbuchtung resp. Ausstülpung der Basalmembran und somit des Epithels zu sprechen. Im Bereiche der Kapselbildung weist die Membran beim Übergang in die am Vorgang nicht mehr beteiligte Basalmembran eine deutliche Unterbrechung auf (U in Abb. 6).

Fassen wir diesen ersten Befund zusammen, so stellen wir fest, daß aus dem Ovarialepithel Zellen ausgewandert sind, die sich gegenüber dem umliegenden Bindegewebe schließlich abgekapselt darstellen. Der Zusammenhang dieser Zellen mit dem Epithel steht eindeutig fest, und zwar 1. weil der Vorgang der Abkapselung verfolgt werden kann, 2. weil die Grenzmembran der Kapsel während der Bildung derselben mit der Basalmembran des Epithels in Verbindung steht, und

3. weil in bezug auf Struktur und Färbbarkeit doch enge Ähnlichkeiten zwischen den ausgewanderten Zellen und deren Kerne und jenen des Oberflächenepithels bestehen.

Wenn wir uns noch einmal auf das Schema von EVANS und SWEZY (Figur 1) berufen, so fällt auf, daß die beiden Autoren mit der Abkapselung den Vorgang nicht für beendet betrachten, sondern die ganze Kapsel durch das Peristroma hindurchgewandert und einige der eingeschlossenen Zellen sich zu Oogonien entwickelt sehen wollen (4 in Fig. 1).

Diese weitere Entwicklung können wir nicht bestätigen, da nur eine Stelle von vollendeter Abkapselung vorgelegen hat und dieses Geschehen über eine einfache Abkapselung unmittelbar am Epithel nicht hinausgegangen ist. Im Gegenteil möchten wir eher der Meinung OEHLERS und UFFENORDES (1934) sein; diese geht dahin, in dem festgehaltenen Befund etwas von der Norm Abweichendes zu sehen, ohne es aber gleich als pathologisch abzutun.

Bevor wir dieser höchst interessanten Stelle weitere Untersuchungen widmen, tun wir einen Vergleich zu Pat. Be. (lk. Ovarium). Hier müssen wir uns mit der Andeutung eines gleichen oder ähnlichen Prozesses begnügen: an drei nahe nebeneinander liegenden Stellen, von denen eine im Bilde wiedergegeben ist, hat sich die Basalmembran des Ovarialepithels eingesenkt und das Epithel selbst verdickt (E in Abb. 5). Darin darf ein Anfangsstadium zu einem analogen Vorgang wie bei Frau Li. gesehen werden, wobei die Schnittrichtung vergleichsweise senkrecht dazu verläuft. Weitere Aussagen können jedoch nicht gemacht werden, da sich dieser Befund nur auf einen Schnitt erstreckt und zudem das Epithel ziemlich dunkel gefärbt (E.-H.) ist. Wie auf der Abbildung erkenntlich, weist auch hier das Peristroma keine Besonderheiten auf.

Wird die Untersuchung des Vorganges bei Frau Li. fortgesetzt, so findet sich in unmittelbar den andern anschließenden Schnitten eine weitere dynamische Entwicklung. Dabei handelt es sich um einen im Vergleich zur Abkapselung von Epithelzellen ins Bindegewebe in gewissem Sinne entgegengesetzten Prozeß, der die Vermutung bestärkt, daß diese Vorgänge ein anormales und unkontrolliertes Geschehen darstellen.

2. *Befund*: Er besteht in einer Vorwölbung der Tunica albuginea gegen die Oberfläche ähnlich der Zottenbildung, nur daß hier das Bindegewebe das Deckepithel nicht einfach vor sich herstößt, sondern in dieses hineinproliferiert und schließlich von demselben umschlossen wird (Abb. 9, 10). Auch diesen Vorgang muß man sich schraubenartig vorstellen.

Es entsteht somit im Epithelverband eine kleine Insel bindegewebigen Ursprungs mit allen dafür typischen Komponenten wie Fibrocyten und kollagenen Fasern. Die Verbindung zur Tunica albuginea steht eindeutig fest (B in Abb. 10) und kann an Hand der Schnittserie über etwa 40 μ gezeigt werden.

Die Basalmembran ist vorhanden, aber nicht durchwegs sichtbar. Sie muß alleine schon deswegen gefordert werden, weil in dem angeführten Vorgang eine Ausstülpung der Basalmembran und des Bindegewebes in den Epithelverband

hinein zu erkennen ist. Die bindegewebige Insel wird von Epithelzellen umlagert, und zwar nach außen hin von einer Reihe von Zellen, nach dem Stroma hin aber von zwei Zellreihen, deren Zellkerne leicht heller gefärbt und mehrheitlich abgeflacht erscheinen. Das Bindegewebe des angrenzenden Gebietes zeigt keine Besonderheiten, d. h. das Peristroma zeichnet sich weder durch verstärkte Wirbelbildungen noch durch eine erhöhte Durchsetzung mit Kapillaren aus.

Während bei Frau Be. keine ähnlichen Feststellungen zu machen waren, waren bei Pat. Li. (re. Ovarium) noch an einer andern Stelle Ansätze zu einem gleichen Vorgang zu verzeichnen.

Die weiteren Betrachtungen des Oberflächenepithels gehen auf einen Befund ein, der unseres Wissens bisher in der Literatur nicht verzeichnet ist.

3. *Befund*: Sehr häufig tritt im Epithelverband eine Zelle auf, deren direkte Beziehung zum Ovarialepithel feststeht, die sich aber von den übrigen Epithelzellen deutlich unterscheidet.

Diese auffallende Zelle erweckt, wann immer sie vorkommt, einen wässerigen, turgeszenten Eindruck. Bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung erscheinen der Kern blau-violett und das Cytoplasma uniform gräulich-bläulich getönt. Bei Azan- und Eisen-Hämatoxylin-Färbung machen weder der Kern noch das Cytoplasma die Färbung mit, so daß der Verdacht aufkommt, daß in allen drei Fällen gar keine Färbung erreicht worden ist.

An einer direkten Beziehung dieser chromophoben Zelle zum Epithel kann indessen nicht gezweifelt werden; denn 1. liegt sie über der Basalmembran und

Legenden zu nebenstehender Tafel:

Abb. 9 Beginn einer Stromaproliferation in den Epithelverband (Pat. Li., re. Ovarium, Azan, 330 x).

Abb. 10 Bindegewebsinsel im Oberflächenepithel. — B: bindegewebige Brücke zum Stroma (Pat. Li., re. Ovarium, H.-E., 830 x).

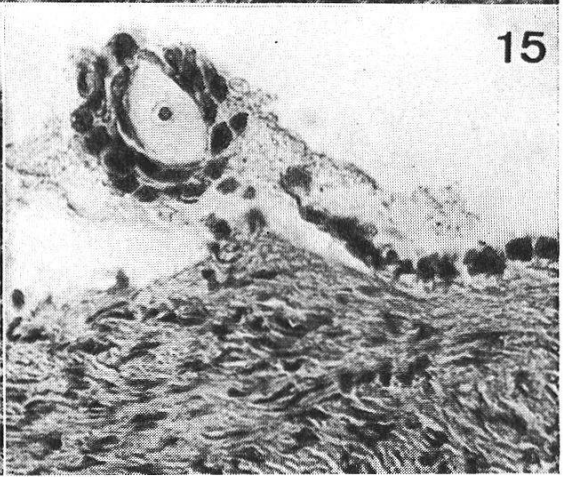
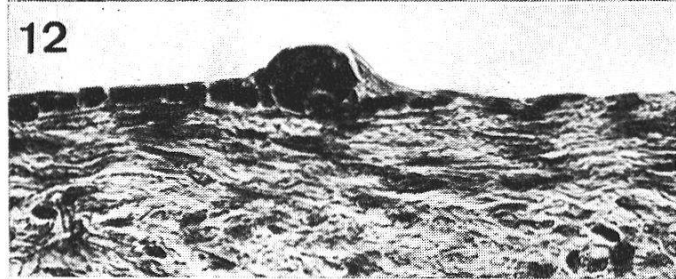
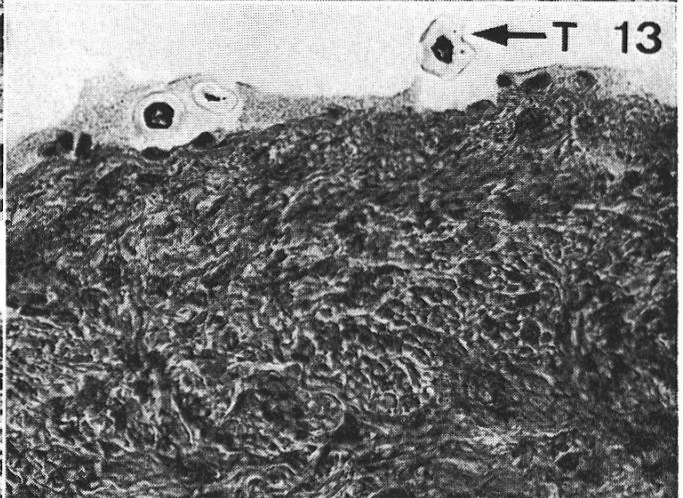
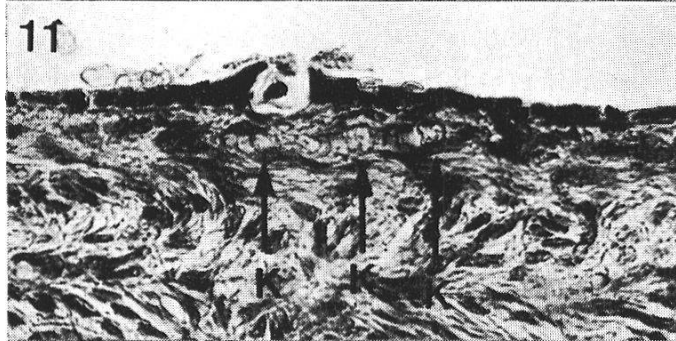
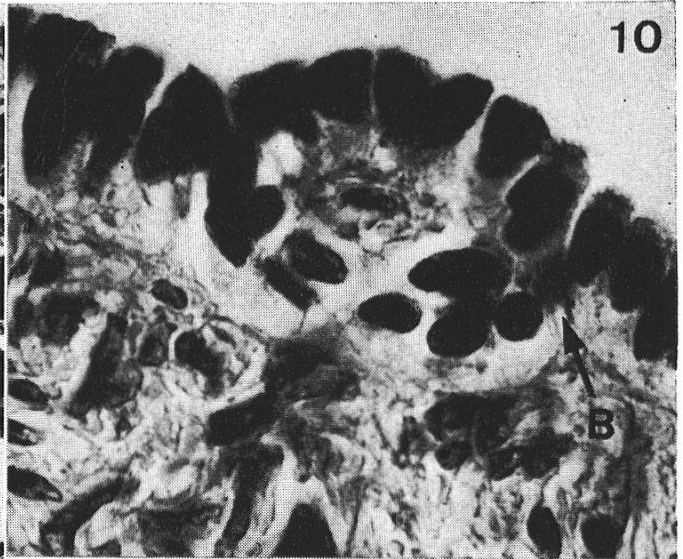
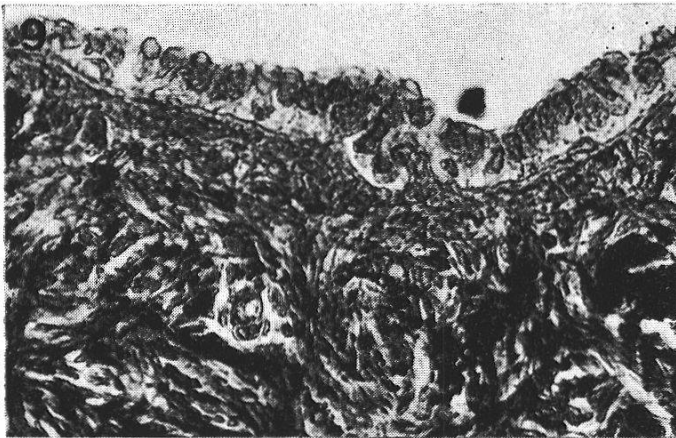
Abb. 11 Chromophobe Zelle im Epithelverband. Im angrenzenden Peristroma starke Vaskularisation. — K: Kapillare (Pat. Li., re. Ovarium, H.-E., 330 x).

Abb. 12 Von Epithelzellen sphärisch umgebene chromophobe Zelle (Pat. Li., re. Ovarium, H.-E., 330 x).

Abb. 13 Drei chromophobe Zellen an der Ovarialoberfläche. — T: Ansatz zu Zellteilung (Pat. Be., re. Ovarium, H.-E., 330 x).

Abb. 14 Mehrere chromophobe Zellen im Deckepithel. Im unterliegenden Stroma große Gefäße (Pat. Li., lk. Ovarium, E.-H., 166 x).

Abb. 15 Große atypische, von andern Epithelzellen follikelartig umgebene Epithelzelle (Pat. Be., lk. Ovarium, H.-E., 330 x).



bleibt auch dann im Epithelverband eingeschlossen, wenn sich derselbe bei der Präparatherstellung von der Unterlage losgelöst hat, 2. kann an Stellen, wo eine solche Zelle den Epithelverband doch verlassen hat (Artefakt), fast immer die frühere Lage dank einer vorhandenen adäquaten Lücke im Epithel eruiert werden, und 3. ist die Beziehung zum Deckepithel an Stellen, wo dieses intakt und gar mehrschichtig ist, direkt und eindeutig zu erkennen. Im Falle eines einschichtig-kubischen Oberflächenepithels erscheint auf einem Medianschnitt durch den Zellkern die Zelle zwischen zwei Epithelzellen und von deren Zelleib gegen außen umfaßt (Abb. 11); im Falle eines Tangentialschnittes hat man den Eindruck, daß die Zelle kreis- und zum Teil kugelförmig von Epithelzellen umgeben sei (Abb. 12). Die Lage dieser Zelle innerhalb des flächenförmigen Verbandes des Ovarialepithels ist somit deutlich erkennbar.

Liegt, wie es an Stellen gehäuften Vorkommens dieses Zelltyps nicht selten gesehen wird, ein wirres, mehrschichtiges Epithel vor, so wird die Zelle jeweilen von den normalen Epithelzellen follikelartig, sphärisch umgeben. Dabei kann die Zelle durch andere Epithelzellen von der Basalmembran des Oberflächenepithels getrennt sein oder ihr direkt aufliegen (Abb. 14). Soweit die entsprechenden Stellen abgeklärt werden konnten, lag immer eine ununterbrochene Basalmembran vor.

Nach dieser Beschreibung der Lagebeziehung soll eine Charakterisierung der Zelle selbst gegeben werden. Der Zelleib weist keine besonderen und allzu klaren Strukturen auf (Abb. 13). Meistens ist er oval bis rund, wobei im Mittel der Höhendurchmesser etwa 12–14 μ und der Breitendurchmesser etwa 10 μ betragen. Auf Grund des typischen Merkmals (wässeriges Aussehen) dieser chromophoben Zelle darf die Vermutung geäußert werden, daß die Zellform in großer Abhängigkeit vom extra- und intrazellulären Flüssigkeitsdruck steht.

Der Zellkern, meist rund, oval oder seltener abgeflacht, hat einen durchschnittlichen Durchmesser von 5–6 μ . Er ändert sein Aussehen je nach Einstellung; er ist daher bald dunkel und undeutlich, bald wässerig hell und durchsichtig, und läßt oft nebst einer Vakuole eine deutliche, verschieden dicke Kernmembran erkennen. In einigen günstigen Fällen kann eine verschiedenartige Granulierung festgestellt werden (siehe unten). Von einem Sektor der Kernmembran aus ziehen regelmäßig lichtbrechende, stäbchenförmige Strukturen durchs Protoplasma zur Zellgrenze. Jenes erscheint sonst unstrukturiert und aufgebläht und läßt nur selten weitere Einzelheiten hervortreten (siehe unten).

Nimmt man an, daß während der Entstehung und Ausbildung dieser Zellen dieselben an Größe immer mehr zunehmen, so zeichnet sich das früheste gefundene Stadium bereits durch alle Merkmale aus, wie sie oben wiedergegeben wurden (vergleiche auch 4. Befund). Dabei ist der Zelleib anfänglich mit einem Durchmesser von 7–10 μ noch deutlich kleiner als in den spätern Entwicklungsstadien, was für den Zellkern mit höchstens 1 μ Unterschied nicht zutrifft. Er ist feinwabig strukturiert und zeigt zarte Granula. Zum Teil schon in diesem Stadium, sonst aber später, treten im Kern wässerige, lichtdurchlässige Stellen auf. Der Zelleib

nimmt an Volumen zu und erreicht oft einen Durchmesser von 15 μ . Bei Zellen dieser Phase gibt es nicht selten Anzeichen von Zellteilung, wofür augenscheinlich die Zellgröße Veranlassung sein könnte. Der Zelleib erfährt dabei eine Einschnürung, und im Cytoplasma werden die Zentriolen sichtbar. Sie sind von einem Schrumpfungshof des Cytoplasmas (Artefakt) umgeben (Abb. 13). Mit diesem Zustand hat der Kern seine maximale Größe von 6–7 μ erreicht; er ist dabei grobkörnig und unregelmäßig strukturiert. Eine echte Mitose fand sich nie; somit ist die Möglichkeit der Amitose nicht ausgeschlossen. Ferner ist bemerkenswert, daß Lagebeziehungen von Zellen vorkommen, welche die Vermutung nahelegen, es könnte sich um Tochterzellen handeln (Abb. 14).

Die in den Ovarien beider Patientinnen gefundenen, gleichartigen Zellen treten, wie schon erwähnt (S. 14), vereinzelt oder gehäuft auf. Im letzten Fall ist das Epithel an solchen Stellen stets wirr und mehrschichtig. Gleichzeitig ist im Peristroma die Vaskularisation verstärkt. Die erhöhte Blutversorgung kann zum Beispiel aus den großen nahe dem Epithel gelegenen venösen Abflüssen erkannt werden (Abb. 14). Vermehrte Kapillarisation der Tunica albuginea kann auch dort gefunden werden, wo eine chromophobe Zelle vereinzelt im Epithelverband vorkommt (Abb. 11).

Vergleichend mag noch das Bild einer weiteren atypischen Zelle im Oberflächenepithel interessieren (4. Befund). Diese nur in einem Fall entdeckte Zelle konnte im linken Ovarium von Frau Be. über 100 μ verfolgt werden (Abb. 15).

Leider ist an dieser Stelle das Deckepithel von der Unterlage abgetrennt. Seine Gestalt läßt die Stelle der Ablösung jedoch ohne weiteres identifizieren, und die Tatsache, daß die besondere Zelle nach wie vor fest mit dem Epithel verbunden ist, spricht unter anderem dafür, daß sie zum Epithelverband gehört.

Am auffallendsten ist der 30 μ betragende Durchmesser dieser Zelle, deren ovale Form vermutlich durch die lokalen Spannungsmomente gegeben ist. Die Zelle ist von Epithelzellen follikelartig umgeben. Ihre Zellgrenzen sind deutlich. Der Kern, rund, klein (\varnothing 3 μ) und dunkel gefärbt, liegt in einem Schrumpfungshof des Cytoplasmas (Artefakt). Letzteres erscheint im H.-E.-Präparat schwach rot getönt, feinwabig und uniform.

Die diese besondere Zelle umgebenden Epithelzellkerne sind zum Teil abgeflacht, unterscheiden sich sonst aber nicht von den übrigen Nuclei. An einer Stelle konnte in diesem follikelähnlichen Verband eine helle, leicht turgeszente Zelle entdeckt werden, deren Aussehen nach WATZKA (1957) auf eine Prophase hindeutet.

Das angrenzende Stroma zeigt außer leicht vermehrt auftretenden Kapillaren keine Besonderheiten.

Diskussion

Die einleitende Zusammenfassung der verschiedenen Meinungen über die Beziehung zwischen Ovarialepithel und Eineubildung zeigt, daß EVANS und SWEZY die Theorie aufgestellt haben, wonach die Keimzellen somatischen Ursprungs seien und ihre Bildung auch noch während der Geschlechtsreife vom Epithel ausgehe. Diese Publikation gab Anlaß zu weiteren Untersuchungen (OEHLER; UFFENORDE). Wie UFFENORDE und OEHLER mutet es auch uns merkwürdig an, daß EVANS und SWEZY ihr Schema (S. 8) der Eineubildung aus dem Epithel photographisch nicht belegt haben. Um so mehr überrascht es, den gleichen Abschnürungs-Mechanismus von Zellen des Ovarialepithels in den hier gezeigten Fällen wieder gefunden zu haben. Damit verwahren wir uns aber gegen die übereilte Meinung, auch die Ansichten der beiden Autoren über das Geschehen zu teilen und darin einen Vorgang der Eineubildung zu sehen.

Vielmehr fiel auf, daß GILLMAN Zellen, die sich während der Embryogenese vom zukünftigen Deckepithel abschnüren, in ähnlicher Weise charakterisierte, wie es hier geschah. GILLMAN bezeichnete sie als Praegranulosa-Zellen, d. h. als Vorläufer der Follikelepithelien.

Diese Übereinstimmung unterstützt unsere Vermutung über die Bedeutung der geschilderten Epithelzellabschnürung. Nach OEHLER darf es als erwiesen gelten, daß Urkeimzellen, zumindest zum Teil, zur Embryonalzeit ins Oberflächenepithel einwandern und sich dort bis zu einem Zeitpunkt um die Geburt entwickeln und vermehren.

Ferner ist erwiesen, daß aus dem Coelomepithel die Follikelepithelzellen durch Sprossung entstehen (GILLMAN; OEHLER; WALTHARD 1903). Aus unbekanntem Gründen (oder sind es hormonale?) geht die Aktivität dieser Zellen, die eine andere Potenz haben als die eigentlichen Epithelzellen, auch in bezug auf Teilungsfähigkeit zur Zeit der Geburt oder wenig später zurück; sie reduziert sich schließlich auf ein Dasein im Epithelverband, welches den wahren Epithelzellen gleichkommt.

Es besteht aber der Verdacht, daß sich durch den Eingriff in den Hormonhaushalt des Organismus (LUDWIG) die Bedingungen für ein Verweilen dieser einstmals aktiven Zellen im Epithelverband ändern. Auf Grund ihrer Differenz zu den echten Epithelzellen, nämlich auf der Basis der ihnen innewohnenden, spezifischen und mannigfaltigen Potenzen (GILLMAN), ergibt sich durch den hormonalen Reiz eine Anregung, welche die «atypischen» Zellen wieder an Aktivität gewinnen läßt.

Ob die neu angeregte Entwicklung analog jener zur Zeit der Embryogenese und Geburt oder anders, d. h. schädigend oder nicht schädigend, im Sinne der Eineubildung oder der Abstoßung von Praegranulosa-Zellen erfolgt, kann nicht eindeutig gesagt werden. Aus den angeführten Beschreibungen und Überlegungen erscheint es jedoch gerechtfertigt, in den abgekapselten Zellen Praegranulosa-Zellen oder ihnen an Aussehen und Entwicklungsart sehr ähnliche Elemente zu sehen.

Deutlich von den Epithelzellen unterscheiden sich aber die atypischen Zellen, wie sie im 3. und 4. Befund festgehalten wurden. Die Entstehung dieser Zellarten steht nicht fest, doch zeigen die Gegebenheiten, daß es sich um abgewandelte Epithelzellen handelt, wie sie unter normalen Bedingungen nicht auftreten. In welcher Richtung diese Entwicklung führt, d. h. ob wir eine in ihrer Aktivität gesteigerte, enthemmte, aber normale Epithelzelle, eine Zelle ursprünglich anderer Potenz oder eine mutierte, zu neuer Potenz und eventuell degenerativen Eigenschaften gelangte Zelle vor uns haben, kann nicht gesagt werden. Doch geben wir folgendes zu bedenken: die im 3. Befund aufgeführten Zellen treten in den Eierstöcken beider Frauen gleich häufig auf und sind eindeutig als von der Norm abweichend zu bezeichnen. Die Tatsache, daß solche Zellen nach eigenen Untersuchungen in normalen Ovarien nicht gefunden werden können und auch noch nicht beschrieben worden sind, und daß sie bei beiden Patientinnen auftreten, ist Hinweis genug, daß ein Zusammenhang mit der Störung des hormonalen Gleichgewichtes besteht.

Im Sinne einer Änderung oder impulsiv gestörten Orientierung darf auch die Proliferation von Bindegewebe in den Epithelverband hinein aufgefaßt werden.

Alle beschriebenen Veränderungen und Vorgänge (Abkapselung von Epithelzellen ins Stroma, häufiges Auftreten atypischer Epithelzellen, Stromaproliferationen in den Epithelverband, übermäßige Zottenbildungen, tiefe Epitheleinsenkungen und stellenweise wirre Mehrschichtigkeit des Ovarialepithels, die lokalen Anhäufungen von Primordialfollikeln und die auffallende Ausprägung der Tunica albuginea) deuten auf eine alterierte, meist angeregte und zum Teil unkontrollierte Aktivität sowie auf eine erhöhte Spontaneität zu einer eventuellen Neu- oder abgewandelten Weiterentwicklung der betroffenen Strukturen unter dem Einflusse sogenannter Ovulationshemmer hin.

Zusammenfassung

Es wurden vier Keilexcisate aus beiden Eierstöcken zweier über längere Zeit mit hormonalen Anticonceptiva behandelter Frauen (27- und 41jährig) lichtmikroskopisch untersucht. Die spezielle Aufmerksamkeit galt dem Oberflächenepithel.

Im Falle Li. konnte der Vorgang der Abkapselung von Ovarialepithelzellen analog der Beschreibung von EVANS und SWEZY eindeutig bestätigt werden. Die abgesonderten Zellen sind jedoch nicht als Oogonien identifiziert worden.

Alles deutet dagegen darauf hin, daß es sich bei diesen Elementen um sogenannte Praegranulosa-Zellen handelt; infolge des veränderten hormonalen Gleichgewichtes haben sie ihre ehemals für sie charakteristische Aktivität und Entwicklungstendenz teilweise zurückgewonnen. Möglicherweise könnte sich in ihnen auch eine neue Potenz in Richtung auf eine bisher noch unbekannte Differenzierung entwickelt haben.

Weiter wurden innerhalb des Epithelverbandes sehr häufig vakuoläre, chromophobe Zellen beobachtet. Nur einmal fand sich eine große, atypische Epithelzelle, welche von andern Epithelzellen follikelartig umfaßt wurde.

Das Peristroma zeichnet sich durch einen auffallend proliferativen Charakter aus, der zu häufiger und ausgeprägter Zottenbildung und in einem Falle zu einer bindegewebigen Ausstülpung in den Epithelverband führte.

Die hier geschilderten, vom gewohnten Erscheinungsbild erheblich abweichenden Befunde am Ovarialepithel lassen erkennen, daß die weibliche Gonade durch die Verabreichung hormonaler Empfängnisverhütungsmittel morphologische Veränderungen erfährt, deren Ausmaß, Entwicklungsrichtung und Tragweite wir noch nicht abzuschätzen vermögen.

Résumé

Lors de l'examen microscopique des excisions ovariennes de deux femmes propres à la reproduction, âgées de 27 et de 41 ans, exposées à un traitement d'anticonception hormonale, on a pu démontrer que l'épithélium de surface et le tissu conjonctif ont été saisis d'une activité augmentée: nous avons observé la formation d'une capsule contenant des cellules et sa séparation de l'épithélium et avons discuté la théorie publiée à ce sujet par EVANS et SWEZY.

Ces cellules provenaient de l'épithélium et semblaient être non pas des ovogonies mais des cellules nommées prégranulosa.

Puis on a pu constater que le stroma est capable de proliférer dans l'épithélium superficiel et d'y former une vraie île d'origine de tissu conjonctif.

L'épithélium, assez souvent turbulent, présentait fréquemment des cellules atypiques et non colorées, dont le pouvoir nous échappe.

Toutes ces altérations des structures différentes des ovaires examinés nous font voir que celles-ci sont saisis non seulement presque toujours d'une activité accrue, mais amenées à une différenciation et un développement inconnus jusqu'à ce jour.

Summary

Two fertile women aged 27 and 41 underwent laparotomy after treatment with oral hormone contraceptives. The ovaries were examined by histological studies of large wedge excisions.

We were able to confirm the downgrowth and emigration of epithelial cells into the stroma as seen and described by EVANS and SWEZY already, but we could not identify the cut off cells as oogonia, but rather as pregranulosa cells.

In sections, very near to the above mentioned state, the stroma was proliferating into the surface epithelium and cut off, so that there was settled an islet of connective tissue in the epithelium.

The epithelium itself often was worried and consisting of multiple layers. It included frequently atypical unstainable cells the signification of those we could not become clear.

All enumerated findings in our report show that under the influence of oral hormone contraceptives several structures of the ovaries changed and were led to an almost increased activity, to a differentiation and to a sort of development yet unknown to us.

Literaturverzeichnis

- BORGLIN, N. E. (1964): Inhibitory effect of lynestrenol and lyndiol on human ovarian function. *Int. J. Fertil.*, 9: 17—23.
- BUCHER, O. (1962): *Histologie und mikr. Anatomie des Menschen*. Med. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart.
- BUCHHOLZ, R., NOCKE, L., und NOCKE, W. (1962): Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Aethinylnortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation. *Geburtsh. Frauenheilk.*, 22: 923—928.
- BURKL, W., KELLER, G., LINDER, H., und SPRINGER, K. (1954): Über die Neubildung von Follikeln im Rattenovar im Verlauf einer chronischen Hexöstrolobehandlung. *Z. mikr.-anat. Forsch.*, 61: 37—65.
- CROES-BUTH, S., PAESI, F. J. A., und JONGH, S. E. DE (1959): Stimulation of ovarian follicles in hypophysectomized rats by low dosages of oestradiol benzoate. *Acta endocr. (Copenh.)*, 32: 399—410.
- DIDDLE, A. W., WATTS, G. F., GARDNER, W. H., und WILLIAMSON, P. J. (1966): Oral contraceptive medication: a prolonged experience. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 75: 489—495.
- EBNER, V., VON (1902): In: A. KOELLIKER, *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*. Bd. 3. Verlag Wilh. Engelmann, Leipzig.
- ERB, H., und LUDWIG, K. S. (1965 a): Corpus-luteum-Bildung während Einnahme eines hormonalen Antikonzeptivums. *Gynaecologia* 159: 309—315.
- ERB, H., und LUDWIG, K. S. (1965 b): Strukturelle und funktionelle Veränderungen am menschl. Ovar unter Einwirkung hormonaler Antikonzeptiva. *Experientia* 21: 159—162.
- EVANS, H. M., und SWEZY, O. (1931): Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalia. *Mem. Univ. Calif.*, 9: 119—188.
- GANSEWINKEL, A., VAN, und FERIN, J. (1958): Les effets de la méthyloestrénonolone sur l'ovaire humain. *Bull. Soc. Roy. belge Gynéc. Obstét.*, 28: 442—446.
- GILLMAN, J. (1948): The development of the gonads in man, with a consideration of the role of fetal endocrines and the histogenesis of ovarian tumors. *Contr. to Embryol.*, 32: 81—131.
- GOLDZIEHER, J. W., MOSES, L. E., und ELLIS, L. T. (1963): Study of norethindrone in contraception. *J. Am. Med. Ass.*, 180: 359—361.
- KAISER, R. (1962): Hormonale Ovulationshemmung. *Dtsch. med. Wschr.*, 88: 2325—2330.
- KAISER, R. (1964): The inhibition of ovulation with oral progestative substances. *Int. J. Fertil.*, 9: 87—93.
- KINCL, F. A., und DORFMAN, R. I. (1963): Anti-ovulatory activity of steroids in the adult oestrous rabbit. *Acta endocr. (Copenh.)*, Suppl. 73: 1—30.
- KINCL, F. A., und DORFMAN, R. I. (1965 a): The biological activity of estrogen-free norethindrone. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 119: 340—344.
- KINCL, F. A., und DORFMAN, R. I. (1965 b): Antifertility activity of various steroids in the female rat. *J. Reprod. Fertil.*, 10: 105—113.
- KNUTSSON, F., RYBO, G., und ÅNBERG, Å. (1965): Anovulatory effect of lynestrenol in combination with mestranol. *Acta obstet. gynec. scand.*, 44: 325—338.
- KOPERA, H., DUKES, M. N. G., und IJZERMAN, G. L. (1964): Critical evaluation of clinical data on lyndiol. *Int. J. Fertil.*, 9: 69—74.
- LAUWERYS, J., und FERIN, J. (1964): Effects on the ovary of prolonged administration of lynestrenol: a histological study. *Int. J. Fertil.*, 9: 35—39.
- LORAIN, J. A., BELL, E. T., HARKNESS, R. A., MEARS, E., und JACKSON, M. C. N. (1963): Oral progestational agents (effects of long-term administration on hormone excretion in normally menstruating women). *Lancet (II)*: 902—905.

- LUDWIG, K. S. (1965 a): Zur Frage der Neubildung von Primordialfollikeln aus dem Keim-epithel während der Geschlechtsreife im menschl. Ovar. *Experientia* 21: 469—471.
- LUDWIG, K. S. (1965 b): Über die morphologischen Veränderungen am menschlichen Ovar unter Einwirkung eines hormonalen Antikonzeptivums. *Experientia* 21: 726—728.
- LUNENFELD, B. (1964): The ovarian response to exogenous human gonadotropins alone and during simultaneous administration of progestagens. *Int. J. Fertil.*, 9: 167—174.
- MATSUMOTO, S., ITO, T., und INOUE, S. (1960): Untersuchungen der ovulationshemmenden Wirkung von 19-Norsteroiden an laparotomierten Patientinnen. *Geburts. Frauenheilk.*, 20: 250—262.
- MEARS, E. (1965): Clinical application of oral contraceptives. In: C. R. AUSTIN und J. S. PERRY, A symposium on agents affecting fertility. J. and A. Churchill Ltd., London.
- OEHLER, I.-E. (1951): Beitrag zur Kenntnis des Ovarialepithels und seiner Beziehung zur Oogenese. *Acta Anat.* 12: 1—29.
- OVERBEEK, G. A. (1964): Difficulties in determining the site of action of ovulation inhibitors. *Int. J. Fertil.*, 9: 177—179.
- PANKOW, C. (1906): Graviditäts-, Menstruations- und Ovulationssklerose der Uterus- und Ovarialgefäße. *Arch. Gynäk.*, 80: 271—282.
- PFLÜGER, E. F. W. (1863): zit. WALDEYER (1870).
- PINCUS, G. (1956): Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals. *Acta endocr. (Copenh.)*, Suppl. 28: 18—36.
- PINCUS, G. (1959): Progestational agents and the control of fertility. *Vitamins and Hormones*, XVII: 307—324. Academic Press, New York and London.
- PINCUS, G. (1964): Symposium: agents affecting fertility. *Lancet* (I): 822—823.
- POTTER, E. L. (1963): The ovary in infancy and childhood. In: H. G. GRADY und D. E. SMITH, The Ovary. *Int. Academy of Path. Mono.*, No. 3. The Williams & Wilkins Company, Baltimore.
- ROCK, J. (1961): Inhibition of ovulation in the human. In: C. A. VILLEE, Control of Ovulation. Pergamon Press, New York.
- ROCK, J., GARCIA, C. R., und PINCUS, G. (1957): Synthetic progestins in the normal menstrual cycle. *Recent Progr. Hormone Res.*, 13: 323—339.
- RYAN, G. M., CRAIG, J., und REID, D. E. (1964): Histology of the uterus and ovaries after long-term cyclic norethynodrel therapy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 90: 715—721.
- SHEARMAN, R. P. (1963): Excretion of ovarian steroids in patients treated with an «ovulation inhibitor». *Lancet* (I): 197—200.
- STARUP, J. (1967): The effect of gestagen and oestrogen treatment on the development of ovarian follicles: laparotomy observations. *Acta obstet. gynec. scand.*, Suppl. 9: 15—23.
- STRAUSS, F. (1964): Weibliche Geschlechtsorgane. *Hdb. Zool.*, 8 (36. Lief.): 1—96. Walter de Gruyter & Co., Berlin.
- UFFENORDE, H. (1934): Zur Frage der Eineubildung im Eierstock der geschlechtsreifen Frau. *Zbl. Gynäk.*, 25: 1442—1449.
- WALDEYER, W. (1870): Eierstock und Ei. Verlag Wilhelm Engelmann, Leipzig.
- WALTHARD, M. (1903): Zur Aetiologie der Ovarialadenome. *Z. Geburtsh. Gynäk.*, 49: 233—329.
- WATZKA, M. (1957): Das Ovarium. In: W. v. MÖLLENDORFF und W. BARGMANN, *Hdb. mikr. Anat. Mensch.*, Erg. zu Bd. 7, 1. Springer-Verlag; Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- WINIWATER, H., DE (1942): Y a-t-il néoformation d'ovules dans l'ovarie des Mammifères adultes? *Arch. Biol.*, 53: 259—280.
- WIT, J. C., DE (1953): The effect of oestradiol monobenzoate on follicles of various sizes in the ovary of the hypophysectomized rat. *Acta endocr. (Copenh.)*, 12: 123—139.
- WITSCHI, E. (1948): Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sak to the primitive gonadal folds. *Contr. to Embryol.*, 32: 67—80.