

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Dorpat-Tartu, Estland.
Dir.: Prof. A. Lāpschütz¹⁾).

Die Histologie des experimentellen Ovariotestis.

Von
H. E. V. Voss.

Mit 34 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. Dezember 1925.)

Inhaltsübersicht.

- I. Einleitung (S. 424).
- II. Material und Methoden (S. 428).
 1. Fixierung und Färbung (S. 428).
 2. Übersichtstabelle und Erläuterung zu ihr (S. 430).
- III. Der allgemeine Zustand des Ovarialtransplantats.
 1. Einheilung und Vascularisierung (S. 433).
 2. Die zentrale Bindegewebswucherung (S. 435).
 3. Die Knochenbildung (S. 438).
- IV. Das Keimepithel (S. 438).
- V. Die Primärfollikel (S. 449).
- VI. Die Graafschen Follikel.
 1. Die Sekundärfollikel (S. 451).
 2. Die Tertiärfollikel (S. 457).
 3. Atretische Follikel und interstitielle Zellen (S. 463).
 4. Reifungsteilungen der Eizellen und Corpus luteum-Bildung (S. 468).
- VII. Das Hodengewebe (S. 471).
- VIII. Vergleichende Betrachtung der positiven und negativen Fälle (S. 472).
- IX. Zusammenfassung (S. 481).
- X. Literaturverzeichnis (S. 482).

I. Einleitung.

Die Histologie des Ovarialtransplantats ist seit *Knauer* (1896), *Grigorieff* (1897) und *Ribbert* (1898) vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Es kann nicht meine Aufgabe sein, hier eine ausführliche Darstellung der von früheren Forschern erzielten Ergebnisse zu bringen oder auch nur die Untersucher namentlich anzuführen, um so mehr als *Sand* (1919) und zuletzt *Athias* (1922) sehr vollständige Literaturübersichten gegeben haben.

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich ausschließlich, wie aus dem Titel hervorgeht, auf *heterosexuelle* Ovarialtransplantationen, die nach der *Sandschen* Methode in den Hoden gemacht wurden. Hetero-

¹⁾ Mit Unterstützung der „Ella Sachs Plotz Foundation for the Advancement of Scientific Investigation“.

sexuelle Ovarialtransplantate sind von verschiedenen Forschern untersucht worden (*Schultz* 1900, *Basso* 1905 u. a.), aber ihre große Bedeutung für das Studium der Probleme des Hermaphroditismus und der inneren Sekretion der Geschlechtsdrüsen im allgemeinen trat erst deutlich hervor, nachdem *Steinach* (1912, 1916, 1920) seine grundlegenden Untersuchungen über die experimentelle Feminisierung und Maskulierung veröffentlicht hatte. *Steinach* wurde unter anderem durch seine Beobachtungen über das Einheilen und Überleben des ovariellen Transplantats im männlichen Organismus zur Theorie des Antagonismus der Geschlechtsdrüsen geführt, einer Theorie, die zum Ausgangspunkt für mannigfache Untersuchungen auf diesem Gebiete wurde (*Moore* 1921, *Minoura* 1921 u. a.). Sehr gründliche Untersuchungen über den experimentellen Hermaphroditismus, die für die ganze weitere Entwicklung dieses Gebietes sehr bedeutungsvoll waren, verdanken wir *Sand* (1919, 1922). Im Laboratorium von *Lipschütz* ist dann eine große Reihe von Untersuchungen ausgeführt worden, die dem Antagonismus der Geschlechtsdrüsen als Zentralproblem gewidmet waren (vgl. hierzu *Lipschütz* 1924, 1925, ferner *Lipschütz*, *Krause*, *Voss*, *Perli*, *Tiitso* u. a. 1923, 1924, 1925). *Pettinari*s wichtige Untersuchungen (1923, 1924, 1925) waren zum großen Teil dem Verhalten des heterosexuellen Ovarialtransplantats gewidmet.

Für alle die genannten Forscher (mit Ausnahme von *Moore*, besonders aber von *Pettinari*) stand jedoch das histologische Verhalten des Transplantats an zweiter Stelle, und sie gehen daher auf diese Seite der Versuche nur so weit ein, als es für das Verständnis der physiologischen Ergebnisse notwendig war.

Wir sind zwecks Beurteilung des hormonalen Zustandes einer innersekretorischen Drüse bisher immer noch auf das histologische Bild als Kriterium angewiesen, so wenig das auch den Ansprüchen einer genaueren, vor allem einer quantitativen Analyse genügen mag. Eine gewisse Aufklärung über das hormonale Zustandsbild des Ovariums verspricht nun eine genaue vergleichende Untersuchung des histologischen Zustandes heterosexuell transplantierte Ovarien.

Steinach (1916) zog aus der histologischen Untersuchung seiner Ovarialtransplantate den Schluß, daß die „Ausbildung der Geschlechtsmerkmale ihre befriedigende Aufklärung in den Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung der Transplantate“ fände: „Nach der Verpflanzung bildet sich das Ovar einerseits durch Degeneration der reifenden Eier, andererseits infolge allgemeiner Obliteration der unreifen Follikel und Auflösung derselben im Stroma zur kompakten, stark wuchernden weiblichen Pubertätsdrüse um“. *Steinach* schrieb also dem „System der obliterierten Follikel“, die den interstitiellen Zellen gleichzustellen wären, als der „weiblichen Pubertätsdrüse“ die hormonale Wirkung zu, wobei die Pubertätsdrüsenzellen von der gewucherten Theca interna (und z. T. auch von der Granulosa) stammen.

Auch *Athias* (1922) und *Sand* (1918) haben auf die verstärkte Follikelatresie und vermehrte Bildung von Thecaluteingewebe im ovariellen Transplantat im

Männchen hingewiesen. Wohl erhielt *Sand* (1922) in seinen *Hermaphroditismus-versuchen* so widersprechende histologische Zustandsbilder von Ovarialtransplantaten, daß er zu der Auffassung gedrängt wurde, daß in diesen Fällen „eine Korrelation zwischen dem physiologischen Resultat und dem histologischen Zustande nicht bestehe“. Aber er stellt sich auf Grund seiner zahlreichen Beobachtungen an Ovarialtransplantaten in *kastrierten* Weibchen und *kastrierten* Männchen auf den Standpunkt, daß im Mittelpunkt der ganzen endokrinen Tätigkeit des Ovarialtransplantats der Follikel steht. Nach *Sand* ist die Hormonbildung, wie das *Bucura* (1913) früher angenommen hatte, allein in den Granulosazellen zu lokalisieren, wenn auch die Theca interna, die die interstitiellen Zellen liefert, ebenfalls an der endokrinen Funktion des Ovariums beteiligt sei. *Lipschütz* (1919) hat den ganzen Follikelapparat, Granulosazellen und Thecazellen, einschließlich der verödeten Follikel und der aus ihnen stammenden interstitiellen Zellen als hormonbildendes Gewebe in Betracht gezogen; er hat die Vermutung ausgesprochen, daß alle Stadien, die der Follikel in seiner Entwicklung zu einem reifen Graafschen Follikel und zu einem Corpus luteum durchläuft, mehr oder weniger hormonal wirksam sind.

Wie *Steinach*, *Sand*, *Athias* und *Lipschütz* sieht *Pettinari* (1924) das Charakteristische im histologischen Zustande des heterosexuell transplantierten Ovariums in einer lebhafteren Entwicklung der Follikel; die funktionelle Wirkung des Ovariums ist direkt abhängig von den in ihm sich abspielenden Veränderungen. Die Hormonbildung des Ovarialtransplantats verlegt *Pettinari*, wie *Bucura* und *Sand*, allein in das Follikelepithel.

Im Gegensatz zu den früheren Untersuchern und im Gegensatz zu der von *Lipschütz* früher vertretenen Auffassung, haben nun die vorliegenden Untersuchungen und die Versuche von *Lipschütz* und seinen Mitarbeitern (1924, 1925) mit intrarenaler Ovarialimplantation ergeben, daß nur ganz bestimmte Stadien der follikulären Entwicklung, und zwar die großen reifen oder fast reifen Graafschen Follikel, als hormonal wirksam ausgesprochen werden können¹⁾.

Wie man sieht, sind die Auffassungen über die Rolle der verschiedenen Eierstockbestandteile bei der Hervorbringung der hormonalen Wirkung geteilt. Klarheit kann hier nur durch die genaue Verfolgung des Schicksals *jedes einzelnen dieser Ovarialelemente* im Transplantat geschaffen werden; Keimepithel, Primärfollikel, unreife und reife Graafsche Follikel, interstitielles Gewebe, jedes dieser muß für sich betrachtet werden. Dieser Aufgabe werden die Abschnitte II bis VII der vorliegenden Untersuchung gewidmet sein. Erst wenn die Rolle der verschiedenen Eierstockbestandteile geklärt ist, kann im letzten Abschnitt der *Vergleich zwischen den hormonal positiven und den hormonal negativen Ovarialtransplantaten* durchgeführt werden.

Ich möchte nicht versäumen, Herrn Professor *A. Lipschütz* auch an dieser Stelle meinen warmen Dank auszusprechen für das dauernde leb-

¹⁾ Die histologischen Befunde an den Transplantaten sind in den Veröffentlichungen dieser Forscher nur kurz besprochen worden. Ich hoffe demnächst ausführlicher über das histologische Verhalten des intrarenalen Ovarialtransplantats berichten zu können. Vgl. auch *Lipschütz*, Mitt. XI. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **211**, 1926.

hafte Interesse, das er meinen Arbeiten entgegenbrachte, und für seine wertvollen Hinweise in vielen Fragen. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. W. Krause, aus dessen Versuchen¹⁾ das hier histologisch verarbeitete Material stammt, und Herrn S. Vešňakov, der in gewohnter Meisterschaft die Mikrophotographien anfertigte.

II. Material und Methoden.

1. Fixierung und Färbung.

Die Tiere wurden durch Narkose getötet und die Hoden lebenswarm entnommen. In den meisten Fällen wurden die Hoden vor der Fixierung mehrfach angeschnitten, um ein besseres und schnelleres Eindringen der Fixierungsflüssigkeit zu gewährleisten. Es muß ausdrücklich auf die Wichtigkeit dieses Verfahrens hingewiesen werden, da man an nicht angeschnittenen Hoden fast immer die Folgen der schlechten Durchlässigkeit der Albuginea beobachten kann. Als Fixierungsflüssigkeiten wurden benutzt: Das von Bouin angegebene Pikrinsäure-Formol-Eisessiggemisch und 10% Formol. Eingebettet wurde in Paraffin; nur einige in Formol fixierte Hoden wurden in Gelatine nach Gaskell eingeschlossen, um eine Fettfärbung zu ermöglichen. Fast von allen Ovariotestes wurden lückenlose Serienschritte zu 5–10 μ hergestellt. Eine Untersuchung an Serienschritten ist geboten, da das Ovarialimplantat, besonders wenn es schon in Rückbildung begriffen ist, sehr klein sein kann; es ist dann makroskopisch nicht zu erkennen und kann leicht übersehen werden. Bei den in Gelatine eingebetteten Objekten wurden die ca. 10 μ dicken Schnitte, jeder einzeln während des Schneidens mit der Lupe untersucht, um ein Übersehen des Ovarialimplantats unmöglich zu machen.

An Färbungen wurden verwandt: Hämatoxylin-Eosin, Weigertsches Eisen-hämatoxylin in Verbindung mit Weigerts Modifikation der van Giesonschen Färbung, Kupfercarmin nach Kull und Nachfärbung mit Pikroindigo nach Calleja, Heidenhainsches Eisenhämatoxylin mit oder ohne Nachfärbung mit Orange G., Lichtgrün usw. und Sudan III für Fettfärbung. Zum Studium der Verknöcherungen bzw. Verkalkungen (siehe Abschnitt III, 3) erwies sich die von Walter (1913) angegebene Protargol-Goldchloridmethode als sehr geeignet; sie wurde anfänglich von mir zwecks Nervenfärbung am Ovarialtransplantat angewandt, und dabei ergaben sich dann ihre Vorteile für die distinkte Darstellung verkalkten Gewebes.

2. Erläuterungen zur Übersichtstabelle.

Wie aus der Übersichtstabelle der Versuche ersichtlich, schwankte die Dauer des einzelnen Versuchs zwischen 18 und 259 Tagen, d. h. etwa $\frac{1}{2}$ und $8\frac{1}{2}$ Monaten. Obgleich eine gute Erhaltung des überpflanzten Eierstocks auch nach einem Zeitraum von 227 Tagen (Vers. IB 2) festgestellt werden konnte, muß doch hervorgehoben werden, daß fast alle Fälle, in denen das Ovar überhaupt nicht mehr gefunden wurde oder nur ein bindgewebiger Rest übrig war, zu den langdauernden Versuchen gehörten, d. h. über 200 Tage währten: von neun solchen Fällen waren sieben seit über 200 Tagen, die beiden übrigen seit 167 Tagen eingepflanzt. Anderseits findet man auch unter den langdauernden Versuchen solche, wo

¹⁾ Über die Versuche und deren Ergebnisse vgl. außer Nr. 10 u. 11 des Literaturverzeichnisses auch W. Krause, Biologia Generalis 2, 1926..

sämtliche Bestandteile des funktionierenden Ovariums vorzüglich erhalten waren, z. B. IB 6 = 176 Tage, ID 6 = 173 Tage. Wenn daher ein Einfluß der Dauer des Versuchs wohl vorzuliegen scheint, so war augenscheinlich das *Alter von Empfänger und Spenderin* des Ovariums nicht von wesentlicher Bedeutung für die Erhaltung des Implantats; jedenfalls findet man unter den am besten erhaltenen Ovarien solche, die von jungen Weibchen stammten (z. B. ID 6 = 200 g schwer), und andere aus erwachsenen Spenderinnen (z. B. IIA 1 und IIA 2).

Das Gewicht der Männchen schwankte verhältnismäßig wenig, zwischen 110 und 320 g; ein Einfluß dieser Unterschiede ließ sich nicht feststellen¹⁾.

Die Spalten der Übersichtstabelle, in denen die eingepflanzte Ovarialmenge und die männliche bzw. weibliche hormonale Wirkung angegeben sind, bedürfen keiner weiteren Erklärung, der männliche hormonale Effekt wurde nach dem Penis, den Stachelorganen und den Epidermalzähnen des Blindsacks (vgl. dazu *Lipschütz* 1925), der weibliche nach den Brustwarzen und -drüsen (*Steinach* 1912) beurteilt. Wie ersichtlich, war der männliche hormonale Effekt durchgehend positiv (mit Ausnahme von Versuch IB 9 und 10, der weiter unten zu erwähnen sein wird); es bilden ja auch die Fälle, wo der eine Hoden gänzlich unverändert gelassen wurde, die große Mehrzahl der Versuche (22 von 32). Aber auch die übrigen Versuche, wo entweder in beide Hoden eingepflanzt (Serie IB), oder der nicht implantierte Hoden entfernt wurde (Serie IA und IIA), waren männlich positiv.

Was die Befunde an Hoden und Ovarium anbetrifft (die beiden letzten Spalten der Übersichtstabelle), so sind sie so zu verstehen, daß „Hoden I“ stets den mit Ovarium belegten Hoden bedeutet. In denjenigen Versuchen wo in beide Hoden je ein Ovarium eingepflanzt wurde (Serie IB), gehören stets „Hoden I“ und „Ovarium I“ bzw. „Hoden II“ und „Ovarium II“ zusammen. In der Beschreibung der Ovarialbefunde bedeutet K = Keim-epithel; I = Primärfollikel, d. h. Follikel, bestehend aus der Eizelle und einer sie umschließenden einfachen Lage ganz platter Zellen; II = Sekundärfollikel²⁾, worunter alle weiteren Entwicklungsstadien des Follikels bis zur Ausbildung der kleinen exzentrischen Follikelhöhle, bei kompakter kleinzelliger Granulosa und einer Höchstgröße des Follikels von etwa 0,4 mm im größten Durchmesser, verstanden sind; III = Tertiärfollikel, d. h. die großen, sprungreifen oder fast sprungreifen Follikel, mit viel-

¹⁾ Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß hier nur von dem Einfluß des Alters auf die *Erhaltung* des Implantats die Rede ist; die Frage der hormonalen Beeinflussung und der Reaktion von Männchen und Weibchen verschiedenen Alters ist damit garnicht berührt.

²⁾ Die Bezeichnungen „Sekundärfollikel“ und „Tertiärfollikel“ sind hier im Anschluß an *Sand* gebraucht, der eine ähnliche Einteilung der Follikelstadien in seinen im Jahre 1919 erschienenen Untersuchungen bereits getroffen hat.

Nr. des Proto- kolls	Dauer des Ver- suchs in Tag.	Gewicht des ♂ g	Gewicht des ♀ g	Implantierte Ovarialmenge	Hormo- naler Effekt		Hodenbefund	Ovarialbefund
					♂	♀		
I A 1	66	255	200	2 Ovarien in Hoden I, der andere Hoden entfernt.	+	+	Hoden I: im allgemeinen normal.	Ovar I: K 0, I 0, II 0, III 3 (0,7 mm). Ovar II: K 0, I 0, II +, III viele (1,0 mm).
I A 2	56	225	250	desgl.	+	+	Hoden I: Desquamation, vereinzelte Spermatozoen; zum Teil einschichtige Kanälchen.	Ovar I: K +, I +, II +, III 10 (1,1 mm). Ovar II: nicht gefunden.
I A 3	57	jugendl.	jugendl.	desgl.	+	+	Hoden I: im allgemeinen normal.	Ovar I: K +, I +, II +, III viele (1,2 mm). Ovar II: K +, I +, II +, III 2, (1,0 mm).
I B 1	259	150	100	Je 1 Ovar in beide Hoden.	+	0	Hoden I: Sp-gonien und Sp-cyten; keine Sp-zoen, Zwischenzellen spärlich. Hoden II: normal.	Ovar I: bindegewebiger Rest. Ovar II: bindegewebiger Rest.
I B 2	227	170	110	desgl.	+	+	Hoden I: im allgem. normal. Hoden II: normal.	Ovar I: K +, I + +, II +, III 3 (0,7 mm). Ovar II: nicht gefunden.
I B 6	176	150	150	desgl.	+	+	Hoden I: Desquamation, vereinzelte Sp-zoen; zum Teil einschichtige Kanäl- chen. Zwischenzell. spärlich. Hoden II: im allgem. normal.	Ovar I: K +, I + +, II + + +, III 6 (0,9 mm). Ovar II: K +, I + + +, II + + +, III 0.
I B 9 und 10	18	170 und 190	etwa 200	desgl.	0	0	Hoden I bis IV: jugend- lich.	Ovar I: K +, I + + +, II 0, III 0. Ovar II: K +, I + + +, II 0, III 0. Ovar III: K +, I + + +, II + + +, III 0. Ovar IV: K 0, I +, II +, III 0; Corp.

IC 1	217	320	140	1 Ovar in Hoden I, der andere Hoden unverändert.	+	+	Hoden I: nur Nebenhoden.	Ovar: nicht gefunden.
IC 2	204	335	140	desgl.	+	0	Hoden I: Kanälchen zum größten Teil einschichtig; Zwischenzellen normal.	Ovar: bindegewebiger Rest.
IC 3	223	220	130	desgl.	+	0	Hoden I: im allgem. normal.	Ovar: K +, I + +, II + + +, III 0.
IC 4	223	260	130	desgl.	+	0	Hoden I: wenig Kanälchen, Desquamation, keine Sp- zoen; Zwischenzell. norm.	Ovar: bindegewebiger Rest.
IC 6	209	165	110	desgl.	+	0	Hoden I: normal.	Ovar: nicht gefunden.
IC 7	208	125	110	desgl.	+	0	Hoden I: normal.	Ovar: nicht gefunden.
IC 8	89	110	110	desgl.	+	0	Hoden I: Hodengewebe vollkommen geschwunden	Ovar: K 0, I + +, II 0, III 0.
IC 10	140	220	250	desgl.	+	0	Hoden I: im allgem. normal.	Ovar: K +, I + + +, II + +, III 0.
ID 1	102	185	240	¹ / ₂ Ovar in Hoden I, der andere Hoden intakt.	+	0	Kein Befund: durch	Fixierung vollkommen verändert.
ID 3	174	240	260	desgl.	+	+	Hoden I: Kanälchen ein- bis zweischichtig; Zwi- schenzellen normal.	Ovar: K 0, I 0, II +, III 1, (1,1 mm).
ID 5	208	200	200	desgl.	+	0	Hoden I: im allgem. normal.	Ovar: K +, I + + +, II + + +, III 0.
ID 6	173	165	200	desgl.	+	+	Hoden I: im allgem. normal.	Ovar: K +, I + + +, II + + +, III 10 (1,0 mm).
ID 7	208	130	200	desgl.	+	0	Hoden I: Kanälchen ein- bis zweischichtig; Zwi- schenzellen normal.	Ovar: nur Tube und Parovarialgebilde.

Nr. des Proto- kolls	Dauer des Ver- suchs in Tag.	Gewicht des ♂ g	Gewicht des ♀ g	Implantierte Ovarialmenge	Hormo- naler Effekt ♂ ♀	Hodenbefund	Ovarialbefund
II D 8	21	215	250	1/2 Ovar in Hoden I, der andere Hoden unverändert.	+ 0	Hoden I: volle Desqua- mation, viele einschichtige Kanälchen. Zwischenzell. plasmaarm.	Ovar: K +, I + + + +, II + + +, III 0.
II A 1	61	310	erwachs.	1 Ovarium in Hoden I, der andere Hoden entfernt.	+ +	Hoden I: fast alle Kanäl- chen einschichtig. Zwi- schenzellen reichlich.	Ovar: K 0, I + + + +, II + + + +, III 6 (0,9 mm).
II A 2	69	310	desgl.	desgl.	+ +	Hoden I: normal.	Ovar: K +, I + - 0, II + + + +, III 1 (0,8 mm).
II A 3	211	295	desgl.	desgl.	+ +	Hoden I: normal.	Ovar: K +, I + - 0, II 0, III 6 (0,85 mm).
II B 1	69	290	desgl.	1 Ovar in Hoden I, der andere Hoden intakt.	+ +	Hoden I: zum Teil normale, zum Teil einschichtige Kanälchen; Zwischen- zellen normal.	Ovar: K 0, I +, II +, III 2 (1,3 mm).
II C 1	210	215	380	1/2 Ovar in Hoden I, der andere Hoden intakt.	+ 0	Hoden I: normal.	Ovar: K +, I + - 0, II 0, III 0.
II C 2	210	230	280	desgl.	+ 0	Hoden I: infantile Kanäl- chen, Zwischenzellen sehr gut entwickelt.	Ovar: K 0, I + - 0, II +, III 2 (0,95 mm).
II C 5	167	260	erwachs.	desgl.	+ 0	Hoden I: normal.	Ovar: K +, I +, II +, III 0.
II C 6	167	240	desgl.	desgl.	+ 0	Hoden I: normal.	Ovar: bindegewebiger Rest.
II C 7	167	195	desgl.	desgl.	+ 0	Hoden I: normal.	Ovar: K +, I 0, II + + +, III 0.
II C 8	167	165	desgl.	desgl.	+ 0	Hoden I: normal.	Ovar: bindegewebiger Rest.

schichtiger, großzelliger Granulosa und großer Follikelhöhle. Diese scheinbar etwas willkürliche Unterscheidung von Sekundär- und Tertiärfollikeln, die normalerweise doch durch Übergangsstadien miteinander verbunden zu sein pflegen, ist, wie sich aus der Beschreibung der histologischen Befunde ergeben wird, eine für das intratestikuläre Ovarialtransplantat durchaus natürliche und notwendige und, wie mir scheint, auch grundsätzlich wichtige. Die Pluszeichen bedeuten: + vorhanden, ++ zahlreich, +++ sehr zahlreich.

In Versuch IB 9 und 10 waren bei der Sektion die 4 Hoden von IB 9 und IB 10 versehentlich in *einem* Glase fixiert worden. Da die beiden Tiere fast gleich schwer waren (170 und 190 g) und mit Ovarien von gleichgroßen Weibchen implantiert wurden, da sie ferner am gleichen Tage operiert und am gleichen Tage wiederum sezirt wurden, so spielt die Zugehörigkeit der Ovariotestes zum einen oder zum anderen Tier keine wesentliche Rolle. Bei der mikroskopischen Untersuchung erwiesen sich die Hoden sämtlich als auf gleicher Entwicklungsstufe stehend; von den Ovarialtransplantaten waren 3 untereinander durchaus ähnlich, das 4. wich dadurch ab, daß es ein Corpus luteum enthielt.

III. Der allgemeine Zustand des Ovarialtransplantats.

1. Einheilung und Vaskularisierung.

Über die Vorgänge, die im Transplantat und in seiner Umgebung in den ersten Tagen nach der Verpflanzung statthaben, lassen die vorliegenden Versuche keinerlei Schlüsse zu, da die jüngsten Transplantate, die histologisch untersucht werden konnten, immerhin schon 18 bzw. 21 Tage alt waren. Die Einheilung dieser Transplantate war schon erfolgt, die Vaskularisierung war bereits eine ausgiebige, die Capillaren im Ovarium waren prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Das war zu erwarten, da wir nach den Untersuchungen von *Athias* (1922) und anderen wissen, daß die Vaskularisierung des transplantierten Ovariums bereits am fünften Tage oder selbst noch früher einsetzen kann. Es waren jedoch in diesen Ovarioteses aus der dritten Transplantationswoche noch gewisse Vorgänge zu beobachten, die an den älteren Stadien nicht mehr festzustellen waren. Hierher gehört vor allem die starke Anhäufung von Lymphocyten in der nächsten Umgebung des Ovariums (Abb. 1): zwischen den ihm benachbarten, stark rückgebildeten Hodenkanälchen sieht man zahlreiche Rundzellen liegen; sie durchsetzen auch die dünne Gewebsschicht, welche die Hodenkanälchen vom Ovarialgewebe trennt, und sind zum Teil in dieses letztere eingedrungen. Im Falle ID 8 (21 Tage nach der Operation) war die Durchsetzung der Follikel mit fremden Zellen eine besonders deutliche (Abb. 2); sie ging so weit, daß ein buntes Durcheinander von mehr oder weniger unveränderten Follikelzellen, Rundzellen, großen Leukocyten, Fibroblasten und Bindegewebszellen und -fasern zu beobachten war. Solche Follikel sind natürlich dem Untergang geweiht, und diese Erscheinungen gehören noch in die sogenannte Degenerationsperiode der Ent-

wicklung des Ovarialtransplantats hinein. In anderen Teilen desselben Ovars aber hatte bereits die Regeneration eingesetzt; die lymphocytäre

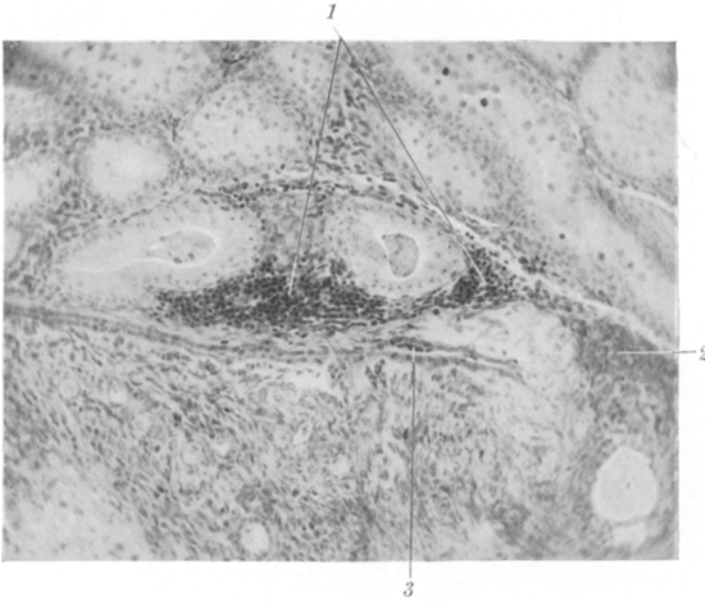


Abb. 1. Kleinzelliges Infiltrat an der Grenze zwischen Hoden und Ovarium. Lymphocyten (1) zwischen den Hodenkanälchen und rechts (2) auch ins Ovarium eindringend; bei (3) in der Ovarialkapselwand. Prot. IB 9 und 10; 18 Tage nach der Transplantation. Eisenhäm. 190mal. Red. $\frac{2}{10}$.

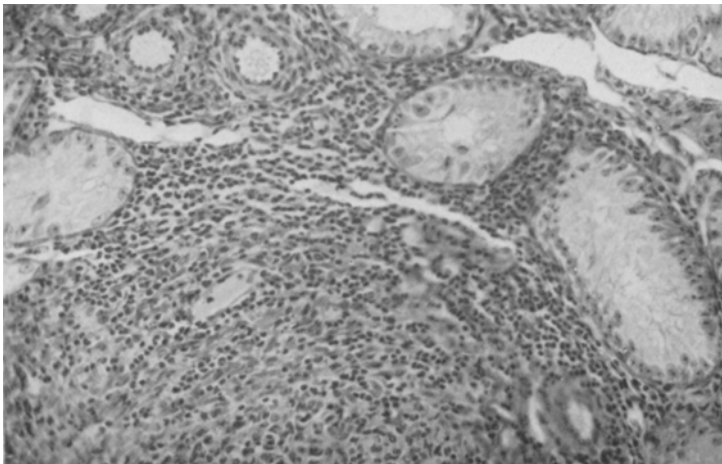


Abb. 2. Kleinzelliges Infiltrat an der Grenze zwischen Hoden und Ovarium. Gemisch von Lymphocyten, Fibroblasten und Follikelzellen. Prot. ID 8. 21 Tage n. d. Tr. Van Gieson. 200mal.

Infiltration fehlte hier oder war sehr gering, man fand nicht nur zahlreiche Primärfollikel, sondern auch jüngere Sekundärfollikel, die, nach dem Zu-

stande ihrer Zellen und den zahlreichen Mitosen in der Granulosa zu urteilen, auf dem Wege der Evolution und nicht der Degeneration sich befanden. *Athias* (1922) verlegt den Zeitpunkt der Entscheidung über das Schicksal des Implantats etwa an das Ende der dritten Woche; die Beobachtung des vorliegenden, 21 Tage alten Falles bestätigt das, denn wir haben hier jene kritische Zeitperiode vor uns, wo die degenerativen und regenerativen Prozesse nebeneinander im Gange sind und wo das Überhandnehmen der einen oder der anderen über das Schicksal des Implantats entscheidet. Allerdings geht aus den Versuchen von *Lipschütz* und seinen Mitarbeitern mit intrarenalen Ovarialtransplantationen hervor, daß der Funktionsbeginn des Transplantats auch schon bedeutend früher einsetzen kann; es wurde eine Reihe von Fällen beobachtet, wo die Latenzzeit zwischen Transplantation und Beginn der hormonalen Wirkung nur 9 bis 10 Tage betrug.

2. Die zentrale Bindegewebswucherung.

Wenn nun auch eine direkte Beobachtung der Vorgänge im Ovarium während der ersten Periode seiner Entwicklung nicht möglich war, so bot sich doch häufig Gelegenheit, auch in den älteren und ältesten Transplantaten die Folgen jener ersten Degenerationsperiode festzustellen. In Übereinstimmung mit früheren Beobachtern konnte an vielen Ovarien die typische *bindegewebige Degeneration der zentralen Teile* festgestellt werden. Sie dürfte in den meisten Fällen durch die Ernährungsstörungen der ersten Zeit, bevor noch die Vaskularisierung eingesetzt hat, hervorgerufen sein, wie das *Athias* u. a. beschrieben haben. Je weniger Zeit nach der Transplantation verflissen ist, desto weniger haben auch die Regenerationsvorgänge ihre Tätigkeit im Ovarium ausüben können und desto größer ist deshalb der relative Anteil der zentralen Bindegewebsmasse am Aufbau des Transplantats. Abb. 3 zeigt ein Ovarium 18 Tage



Abb. 3. Ausgebreitete zentrale bindegewebige Degeneration des Transplantats. Schmäler peripherer Saum von Ovarialgewebe mit Primärfollikeln; im Bindegewebe Follikelhöhlenreste. Prot. IB 9 und 10. 18 Tage n. d. Tr. Van Gieson. 70 mal. Red. $\frac{3}{4}$.

nach der Überpflanzung, wo die erhalten gebliebenen Randteile des eigentlichen Drüsenparenchyms nur einen schmalen und nicht allseitig geschlossenen Ring um die zentrale Bindegewebsmasse bilden. Sehr charakteristisch für diese letztere sind die zahlreichen, rundlich-ovalen Hohlräume, die sie durchsetzen. Es sind die Reste der Follikelhöhlen der bei der zentralen Nekrose zugrunde gegangenen Follikel; häufig enthalten sie noch die geschrumpfte Zona pellucida der Eizelle in ihrem Inneren.

Allein gerade an diesen Follikelhöhlenresten läßt sich zeigen, daß der von der anfänglichen zentralen Nekrose ausgegangene Prozeß der binde-

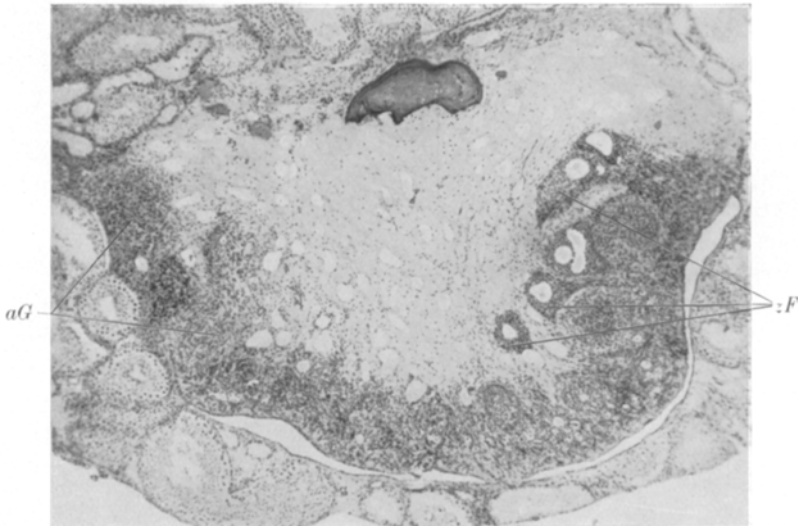


Abb. 4. Fortschreitende bindegewebige Degeneration eines gut erhaltenen Ovarialtransplantats. *zF* = zugrundegehende Follikel; *aG* = durch eindringendes Bindegewebe aufgelöste Granulosazellverbände. Prot. IC 10; 140 Tage n. d. Tr. Häm.-Eos. 40 mal.

gewebigen Degeneration nach der Organisierung der nekrotischen Teile nicht halt macht, sondern unter Umständen auch neue unveränderte Follikel ergreifen kann (Abb. 4). In einem vor 140 Tagen eingepflanzten Ovarium, das zwar eine große zentrale Bindegewebsmasse, sonst aber ein gut erhaltenes Keimepithel, zahlreiche Primärfollikel und Sekundärfollikel zeigte, sah man, daß die Granulosazellen der dem Bindegewebe benachbarten Sekundärfollikel von den Bindegewebsfasern zusammengedrückt wurden, sich verdichteten, zugrunde gingen und durch Bindegewebe ersetzt wurden. Abb. 4 zeigt dieses Ovar bei einer halb so starken Vergrößerung wie die Abb. 3 das 18tägige; aus dem Vergleich beider Ovarien ersieht man die starke Größenzunahme des peripheren Anteils dank der Regeneration des Drüsengewebes. Zugleich überzeugt man sich aber vom weiteren Vordringen des Bindegewebes: der Follikel rechts unten

(z. F.) hat an der einen Seite seine Granulosa bereits eingebüßt, die Follikelhöhle stößt unmittelbar an das Bindegewebe und die übrige Granulosa hat sich stark verdichtet. Auch an den anderen, dem Bindegewebe benachbarten Follikeln kann man Anzeichen ihrer Degeneration sehen. An günstigen Präparaten und bei stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß Bindegewebszellen mit schmalen Kernen sich am Rande der Follikelhöhle vorschieben, die Granulosazellen von ihr fortdrängen und schließlich ein Endothel um die Höhle bilden. In den zugrunde gehenden Granulosazellen entsteht häufig ein gelbliches Pigment; man findet diese Pigmentkörnchen auch dann noch um die Follikelhöhlenreste liegen, wenn die Granulosazellen selbst längst verschwunden sind.

Bei dem oben beschriebenen Ovar (Abb. 4) handelt es sich um einen hormonal negativ gebliebenen Fall (IC 10); man könnte daher vielleicht geneigt sein anzunehmen, daß eine solche fortschreitende bindegewebige Degeneration der Follikel nur in Ovarien vorkomme, die seit dem kritischen, entscheidenden Zeitpunkt (s. o.) dem Untergang verfallen sind. Daß dieses nicht der Fall ist, zeigt Abb. 5; hier sieht man zwei hormonal hochgradig wirksame Ovarialtransplantate in einem Hoden, die aber beide zu einem großen Teil aus Bindegewebe bestehen, während das eigentliche Ovarialgewebe nur durch eine Anzahl großer Tertiärfollikel und einige wenige Sekundärfollikel dargestellt wird; das Keimepithel, die Primärfollikel und der überwiegende Teil der Sekundärfollikel ist der fortschreitenden Sklerosierung zum Opfer gefallen — die große Zahl der Follikelhöhlenreste zeigt das mit aller Deutlichkeit. Dieser Fall läßt erkennen, eine wie große Bedeutung dieser bindegewebige Degenerationsprozeß bei seiner weiteren dauernden Entwicklung für die allmähliche Erschöpfung auch eines hormonal wirksamen Ovarialtransplantats besitzt. Sobald die vorhandenen Tertiärfollikel, bei denen großenteils eine Atresie bereits eingesetzt hatte, zugrunde gegangen wären, hätte ein Ersatz der hormonal

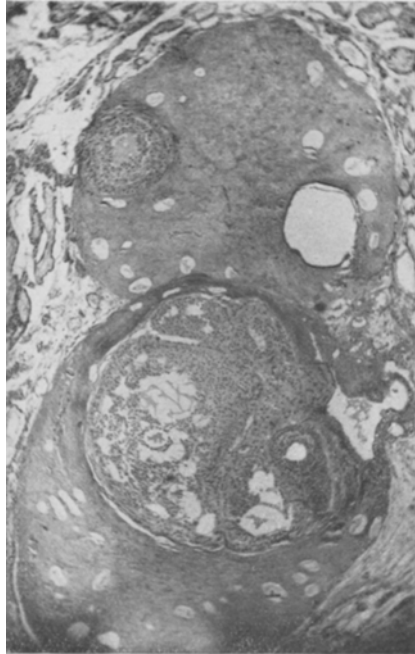


Abb. 5. Starke bindegewebige Degeneration eines hormonal hochgradig wirksamen Doppeltransplantats. Prot. IA 1; 66 Tage n. d. Tr. Van Gieson. 40 mal. Red. $\frac{2}{1}$.

wirksamen Stadien nur noch aus den wenigen vorhandenen Sekundärfollikeln erfolgen können, dann aber wäre, da Keimepithel, Primärfollikel und jüngere Sekundärfollikel fehlten, der funktionelle Tod des Transplantats erfolgt.

3. Die Knochenbildung.

Mit der bindegewebigen Degeneration steht eine andere pathologische Erscheinung im Ovarialtransplantat in engstem Zusammenhang: *die Knochenbildung*. *Courrier* (1923) hat als erster eine Knochenbildung im intratestikulär transplantierten Ovarium des Meerschweinchens beschrieben; bis dahin waren heterotope Knochenbildungen im Ovarium nur aus klinischen Fällen beim Weibe bekannt. Ich selbst habe sie später unabhängig von *Courrier* gesehen und in mehreren Arbeiten (*Voß* 1924, 1925, 1926) eine Reihe solcher Fälle von heterotoper Knochenbildung im intratestikulären und intrarenalen Ovarialtransplantat beschrieben. Ich kann mich daher hier auf eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Befunde beschränken.

Unter den 32 untersuchten intratestikulären Ovarialtransplantaten enthielten sieben mehr oder weniger ausgedehnte Verknöcherungen, die teils in Form von runden oder ovalen, ziemlich scharf vom umgebenden Gewebe abgesetzten Platten, teils in Form von unregelmäßig verzweigten Balken und Spangen im Bindegewebe des Ovariums lagen. Die Matrix dieser Knochen, die als solche an den Knochenzellen und -höhlen mit Ausläufern stets zu erkennen waren, war meist die oben beschriebene zentrale Bindegewebsmasse, ein zellarmes faseriges Bindegewebe, das zuweilen stellenweise eine hyaline Veränderung aufwies. In mehreren Fällen war das eigentliche Ovarialgewebe vollkommen zugrunde gegangen, es war nur noch eine bindegewebige Narbe vorhanden, in der die Verknöcherung lag. In anderen Fällen bestand neben der zentralen Bindegewebswucherung noch reichliches, gut erhaltenes Ovarialgewebe; aber auch hier lagen die Knochen stets im Bindegewebe, ohne Zusammenhang mit den drüsigen Bestandteilen des Ovariums. Von den sieben Fällen, in denen Verknöcherungen gefunden wurden, waren vier hinsichtlich der weiblichen hormonalen Wirkung negativ, drei positiv; wenn man bedenkt, daß im ganzen 20 negative und 12 positive Ovarialtransplantate histologisch untersucht wurden, so kann man wohl sagen, daß die positiven und negativen Ovarien ungefähr gleich häufig Verknöcherungen aufwiesen.

Die Ovarialverknöcherungen stellen Faserknochenbildungen, im Sinne von *Weidenreich* (1923), dar: zwischen den Fasern des Bindegewebes ist eine sie verbindende Masse aufgetreten, die als Kittsubstanz bezeichnet werden kann. In den meisten Fällen blieb die für den normalen Knochen typische Verkalkung des so entstandenen Knochengewebes aus und die Gewebsfasern ließen sich, besonders wenn die Verknöcherung

jüngeren Datums war, in ihrem Verlauf vom Bindegewebe in den Knochen gut verfolgen. Auch die Knochenhöhlen samt den in ihnen gelegenen Knochenzellen, ferner die von den Höhlen ausgehenden und zum Teil untereinander in Verbindung stehenden Kanälchen waren für den Faserknochen charakteristisch, so daß im ganzen diese Gebilde trotz der meist fehlenden Verkalkung als Knochen imponierten.

Ich habe in meinen vorerwähnten Arbeiten zu zeigen versucht, daß Verknöcherung und Verkalkung bei der heterotopen Knochenbildung im Ovarialtransplantat voneinander weitgehend unabhängige Vorgänge sind. In der Tat findet man, wie gesagt, meist unverkalkte Knochen-

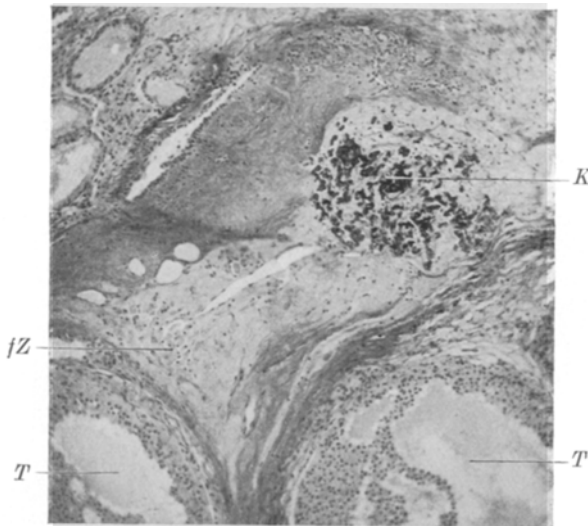


Abb. 6. Kalkherd (*k*) im Bindegewebe des Ovarialtransplantats; *fZ* = fetthaltige Zellen im Bindegewebe; *T* = Tertiärfollikelanschnitte. Prot. IIA 3; 210 Tage n. d. Tr. Häm.-Eos. 70 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

platten; andererseits kommen größere Verkalkungsherde vor, ohne daß auch nur eine Spur von Knochengewebe bestände. Am beweisendsten sind in dieser Hinsicht solche Fälle, wo in einem und demselben Ovarium nebeneinander, aber durch dickere oder dünnere Schichten faserigen Bindegewebes voneinander getrennt, kalkfreie Knochenspannen und Verkalkungsherde liegen. Seit der Veröffentlichung jener Arbeiten, in denen ein solcher Fall aus einem intrarenalen Ovarialtransplantat beschrieben wurde, gelangte ein neuer derartiger Fall aus einem intratestikulären Transplantat zur Beobachtung (IIA 3), auf den hier eingegangen sei.

In der Reihe der Serienschnitte trat zunächst ein Verkalkungsherd in der zentralen Bindegewebsmasse auf, der sich mit Hämatoxylin typisch blau, mit Kupfercarmin braunrot färbte; allmählich nahm er an Größe zu (Abb. 6), um

dann wieder abzunehmen, bis schließlich nur noch wenige Kalkbrocken im Gewebe zu sehen waren. Er erstreckte sich so über 49 lückenlose Serienschnitte zu 5μ , ohne daß von Knochengewebe etwas zu bemerken gewesen wäre. Auf dem 50. Schnitt fand sich etwas entfernt vom Kalkherd der erste Anfang einer Knochenplatte, die aber hier nur durch die ausgeschiedene Kittsubstanz repräsentiert war, während typische Knochenzellen und Verkalkung fehlten. Nun sah man auf 12 aufeinanderfolgenden Schnitten (Abb. 7) den Kalkherd immer mehr abnehmen und schließlich auf dem 61. Schnitt verschwinden, während die kalkfreie Knochenplatte langsam zunahm und auf dem 61. Schnitt schon deutlich als solche zu erkennen war. 17 Schnitte weiter, also auf Schnitt 78, begann der Charakter der Knochenplatte, die sich bisher zartrosa mit Eosin, leuchtend blau mit Indigo

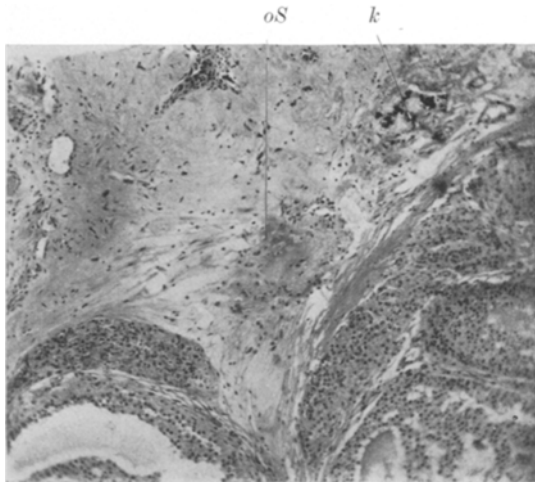


Abb. 7. Derselbe Fall wie in Abb. 6. Letzte Reste des Kalkherdes (*k*); erstes Auftreten osteoider Substanz (*oS*) entfernt vom Kalkherd. Häm.-Eos. 70 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

gefärbt hatte, sich zu ändern: sie nahm in ihren zentralen Teilen im Kupfercarmin-Pikroindigopräparat einen violetten Ton an. Dieser Farbton verstärkte sich zusehends, zugleich ließ sich das Präparat immer schlechter schneiden; die Knochenplatte war verkalkt. Die Verkalkung wurde so stark, daß der Paraffinblock aufgelöst und das Objekt für 72 Stunden in Pikrinsäure gebracht werden mußte. Auf's neue eingebettet und in derselben Richtung weiter in lückenlose Serienschnitte zerlegt, zeigte die Knochenplatte, die an Größe immer mehr zunahm, teils eine diffuse allgemeine Verkalkung in Form von feinst verteiltem Kalk, teils lokale Anhäufungen größerer Kalkpartikel, die das Bild der faserigen Knochenplatte vollkommen verdeckten und an jenen zuerst beschriebenen Verkalkungsherd auf Schnitt 1—61 erinnerten (Abb. 8).

Kurz zusammengefaßt stellt sich das Verhältnis von Verknöcherung und Verkalkung in diesem Ovarium folgendermaßen dar: a) zunächst ein Verkalkungsherd, dann daneben, aber unabhängig von ihm eine kalkfreie Verknöcherung; b) der Verkalkungsherd verschwindet, die kalkfreie Verknöcherung besteht als solche weiter; c) die Verknöcherung beginnt allmählich zu verkalken; d) starke allgemeine Verkalkung der Knochen-

platte, zum Teil in Form grober Kalkartikel. Hierbei ist zu beachten, daß die Stadien a) bis c) am unentkalkten Präparat beobachtet wurden (das Objekt war in neutralem Formol fixiert worden), daher ist die Feststellung einer kalkfreien Knochenplatte oder, genauer gesagt, ihres kalkfreien Beginnes von theoretischer Bedeutung. *Weidenreich* (1923), für den Verknöcherung und Verkalkung völlig gleichzeitige und darum gleichartige Vorgänge sind, hat nämlich gegenüber den kalkfreien Säumen aus osteoider Substanz¹⁾ den Verdacht geäußert, sie seien ein Kunstprodukt der unvollständigen Entkalkung. Wir sehen aber in unserem Fall, der mit entkalkenden Medien überhaupt nicht in Berührung gekommen war, daß ein kalkfreies Gebiet, also ein „osteoider Saum“, tatsächlich vorhanden ist. Zur besseren Veranschaulichung sollen die beiden Mikrophotographien dienen (Abb. 9 und 10), von denen die erste einen unentkalkten Schnitt mit Kupfercarmin-Pikroindigo gefärbt, darstellt, wo auch die osteoide Substanz am unteren Ende der Knochenplatte gefärbt ist; das andere Bild gibt den nächstfolgenden, ebenfalls unentkalkten Schnitt wieder, mit Protargol-Goldchlorid nach *Walter* gefärbt, wo ausschließlich die verkalkten Teile eine leuchtend scharlachrote Färbung annehmen; hier scheint die kalkfreie osteoide Substanz zu fehlen.

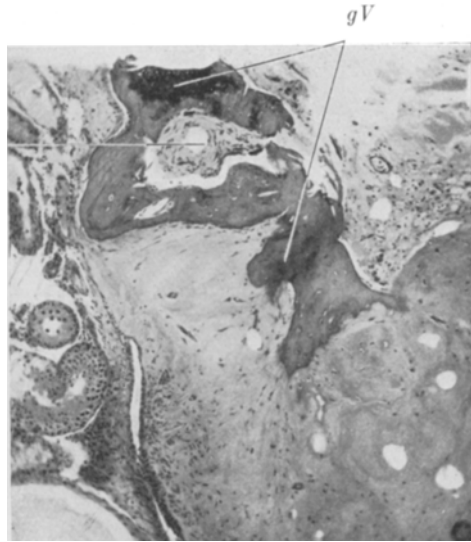


Abb. 8. Derselbe Fall wie in Abb. 6 und 7. Allgemeine Verkalkung der Knochenplatte; an einzelnen Stellen gröbere Verkalkungen (gV); M = Markraum. Häm.-Eos. 70mal. Red. $\frac{1}{10}$.

Auch die Untersuchung unentkalkter heterotoper Knochenbildungen im Ovarialtransplantat bestätigt also die oben geäußerte Auffassung, daß Verkalkung und Verknöcherung nicht notwendig miteinander verkettet zu sein brauchen, und daß das Vorkommen unverkalkten Knochengewebes eine Tatsache ist, die jedenfalls nicht immer auf Artefaktbildungen zurückgeführt werden kann.

Was die Entstehungsweise dieser Verknöcherungen im Ovarium anbetrifft, so zeigte es sich, daß die Ausscheidung der interfibrillären Kittsub-

¹⁾ *Weidenreich* spricht hier (S. 448) vom Schalenknochen, es ist aber beim Faserknochen prinzipiell dasselbe.

stanz, die das Bindegewebe zum osteoiden Gewebe stempelt, in ihren ersten Anfängen auf die Tätigkeit entdifferenzierter oder neugebildeter Bindegewebszellen, Fibroblasten, zurückzuführen ist, die stets in der Umgebung der Knochenplatten angetroffen werden. Wahrscheinlich aus diesen Fibroblasten können unter Umständen typische Osteoblasten mit großem basophilen Plasmakörper entstehen, die sich in Säumen oder Kränzen um die Verknöcherungen anordnen, um, ebenso wie die Fibroblasten, beim weiteren peripheren Wachstum der Knochenplatten in diese eingeschlossen und hier zu Knochenzellen zu werden.

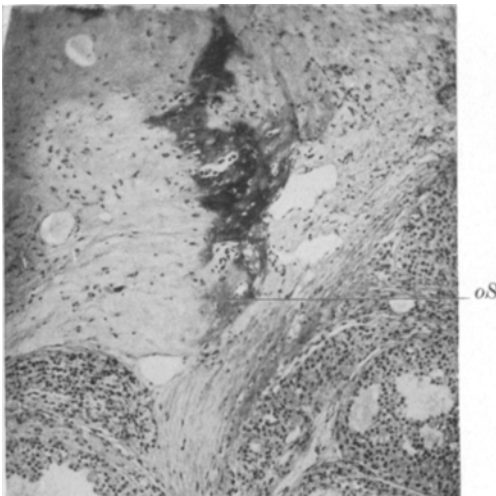


Abb. 9. Derselbe Fall wie in Abb. 6, 7 und 8. Unentkalkter Schnitt durch die gleiche Knochenplatte wie in Abb. 8. Am unteren Ende unverkalkte osteoide Substanz (oS). Kupfercarmin-Pikroindigo. 70 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

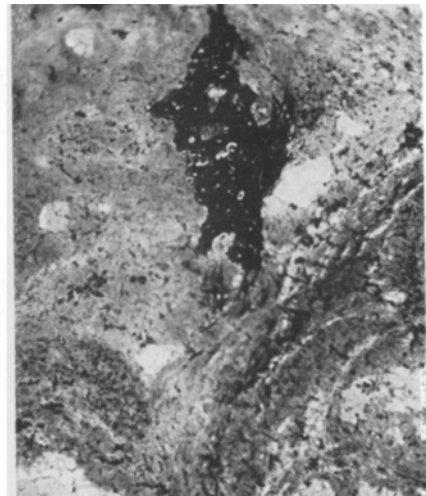


Abb. 10. Der auf den in Abb. 9 dargestellten folgende, ebenfalls unentkalkte Schnitt. Protargol-Goldchloridfärbung: verkalkte Teile stark gefärbt, osteoide Substanz nicht hervortretend. 70 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

Die Ausbildung einer *Markhöhle* scheint in diesen Verknöcherungen verhältnismäßig selten vorzukommen, wenigstens konnte sie in den sieben intratestikulären Fällen nur zweimal beobachtet werden. Der eine dieser Fälle wurde bereits beschrieben und abgebildet (Voss 1925); der andere Fall kam erst später zur Beobachtung und sei durch Abb. 11 beleuchtet. Es bestand hier ein ganzes System von Markhöhlen, die zum Teil untereinander, alle aber mit dem umgebenden Bindegewebe in offener Verbindung standen (vgl. Abb. 8). Ihr Inhalt, der am besten wohl als primitives fibröses Mark zu bezeichnen ist, setzte sich aus zahlreichen Fibroblasten, Osteoblasten und Leukocyten und vereinzelter Megakaryocyten zusammen; Capillaren, mit roten Blutkörperchen gefüllt, waren

fast auf allen Querschnitten zu sehen (Abb. 11 c). Osteoklasten konnten nirgends beobachtet werden.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, handelt es sich bei diesen heterotopen Ovarialverknöcherungen um eine indirekte Metaplasie des Bindegewebes in Knochen, wobei junge oder undifferenzierte Bindegewebszellen die Hauptrolle als Gewebsbildner spielen¹⁾.

* * *

Der Betrachtung über das Verhalten der einzelnen Bestandteile des intratestikulär transplantierten Ovariums müssen folgende allgemeine Bemerkungen vorausgeschickt werden. Die 32 Versuche, aus denen mir

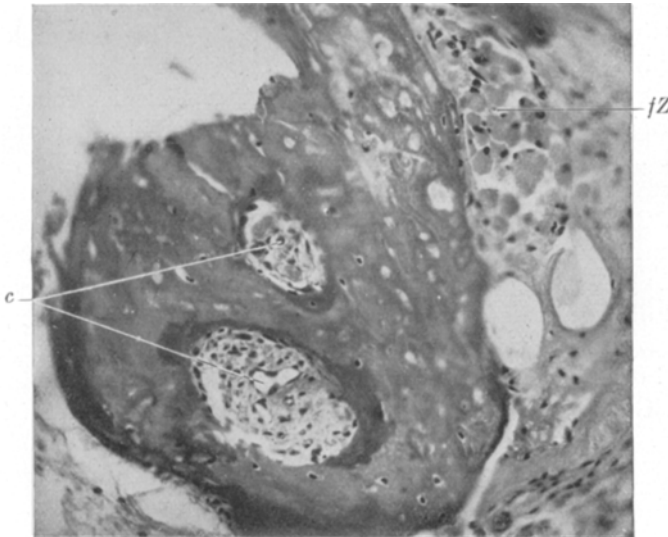


Abb. 11. Derselbe Fall wie in Abb. 6—10. Markraumbildung in der Knochenplatte. Zahlreiche Fibro- und Osteoblasten im Markraum; Capillaren (c); fZ = fettthaltige Zellen im Bindegewebe dicht am Knochen. Kupfercarmin-Pikroindigo. 190 mal. Red. $\frac{1}{10}$.

fixiertes Material vorlag, ergaben — da einerseits in manchen Versuchen beide Hoden mit Ovarien oder zwei Ovarien in einen Hoden überpflanzt wurden, andererseits *ein* Fall (ID 1) als bei der Fixierung vollkommen verändert sich erwies — im ganzen 39 Ovariostes, die histologisch untersucht wurden. Von diesen 39 Fällen wurde in 5 Fällen auch nicht eine Spur des Ovariums mehr gefunden, in 7 weiteren Fällen waren nur noch bindegewebige Reste des Ovariums oder aber Tube und Parovarialgebilde vorhanden; diese 12 Fälle scheiden daher vollkommen aus und bei

¹⁾ Eine ausführliche Beschreibung der bei der metaplastischen Knochenbildung sich abspielenden Vorgänge ist in meinen oben erwähnten Arbeiten zu finden; dort ist auch die einschlägige Literatur angeführt und berücksichtigt.

den folgenden Betrachtungen handelt es sich stets um die übrigbleibenden 27 mehr oder minder gut erhaltenen Ovarialtransplantate, die jedenfalls das eine oder das andere, wenn nicht alle Bestandteile des funktionierenden Ovariums enthielten.

IV. Das Keimepithel.

Das Schicksal des Keimepithels im transplantierten Ovarium ist von einer Reihe von Forschern genauer verfolgt worden (*Knauer* 1896, *Ribbert* 1898, *Schultz* 1900, *Herlitzka* 1900, *Katsch* 1904, zit. nach *Athias* u. a.). *Athias* (1922), der eigene bemerkenswerte Beobachtungen über das Keimepithel veröffentlicht hat, gibt auch eine Übersicht der betreffenden Literatur, so daß auf seine Arbeit verwiesen sei. Es geht jedenfalls aus den Beobachtungen vieler Untersucher hervor, daß das Keimepithel unter Umständen sich über Jahre (*Athias*) im transplantierten Ovarium erhalten kann. Im Gegensatz hierzu stehen die Beobachtungen von *Pettinari* (1924), welcher ausdrücklich hervorhebt, daß das Keimepithel „nach einiger Zeit“ verschwinde; auch *Pettinari* hat, wie die früheren Forscher (z. B. *Ribbert*, *Athias*), hauptsächlich am transplantierten Ovarium des Meerschweinchens gearbeitet.

In meinem Material war die Erhaltung des Keimepithels sehr häufig eine sehr gute; von den 27 untersuchten Ovariotesen zeigten 19 das Keimepithel auf kürzere oder weitere Strecken erhalten. Die Zellen, die als fast stets einschichtiges, dazwischen aber auch zwei- und dreischichtiges Epithel der Albuginea aufsaßen, hatten meist eine kubische bis zylindrische Gestalt, mit großem chromatinreichen Kern und mit reichlichem Plasma. Fast ausnahmslos machten sie einen durchaus normalen Eindruck, blasse oder andererseits pyknotische Kerne, wie sie *Athias* aus den ersten Transplantationstagen beschreibt, fehlten vollkommen. Nur an Stellen, wo augenscheinlich bei der Transplantation mechanische Verletzungen gesetzt waren, gab es stets eine Anzahl degenerierender Keimepithelzellen. Charakteristisch war für das gut erhaltene Keimepithel, daß es mit seiner freien Oberfläche stets an einen Spaltraum im Gewebe grenzte, der auf der gegenüberliegenden Seite von einem Epithel ausgekleidet war, das mit seinen flacheren Zellen und kleineren blässeren Kernen sich deutlich vom Keimepithel unterschied. Es stellt dieses Epithel sicherlich die Wand der peritonealen Ovarialkapsel dar, die mit verpflanzt wurde; mit ihren basalen Teilen verlöteten die Epithelzellen der Kapsel mit dem Transplantationsbett, dem Hodengewebe, und dadurch schützten sie augenscheinlich das Keimepithel vor der direkten Berührung mit dem fremden Gewebe und somit auch vor dem Untergang. Schon *Herlitzka* (1910, zit. nach *Moore* 1921) hat auf die Bedeutung der Kapselwand für die Erhaltung des Keimepithels hingewiesen, und ich kann das nur bestätigen: Das Keimepithel bleibt augenscheinlich nur unter der Be-

dingung erhalten, daß es an einen (lymphgefüllten?) Hohlraum grenzt; diese Bedingung ist ihm durch die Erhaltung der Kapselwand am natürlichsten und besten gewährleistet und meist auch verwirklicht. Es ließ sich allerdings ein Fall feststellen, wo die Kapselwand vielfach fehlte und wo das Keimepithel dennoch gut erhalten war; hier aber war das umgebende Hodengewebe von ungewöhnlich großen Lymphräumen durchsetzt, so daß das Keimepithel vielfach nicht an das Hodengewebe, sondern an diese flüssigkeitserfüllten Spalten im Gewebe grenzte und darum wohl auch erhalten bleiben konnte.

Man wird nicht fehlgehen, wenn man die oben erwähnten negativen Befunde von *Pettinari* hinsichtlich des Keimepithels dadurch erklärt, daß er, mit oder ohne Absicht, die Peritonealkapsel bei der Transplantation der Ovarien entfernt oder zerstört hat, so daß die Bedingung für das Erhaltenbleiben des Keimepithels fehlte. Auch *Athias*, in dessen Transplantaten das Keimepithel häufig vorzüglich erhalten war, beschreibt und bildet die Spalträume oberhalb des Keimepithels ab.

Es ist bekanntlich noch immer eine Streitfrage, ob bei erwachsenen Säugetierweibchen Wucherungsvorgänge im Keimepithel stattfinden oder nicht. Es scheint allerdings, daß nach den neuesten Untersuchungen von *Allen* (1923) die Frage, wenigstens für die Maus, sich dahin entscheidet, daß eine Neubildung von Eizellen unter mitotischer Teilung der Keimepithelzellen regelmäßig vorkommt, aber nur in ganz bestimmten Augenblicken periodisch stattfindet, und zwar während jeder Brunstperiode in Abhängigkeit von der Reifung der Eizellen. Wenn sich diese Beobachtungen an der Maus auch für das Meerschweinchen bestätigen sollten, so müßte man vermuten, daß man auch im überpflanzten Eierstock nur dann auf Vermehrungserscheinungen im Keimepithel stoßen wird, wenn die Reifungserscheinungen an den Eizellen jenen Punkt erreicht haben, wo die Richtungskörperbildung mit nachfolgender Ovulation eintritt.

Im Gegensatz zu manchen anderen Untersuchern (*Athias*, *Pettinari*) habe ich die Richtungskörperbildung fast nie beobachten können (darauf wird im VI. Abschnitt ausführlicher einzugehen sein); dementsprechend ist es mir auch keinmal gelungen, trotz aufmerksamster Untersuchung von hunderten von Schnitten durch wohlerhaltenes Keimepithel, auch nur eine Andeutung von mitotischen Prozessen in seinen Zellen zu finden. Wie schon gesagt, saßen die Zellen meist in einfacher Lage der Albuginea von normaler Dicke auf. Nur in einem Fall (Abb. 12) fanden sich direkt unter dem einschichtigen Keimepithel große blasige Zellen, mit großen Kernen, die bald einzeln, bald zu zweien und dreien den Verlauf der Albuginea unterbrachen; nach der Größe der Zellen und Kerne könnte man wohl an neugebildete Eizellen denken.

Es ist aber sehr möglich, daß es sich hier um etwas anderes handelt, nämlich um den Anfang eines Prozesses, der von verschiedenen Unter-

suchern beschrieben worden ist (*Ribbert, Knauer, Athias* u. a.). Im transplantierten Ovarium des Meerschweinchens findet man Epithelwucherungen, die sich als hohle oder solide Schläuche vom Keimepithel in die Tiefe einsenken und, manchen Autoren zufolge, auch Eizellen enthalten können. Diese Epitheleinsenkungen sind noch kürzlich von *Athias* (1922) in erschöpfender Weise behandelt worden; es sei daher bloß erwähnt, daß sie auch in meinen Fällen nicht selten vorkamen, bald als einfache Epithelverdickungen, bald als Streifen von Zellen, die senkrecht oder schräg zur

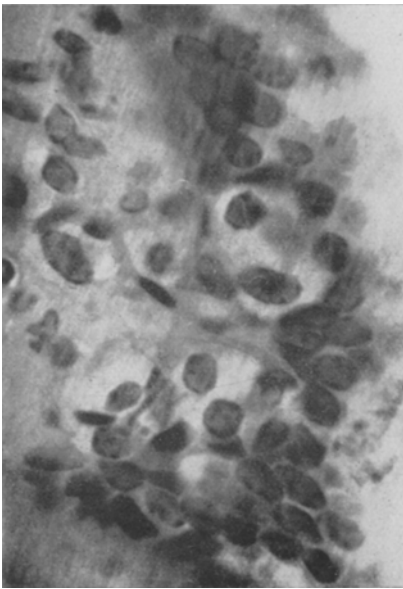


Abb. 12. Neugebildete Eizellen (?) unter dem Keimepithel. Prot. IIC 7; 167 Tage n. d. Tr. Kupfercarmin-Pikroindigo. 1000 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

Oberfläche verliefen und an ihrem distalen Ende häufig sich erweiterten, so daß die Zellen eine Wand um einen zentralen Hohlraum bildeten (Abb. 13). Die diese Einsenkungen zusammensetzenden Zellen erschienen unter sich gleichartig; es konnten keinerlei Anzeichen dafür gefunden werden, daß die eine oder andere dieser Zellen als Oocyte anzusprechen wäre. Ich glaube daher, daß auch jene vorerwähnten blässigen Zellen direkt unter dem Keimepithel nicht als Eizellen anzusprechen sind, sondern eben als Beginn einer solchen Einsenkung des Keimepithels. Daß in solchen Einsenkungen auch Eizellen vorkommen können, soll damit nicht in Abrede gestellt werden, nur waren sie in den vorliegenden Fällen nirgends mit Sicherheit festzustellen.

Wie aus vorstehendem ersichtlich, konnte aus den mikroskopischen Präparaten nichts entnommen werden, was direkt für eine Neubildung von Eizellen im Leben des 18 bis 227 Tage alten intratesticulären Ovarialtransplantats spräche. Ob eine Neubildung in der ersten Zeit nach der Transplantation stattgefunden hatte, entzieht sich der Beobachtung, aber auf Grund der Untersuchungen anderer Forscher kann das wohl mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

Es ist in diesem Zusammenhang von Wichtigkeit, auf das Verhältnis einzugehen, welches zwischen der Zahl der vorhandenen Primärfollikel und dem Erhaltungszustand des Keimepithels besteht. Wenn im Transplantat eine Neubildung von Primärfollikeln vom Keimepithel aus statt

hat, so muß bei gut erhaltenem Keimepithel die Zahl der Primärfollikel erhöht sein; umgekehrt muß, wenn das Keimepithel zugrunde geht, auch die Zahl der Primärfollikel eher geringer sein. Das Keimepithel war in 19 Fällen erhalten; davon waren in 9 Fällen sehr zahlreiche, in 3 Fällen zahlreiche, in 3 Fällen wenige und in 4 Fällen gar keine oder so gut wie gar keine Primärfollikel festzustellen. Das Keimepithel war in 8 Fällen nicht erhalten, davon ein Fall mit sehr zahlreichen, ein Fall mit zahlrei-

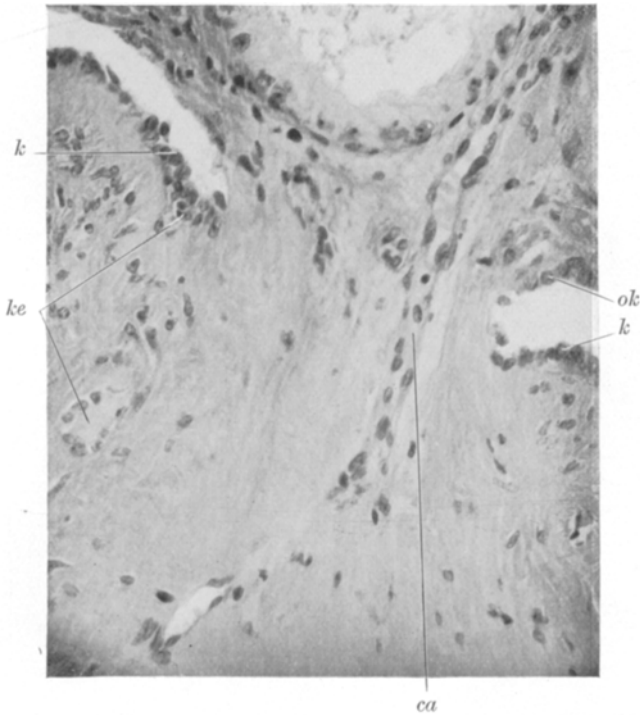


Abb. 13. Distales blasiges Ende einer Keimepithel-einsenkung (*ke*) im Ovarialstroma. Die das blasige Ende mit dem Keimepithel (*k*) verbindenden Teile der Einsenkung lagen in den folgenden Schnitten. *ca* = aus dem Hodengewebe einstrahlende Capillare; *ok* = Ovarialkapselepithel. Prot. IIA 3; 210 Tage n. d. Tr. Kupfercarmin-Pikroindigo. 350 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

chen, 2 Fälle mit wenigen und 4 Fälle mit fehlenden Primärfollikeln. In den ersten Fällen verhalten sich die Zahlen wie 3 : 1 : 1 : 1,3; in den letzteren wie 1 : 1 : 2 : 4. Es läßt sich hiernach eine gewisse Abhängigkeit der Primärfollikelzahl vom Erhaltungszustand des Keimepithels wohl annehmen.

In manchen Ovarien, wo das Keimepithel nur begrenzte Teile der Oberfläche bekleidet, ist es sehr auffallend, daß die Primärfollikel nur auf die unterhalb des Keimepithelstreifens liegenden Teile des Stromas beschränkt sind, während sie rechts und links davon fehlen. Auch diese

Erscheinung weist mittelbar auf die Abhängigkeit der Primärfollikel vom Keimepithel, d. h. auf ihre Neubildung aus demselben im Transplantat hin (Abb. 14a und b)¹⁾.

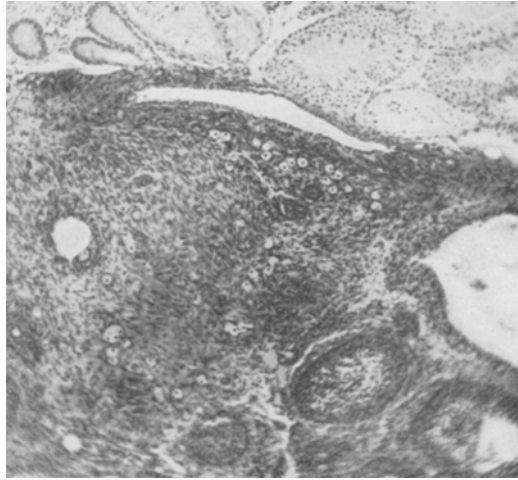


Abb. 14a und b. Primärfollikel unterhalb des Keimepithelrestes. Hohlraum zwischen Keimepithel und Ovarialkapselwand. Prot. ID 6; 173 Tage n. d. Tr. Kupfercarmin-Pikroindigo. 70mal. Red. $\frac{9}{10}$.

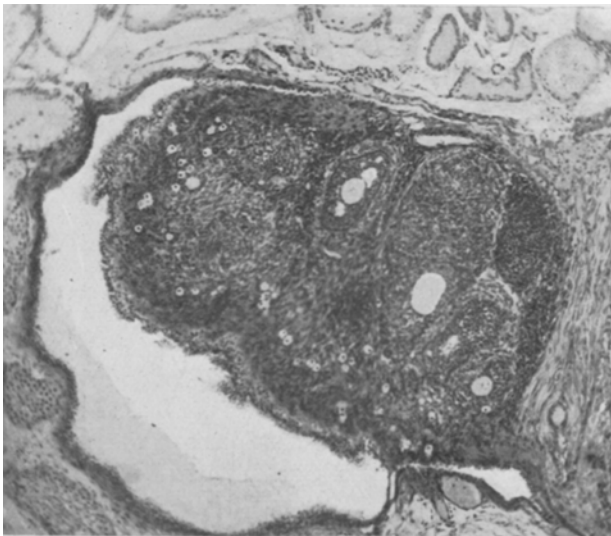


Abb. 14b.

¹⁾ Das Alter des implantierten Ovariums ist bei dieser Berechnung nicht in Betracht gezogen worden; aber da die meisten benutzten Weibchen in einem

V. Die Primärfollikel.

Die Zahl der Primärfollikel im normalen Ovarium des Meerschweinchens scheint nicht bedeutend zu sein; wenigstens sieht man keine solchen großen Haufen von Primärfollikeln, wie sie im normalen Ovarium des Kaninchens z. B. in die Augen fallen. Beim Meerschweinchen fand ich sie einzeln oder selten in Nestern von zwei bis drei Stück unter der Albuginea liegen, und ihre Zahl betrug auf einem Flachschnitt durch das ganze Ovarium eines 21 Tage alten Tieres 60—70—90 je nach dem Schnitt, in älteren Ovarien auch wohl bedeutend weniger, zwischen 10 und 20.

Unter solchen Umständen wird man erwarten dürfen, daß auch im überpflanzten Eierstock die Primärfollikelzahl nicht groß sein wird. Die meisten Forscher stimmen darin überein, daß bei der Transplantation die Primärfollikel derjenige Bestandteil des Ovariums sind, welcher am wenigsten von der anfänglichen Degeneration betroffen wird, sei es daß sie am widerstandsfähigsten gegen diese Schädigung sind, sei es daß sie dank ihrer Lage zunächst der Peripherie am günstigsten hinsichtlich der Ernährung von außen gestellt sind. Es können daher wohl sicherlich auch solche Primärfollikel erhalten bleiben, die im Augenblick der Transplantation bereits vorhanden waren.

Könnte nun diese vom Beginn der Transplantation an vorhandene Zahl von Primärfollikeln genügen, um den Bedarf des Transplantats im Laufe einer etwa 8 Monate langen¹⁾ Lebensdauer zu decken? Wie in den folgenden Kapiteln gezeigt werden soll, ist der Follikelverbrauch im transplantierten Ovarium ein sehr bedeutender, die Norm übertreffender; es müßte sich daher der Vorrat an Primärfollikeln (selbst wenn *alle* ursprünglich vorhandenen erhalten blieben, was durchaus unwahrscheinlich ist!) sehr bald erschöpfen. Wir werden daher schon durch diese Überlegung zu der Annahme gedrängt, die sich uns auch aus dem Vergleich des Erhaltungszustandes des Keimepithels und der Primärfollikelzahl ergab, daß nämlich eine Neubildung von Eizellen im Transplantat statt haben muß, auch wenn sie nicht unmittelbar zu beobachten ist. Diese Annahme gewinnt durch Untersuchung der tatsächlichen Primärfollikelzahl im Transplantat noch bedeutend an Wahrscheinlichkeit.

Es zeigte sich, daß von den 27 Ovarioteses 10 sehr zahlreiche, 4 zahlreiche, 5 wenige und 8 keine oder fast keine Primärfollikel enthielten. Unter der Rubrik „sehr zahlreiche Primärfollikel“ sind jene Ovarien verzeichnet, in denen sich über eine größere Anzahl von Schnitten mindestens je 40 bis 60 Primärfollikel zählen ließen, doch sind darunter auch Fälle,

Alter waren, wo von einer physiologischen Erschöpfung ihrer Ovarien im Augenblick der Transplantation nicht die Rede sein konnte, so dürfte dieser Einwand hier wohl unberücksichtigt bleiben.

¹⁾ In manchen Fällen anderer Beobachter noch längeren!

wo 80, 100, ja selbst bis zu 135 Stück pro Schnitt gezählt wurden (Abbildung 15). Das sind Zahlen, die das normale Ovarium erreichen und wohl nur durch eine Neubildung von Eizellen im Transplantat erklärt werden können.

In allen Ovarien wurden unter den Primärfollikeln solche angetroffen, die im Zugrundegehen begriffen waren. Das zeigte sich in deutlichster Weise am Kern, der eine mehr oder weniger starke Verdichtung des

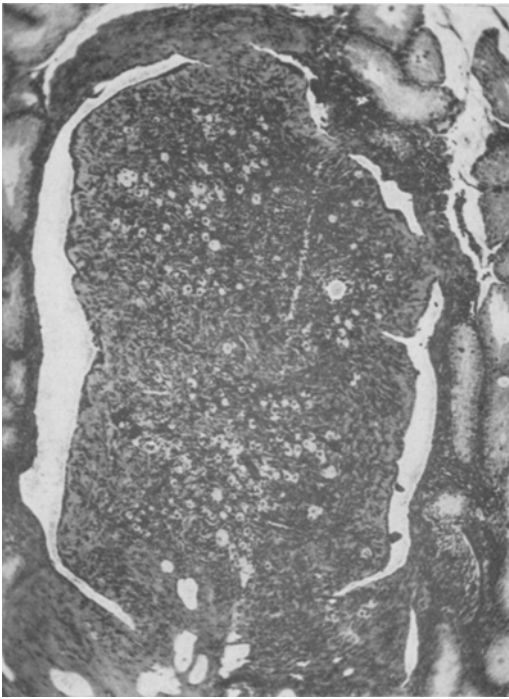


Abb. 15. Sehr zahlreiche Primärfollikel im Ovarialtransplantat. Große Ausdehnung des Keimepithels. Prot. ID 8; 21 Tage n. d. Tr. Eisenhäm.-Orange G. 70mal. Red. $\frac{9}{10}$.

Chromatins unter gleichzeitiger Schrumpfung seines Volumens aufwies. In manchen Ovarien waren diese pyknotischen Primärfollikel den normalen gegenüber stark vorherrschend; aber im allgemeinen war ihre Zahl nicht groß.

Eine genauere Betrachtung verdienen jene Fälle, wo auf sämtlichen Reihenschnitten durch das Ovarialimplantat nicht *ein* Primärfollikel gefunden wurde. Solcher Ovarien gab es 4 (vgl. die Übersichtstabelle): IA 1 (beide Ovarien, in den einen Hoden eingepflanzt), ID 3 und IIC 7. In 3 Ovarien (IA 1, ID 3) war das Keimepithel vollkommen zugrundegegangen; es ergibt sich

also auch hieraus jene Abhängigkeit der Primärfollikelzahl vom Keimepithel, die im vorigen Abschnitt bereits als wahrscheinlich dargestellt werden konnte. Aber auch die Menge der jüngeren Graaf'schen Follikel (Sekundärfollikel) steht wiederum in Zusammenhang mit der Zahl der vorhandenen Primärfollikel: nur in einem der eben genannten Fälle war eine größere Zahl von Sekundärfollikeln festzustellen (IIC 7, wo auch das Keimepithel erhalten war), während in 2 Fällen nur sehr wenige, in einem Fall gar keine Sekundärfollikel gefunden wurden.

Ziehen wir zum Vergleich noch die 4 Fälle heran, wo die Zahl der Primärfollikel sehr gering, d. h. fast gleich Null war (IIA 2, IIA 3, IIC 1 und

IIC 2): hier war das Keimepithel zwar in 3 Fällen erhalten, im vierten fehlte es; aber wiederum gab es nur einen Fall mit vielen Sekundärfollikeln, einen mit sehr wenigen und 2 Fälle, wo diese gänzlich fehlten¹⁾.

Diese Vergleichszahlen scheinen darauf hinzuweisen, daß beim Fehlen des Keimepithels eine Erschöpfung der Primärfollikelzahl eintritt, die als weitere Folge die Verringerung der Sekundärfollikelzahl nach sich zieht. Es ergibt sich daraus der *praktische Schluß*, daß zwecks längerer Erhaltung des transplantierten Ovariums in einem funktionsfähigen Zustand die Mit-Überpflanzung des möglichst gut erhaltenen Keimepithels eine notwendige Bedingung ist.

VI. Die Graafschen Follikel.

1. Die Sekundärfollikel.

Wie schon in der Erläuterung zur Übersichtstabelle der Versuche gesagt wurde, hat es sich als notwendig erwiesen, sämtliche Stadien der follikulären Entwicklung vom kugeligen Follikel ohne Höhle aufwärts bis zum ovalen Follikel mit exzentrischer kleiner Follikelhöhle und kompakter Granulosa zusammenzufassen und sie als *Sekundärfollikel* einerseits den *Primärfollikeln*, andererseits den großen, reifen oder fast reifen *Tertiärfollikeln*, mit vielschichtiger großzelliger Granulosa und großer Follikelhöhle, gegenüberzustellen. Eine solche Einteilung hat, wie gesagt, schon Sand (1919) getroffen, und sie erweist sich, wie wir sehen werden, als praktisch und theoretisch gleich wichtig (vgl. Abschnitt VIII).

Sekundärfollikel in allen Entwicklungsstadien werden im transplantierten Ovarium häufig angetroffen und sie beherrschen in einer großen Zahl von Fällen vollkommen das Bild des Transplantats. Die untenstehende Tabelle unterrichtet über die relative Zahl der Sekundärfollikel

Tabelle 1.

Verhältnis der Sekundärfollikel (II) zu den Primärfollikeln (I).
(Bezeichnungen wie in der Übersichtstabelle)

II sehr zahl- reich	I	II zahlreich	I	II wenig	I	II keine	I
IB 6 Ov. 1	+++	IB 2	+	IA 1 Ov. 1	0	IA I Ov. 1	0
IB 6 Ov. 2	+++	IB 9, 10 Ov. 3	+++	IA 2	+	IB 9, 10 Ov. 1	+++
IC 3	++	IC 10	+++	IA 3 Ov. 1	+	IB 9, 10 Ov. 2	+++
ID 5	+++	ID 8	+++	IA 3 Ov. 2	+	IC 8	++
ID 6	+++	IIC 7	0	IB 9, 10 Ov. 2	+	II A 3	+—0
II A 1	+++			ID 3	0	IIC 1	+—0
II A 2	+—0			II B 1	+		
				II C 2	+—0		
				II C 5	+		
7		5		9		6	

¹⁾ Näheres über das Verhältnis von Sekundär- und Primärfollikelzahl im nächsten Abschnitt.

in den einzelnen Fällen und zeigt gleichzeitig, in welchem Verhältnis die Zahl der Sekundärfollikel zur Zahl der Primärfollikel stand¹⁾.

Es ergibt sich, daß in 12 Fällen sehr zahlreiche bis zahlreiche Sekundärfollikel vorhanden waren; davon waren in 8 Fällen sehr zahlreiche und in je einem Fall zahlreiche, wenige, fast keine und gar keine Primärfollikel zu finden.

Nicht weniger lehrreich als diese beiden ersten Gruppen ist die dritte, mit den Fällen, wo nur wenige Sekundärfollikel vorhanden waren. Von diesen 9 Fällen besaßen 6 auch nur wenige Primärfollikel, 1 zeigte fast keine, 2 gar keine Primärfollikel. In der vierten Gruppe, wo Sekundärfollikel fehlten, waren von 6 Fällen in dreien auch keine oder fast keine Primärfollikel vorhanden. In 2 Ovarien fanden sich sehr zahlreiche Primärfollikel (IB 9 und 10, Ovarium 1 und 2): es sind das aber Ovarialtransplantate, die nur 18 Tage alt waren und in denen augenscheinlich die regenerative Phase der Transplantatentwicklung noch nicht eingesetzt hatte oder noch nicht genügend fortgeschritten war.

Schon bei der Betrachtung der Primärfollikelzahl im vorigen Abschnitt war eine Abhängigkeit der Sekundärfollikelzahl von ihr wahrscheinlich geworden. Die Zahlen der obenstehenden Tabelle 1 weisen mit allem Nachdruck darauf hin, daß diese Abhängigkeit eine sehr enge ist und daß im allgemeinen eine direkte Proportionalität zwischen der Anzahl der vorhandenen Sekundär- und Primärfollikel besteht.

Von den verschiedenen Entwicklungsstadien des Sekundärfollikels sind die ersten Stufen, wo der Follikel noch eine kompakte Masse ohne Höhle darstellt und wo nur eine mehrschichtige Granulosa und schwach ausgebildete Theca die Eizelle umgibt, verhältnismäßig am seltensten anzutreffen. Am häufigsten tritt der Sekundärfollikel in Form eines ovalen Gebildes auf, an dessen einem Ende die kleine Follikelhöhle, am anderen Ende die wohlerhaltene Eizelle liegt. Die Granulosa besteht noch aus kleinen, dichtgedrängten Zellen, mit großem, aber ziemlich dichtem Kern und mit wenig Protoplasma. Die Theca interna ist deutlich zu erkennen, mit flachen, bindegewebszellenartigen Zellen, bisweilen hier und da Capil-

¹⁾ Die Bewertungen „sehr, zahlreich“, „zahlreich“ und „wenig“ Sekundärfollikel müssen folgendermaßen verstanden werden: Waren die Sekundärfollikel im Ovarium so selten, daß viele Schnitte überhaupt keine aufwiesen und auf den übrigen Schnitten nur vereinzelte angetroffen wurden, so wurde dieses Ovarium unter die Rubrik „wenig Sekundärfollikel“ gerechnet; diese Unterscheidung machte keinerlei sachliche Schwierigkeiten. Die Unterscheidung zwischen „sehr zahlreich“ und „zahlreich“ war dagegen eine mehr subjektive und richtete sich, da exakte Zählungen nicht ausgeführt wurden, nach dem allgemeinen Eindruck des Ovars. Wie aus dem folgenden hervorgeht, spielte die mangelnde Genauigkeit hier keine Rolle, da diese beiden Rubriken gemeinsam behandelt werden konnten. Trotz der Subjektivität dieser Bewertung glaubte ich die Trennung beibehalten zu sollen, da sie immerhin einen gewissen Hinweis auf den mehr oder weniger normalen Zustand des Ovariums bedeutet.

laren enthaltend. Man trifft auf einem Schnitt durch ein Transplantat oft bis zu 10 und mehr solcher Follikel an, die im größten Durchmesser etwa 0,35 bis 0,42 mm messen; ihre Gesamtzahl mag in gut erhaltenen Ovarialtransplantaten 100 und darüber betragen.

Das Schicksal der Sekundärfollikel im Transplantat kann ein verschiedenes sein: entweder sie entwickeln sich weiter und es gehen aus ihnen die erwähnten großen, fast oder ganz sprungreifen Follikel hervor; oder aber es setzen degenerative Veränderungen an ihnen ein und sie gehen zugrunde. Von diesen beiden Möglichkeiten ist die erstere jedenfalls die bedeutend seltenere, denn man findet zwar in allen Ovarien zugrundegehende Sekundärfollikel in verschiedenen Stadien der Auflösung und in größerer Zahl, aber bei weitem nicht immer die reifen Tertiärfollikel. Diese werden im nächsten Abschnitt gesondert behandelt werden; hier sei nur vorgreifend bemerkt, daß die Entwicklung zum reifen Tertiärfollikel augenscheinlich sehr rasch vor sich geht, da Zwischenstufen zwischen dem so häufigen, etwa 0,4 mm messenden Sekundärfollikeln und den typischen etwa 0,8 bis 1,2 mm messenden Tertiärfollikeln nicht häufig angetroffen werden.

Vor der Beschreibung der degenerativen Veränderungen, die mit dem Untergang des Follikels enden, muß noch eingeschaltet werden, daß auch an den Sekundärfollikeln typische Erscheinungen einer beginnenden Atresie beobachtet werden können. Es kommt zu einer partiellen Auflösung der an die Follikelhöhle grenzenden Granulosazellen, die sich aus dem Verbande lösen, frei im Liquor schwimmen und deren Kerne jene von Salazar (1919, 1922, zit. nach Athias) und A. beschriebene Chromatolyse sehr deutlich zeigen (Abb. 16). Hierbei bleiben aber die Eizelle und ihr Kern vollkommen unberührt, auch die tieferen Schichten der Granulosa und die Theca interna bleiben unberührt von diesem Prozeß; auch findet man, als Zeichen der Lebensfähigkeit dieser Follikel fast immer mehr oder weniger zahlreiche Mitosen der Granulosazellen (Abb. 17). Man erhält also den Eindruck, daß diese atretischen Prozesse hier keinen größeren Umfang annehmen, von den Wucherungsvorgängen in der Granulosa übertroffen werden, und daß diese Follikel ihre weitere Entwicklung und Reifung durchzumachen befähigt sind. Wenigstens konnten niemals Sekundärfollikel beobachtet werden, die eine weiter fortgeschrittene Atresie zeigten oder auf Grund atretischer Vorgänge im Untergehen begriffen waren.

Ganz anderer Art sind die *degenerativen Vorgänge* an den Sekundärfollikeln. Schon bei Betrachtung eines Ovarialdurchschnittes bei schwacher Vergrößerung fallen gewisse Bezirke in die Augen, die dunkler erscheinen als das übrige Bild (Abb. 18). Wie stärkere Vergrößerungen zeigen, handelt es sich um Sekundärfollikel, deren Granulosazellen sehr dicht gedrängt liegen, wobei ihre Kerne kleiner, aber gleichzeitig dunkler

geworden sind, die Theca fehlt in solchen Follikeln meist ganz, auch Eizelle und Eikern sind meist in Zerfall. Es wurde schon in Abschnitt 3

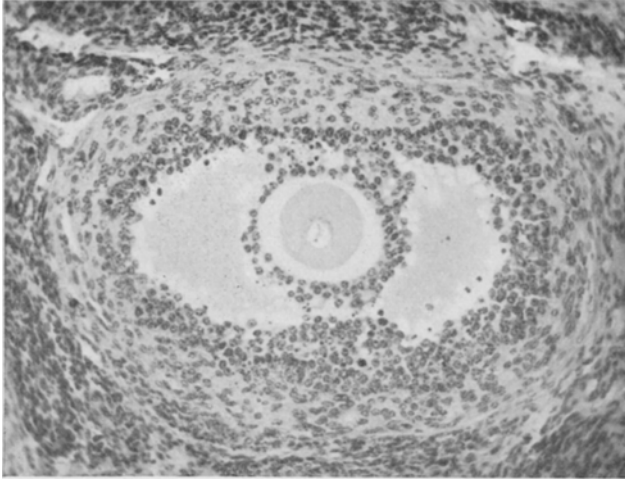


Abb. 16. Sekundärfollikel mit beginnender Atresie. Chromatolyse einzelner Granulosazellen; Eizelle und -kern gut erhalten, ebenso die tieferen Schichten der Granulosa und die Theca interna. Prot. ID 6; 173 Tage n. d. Tr. Eisenhäm. 180 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

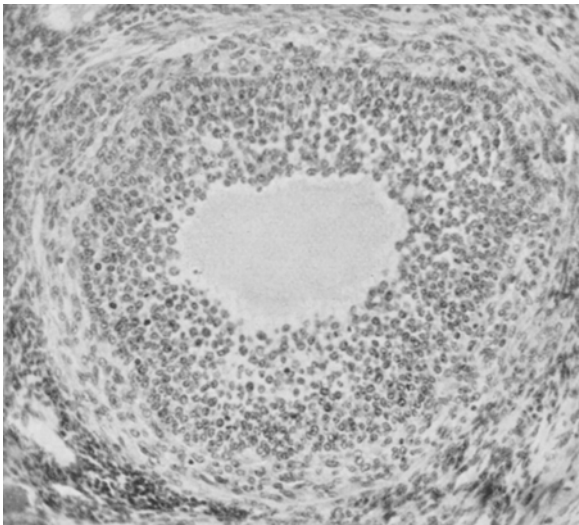


Abb. 17. Sekundärfollikel. Granulosa stark entwickelt. Mitosen; Chromatolyse kaum angedeutet. Prot. ID 6; 173 Tage n. d. Tr. Häm.-Eos. 180 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

darauf hingewiesen (S. 436), daß die bindegewebige Degeneration der zentralen Teile des überpflanzten Eierstocks fortschreiten und einen

Follikel nach dem anderen ergreifen kann. Gerade an den Sekundärfollikeln, die der zentralen Bindegewebsmasse zunächst liegen, zeigen sich diese Vorgänge besonders häufig; aber auch sonst trifft man allenthalben zwischen normalen Follikeln auf die meist stark zusammengepreßten Reste solcher degenerierender Follikel.

Der Prozeß, der oben nur ganz kurz angedeutet werden konnte, beginnt mit dem Verschwinden der Theca interna. Gleichzeitig setzt die beschriebene Verdichtung der Granulosazellen und ihrer Kerne ein. Nun drängen sich, von außen kommend, Bindegewebszellen zwischen die Masse der Granulosazellen und lockern diese allmählich auf, dringen bis zur Follikelhöhle vor und bilden hier ein Endothel, dazwischen auch

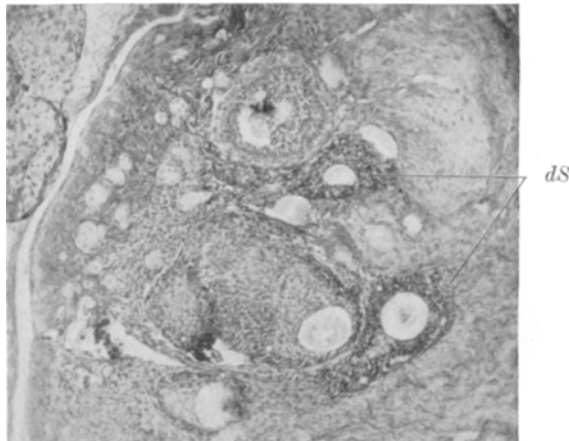


Abb. 18. Sekundärfollikel in Degeneration (*dS*); verdichtete, dunkle Granulosa, fehlende Theca interna. Prot. IC 10; 140 Tage n. d. Tr. Van Gieson. 80mal. Red. $\frac{1}{10}$.

einen breiteren bindegewebigen Ring um die Höhle. Auch Capillaren wachsen in die Granulosa hinein. Die Kerne der Granulosazellen zeigen verschiedene Degenerationsformen; Karyorrhesis wird häufig beobachtet, daneben aber auch ein eigentümlicher Fragmentationsprozeß des Kernes, vielleicht eine Art amitotischer Teilung, als deren Ergebnis Zellen mit zwei dicht nebeneinander liegenden Kernen beobachtet werden. Solche Zellen mit „gepaarten Kernen“ sind für die weiter fortgeschrittene Degeneration sehr kennzeichnend (Abb. 19). In diesem Stadium ist die Auflockerung der Granulosa durch die eindringenden Capillaren und Bindegewebszellen schon eine weitgehende. Nun sieht man auch zahlreiche Leukocyten in den Capillaren und im Gewebe auftreten (es konnten Lymphocyten, polynukleäre, eosinophile und basophile Leukocyten festgestellt werden), und schließlich haben wir einen Gewebekomplex vor uns, der dank der Auflockerung einen bedeutend größeren Raum einnimmt,

als der ursprüngliche Follikel, und aus teils normalen, teils zugrundegehenden Granulosazellen, aus Fibroblasten, Bindegewebszellen und -fasern, aus Capillaren und verschiedenen Leukocytenformen besteht.

Es ergeben sich also ähnliche Bilder, wie sie aus der Degeneration der Follikel im Anfangsstadium nach der Transplantation hervorgehen. Das weitere Schicksal dieser Gewebekomplexe ist, daß die bindegewebigen Bestandteile (Fibroblasten, Bindegewebszellen und -fasern) immer mehr

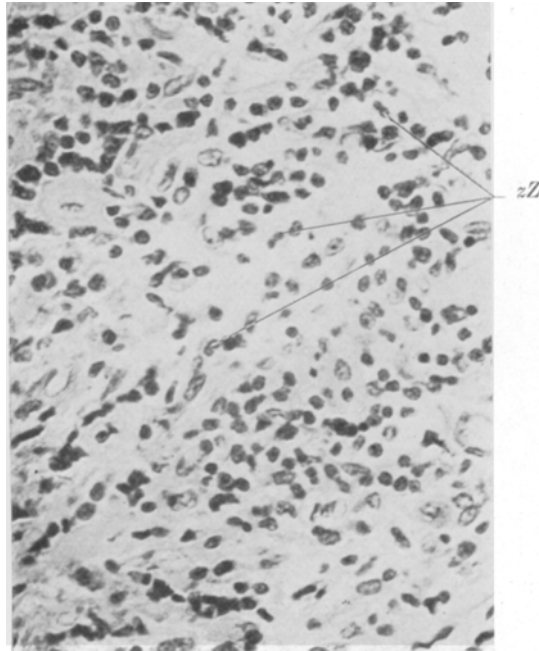


Abb. 19. Ausschnitt aus dem Gewebekomplex eines zugrundegehenden Sekundärfollikels; Granulosazellen in verschiedenen Degenerationsstadien; zweikernige Zellen (zZ), zahlreiche Fibroblasten, Capillaren. Prot. IC 8; 89 Tage n. d. Tr. Häm.-Eos. 500mal. Red. $\frac{9}{10}$.

zunehmen, während die Follikelelemente immer mehr schwinden, bis schließlich ein faseriges Bindegewebe den Follikel ersetzt hat und nur noch die Follikelhöhle an den ursprünglichen Zustand erinnert.

Ein genaueres Eingehen auf diese Vorgänge war notwendig, da gewisse Stadien, wenn eine Reihe solcher zugrundegehender Follikel nebeneinander liegt, zu Verwechslungen mit dem sog. interstitiellen Gewebe Anlaß geben können. Gegen eine solche Verwechslung schützt der Umstand, daß das interstitielle Gewebe, das jedenfalls vornehmlich aus der hypertrophischen Theca interna atresierender Follikel hervorgeht, aus großen epitheloiden Zellen besteht. Ein Vergleich zwischen meiner Abb. 20

und dem Bilde, das *Steinach* (1916) bei schwächer Vergrößerung (Taf. 32, Abb. 2) vom bestrahlten Ovarium des Meerschweinchens gibt, zeigt jedoch, daß eine solche Verwechslung von interstitiellen Zellen und degenerierenden Granulosazellen im Bereich des Möglichen liegt. In der Abbildung von *Steinach* sieht man die gleiche undeutliche Abgrenzung der ursprünglichen Follikel gegeneinander, deren Form in beiden Fällen aber doch noch zu erkennen ist; auch die Follikelhöhlenreste stellt man hier wie dort fest.



Abb. 20: Ovarialtransplantat mit zahlreichen degenerierenden Sekundärfollikeln. Prot. IC 8; 89 Tage n. d. Tr. Van Gieson. -80 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

2. Die Tertiärfollikel.

Die Übergangsstadien vom Sekundärfollikel, wie er im vorigen Abschnitt beschrieben wurde, zum reifen Tertiärfollikel findet man verhältnismäßig selten; wenn Graafsche Follikel im transplantierten Ovarium vorhanden sind, so wird das Bild entweder vom Sekundärfollikel (größter Durchmesser etwa 0,42 mm) oder vom reifen Tertiärfollikel (größter Durchmesser etwa 0,7 bis 1,3 mm) beherrscht. Man muß also annehmen, daß die Zwischenstadien im allgemeinen rasch durchlaufen werden, während das Ausgangs- und das Endstadium beständiger sind. Bisweilen ist es allerdings nicht leicht oder kaum möglich, sich über die tatsächliche Größe eines Follikels genau zu unterrichten, da die reifen Follikel, wenn sie von sehr großen Ausmaßen sind, die kleineren zusammenpressen, wodurch die Beurteilung der Größe dieser letzteren erschwert wird.

Von den 27 intratesticulären Ovarialtransplantaten, die zur Untersuchung kamen, wiesen 14 die großen Tertiärfollikel auf; davon waren 13 hormonal positiv, eines hormonal negativ (auf diese Beziehung zwischen Gegenwart der Tertiärfollikel und hormonalem Effekt wird in Abschnitt VIII ausführlicher eingegangen). Die Zahl der im einzelnen Fall vorhandenen reifen Tertiärfollikel wechselte stark; in einigen Fällen war nur einer, in anderen 2 oder 3, wieder in anderen 6 bis 10 vorhanden, und schließlich gab es 2 Fälle, in denen ihre Zahl bedeutend höher war und über 20 betrug. Die Größe des Follikels schwankte: in der Übersichtstabelle ist jedesmal der größte Durchmesser des größten Follikels angegeben; wie man sieht, bewegt sich dieser zwischen 0,7 und 1,3 mm.

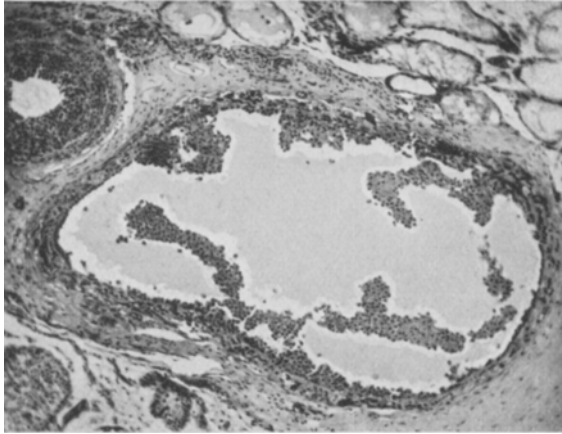


Abb. 21. Tertiärfollikel (größter Durchmesser etwa 1,35 mm) mit stark zerklüfteter Granulosa; Theca interna schwach entwickelt. Positiver Fall. Prot. IIB 1; 69 Tage n. d. Tr. Eisenhäm. 70 mal, Red. $\frac{3}{4}$.

Bei einer Charakterisierung dieser Follikel ist das Hauptgewicht auf die starke *Entwicklung der Granulosa* und die Bildung einer *großen Follikelhöhle* zu legen. Die Granulosa kleidet in einer Dicke von vielen Zellenlagen (man zählt bis zu 15 und mehr) die Follikelhöhle aus; ihre Zellen sind groß, mit rund-ovalem, chromatinreichem Kern und einem dichten Plasmakörper, in dem sich Einschlüsse oder Vakuolen irgendwelcher Art, wenigstens bei den gewöhnlichen histologischen Methoden, nicht erkennen lassen. Im Sudanpräparat lassen sich feinste Fetttröpfchen in geringer Zahl feststellen. Selten nur stellt die Granulosa eine kompakte Masse, wie etwa in den jüngeren Follikeln dar, meist ist sie überall von kleineren oder größeren Hohlräumen durchsetzt, die sozusagen Ableger der großen Follikelhöhle darstellen und mit dieser häufig in Verbindung stehen. Der Follikel bietet somit ein Bild dar, wie es auch im normalen Ovarium häufig beobachtet wird. In extremen Fällen ist jene Zerklüftung der Granu-

losa so weitgehend, daß zwischen den einzelnen Höhlen nur schmale, aus 2 bis 3 Zellreihen bestehende Bänder oder Brücken von Granulosazellen sich hinziehen (Abb. 21). Das Verhalten der Eizelle und ihres Kernes ist verschieden in diesen großen Follikeln: man findet Fälle, wo der Follikel höchst entwickelt ist und wo Eizelle und Kern gut erhalten sind; andere Fälle, wo bereits in kleineren Tertiärfollikeln die Eizelle im zugrundegehen und der Kern verschwunden ist.

Der Zustand der Theca interna dieser Tertiärfollikel steht in so offenbarem Zusammenhang mit gewissen, in der Granulosa sich abspielenden Vorgängen, daß die Beschreibung dieser letzteren vorausgeschickt werden muß.

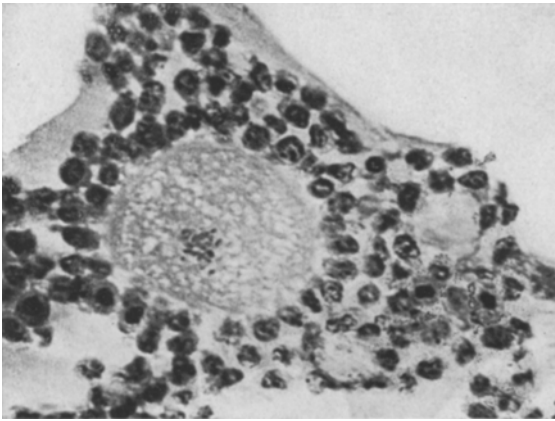


Abb. 22. Mitosen der Granulosazellen in einem voll entwickelten Tertiärfollikel. In der Mitte die Eizelle mit zugrundegehendem Eikern. Positiver Fall. Prot. IIB 1; 69 Tage n. d. Tr. Kupfercarmin-Pikroindigo. 500 mal. Red. $\frac{1}{10}$.

Ein gutes Kriterium für den Erhaltungszustand eines Follikels ist das Vorhandensein oder Fehlen von mitotischen Teilungen der Granulosazellen. Im allgemeinen muß man sagen, daß solche Teilungen nur selten in den Tertiärfollikeln angetroffen werden; doch gab es Fälle, wo die Granulosa sehr stark entwickelt und von Hohlräumen durchsetzt war und wo dennoch zahlreiche Mitosen im Gange waren (Abb. 22). Solche Fälle gehören aber zu den Ausnahmen. Für gewöhnlich beobachtet man an den Tertiärfollikeln bereits *die ersten Anfänge einer Atresie*, die sich in chromatolytischen Erscheinungen am Zellkern und in einer Loslösung dieser Zellen aus dem Verbande der Granulosazellen äußert. Zunächst werden die der Follikelhöhle benachbarten Zellen von der Chromatolyse betroffen, doch allmählich dringt der Prozeß auch in die tieferen Lagen der Granulosa vor. Diese Vorgänge sind von *Salazar* (zit. nach *Athias* 1922) ausführlich für das normale Ovarium beschrieben worden; sie gehen im

Transplantat augenscheinlich in entsprechender Weise vor sich, so daß sich ihre Beschreibung erübrigt. Abb. 23a zeigt mehrere Follikel in verschiedenen Stadien: mit unveränderter Granulosa, mit beginnender Chromatolyse und mit fast verschwundener Granulosa. Die Follikel mit fast vollkommen zugrunde gegangener Granulosa sind im allgemeinen selten; meist trifft man eben die ersten Anfänge der atretischen Prozesse an.

Wie gesagt, ist eine starke Vermehrung der Granulosazellen für den Tertiärfollikel bezeichnend; die Wucherung der Granulosa kann in manchen Fällen so weit gehen, daß die Follikelhöhle stark eingeengt

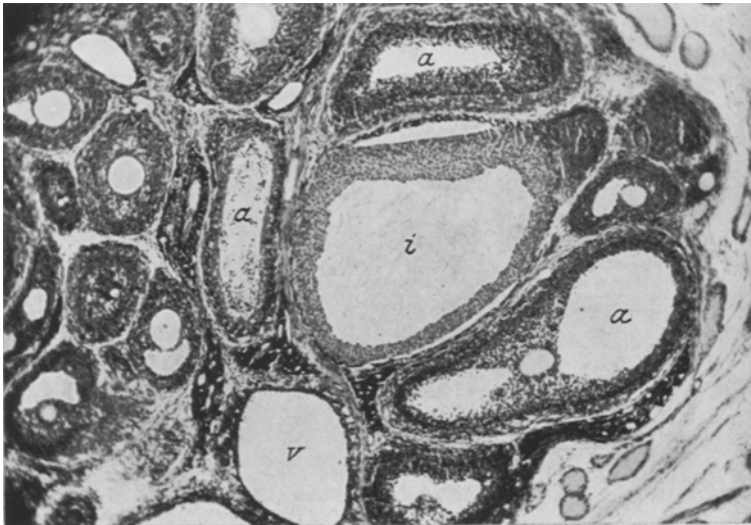


Abb. 23a. Verschiedene Stadien der Tertiärfollikel: *i* = mit intakter Granulosa, *a* = mit verschieden weit vorgeschrittener Chromatolyse und Desquamation der Granulosa, *v* = mit fast verschwundener Granulosa. Positiver Fall. Prot. IB 6; 176 Tage n. d. Tr. Kupfercarmin-Pikroindigo. 60 mal. Red. $\frac{1}{10}$.

wird, ja, bis auf geringfügigste spaltförmige Reste ganz verschwindet [Abb. 23b¹⁾]. Die Eizelle, die gut erhalten sein kann, liegt dann mitten im Granulosagewebe, ohne daß man von einem Cumulus oophorus sprechen könnte, der sonst immer klar zu sehen ist und bei den atretischen Veränderungen sich auch länger hält, als die übrigen Teile der Granulosa. Wie geht nun diese Vermehrung der Granulosazellen vor sich? Es wurde erwähnt, daß Mitosen immerhin selten sind; auf diese kann die Wucherung

¹⁾ Bei Betrachtung der Abb. 23b könnte man im Zweifel sein, ob der obere Follikel mit Eizelle seiner Größe nach als Tertiärfollikel zu bezeichnen wäre; es sei dazu bemerkt, daß der abgebildete Schnitt nur deswegen gewählt wurde, weil er die Lage der Eizelle besonders charakteristisch zeigt, er stellt aber keineswegs den größten Durchschnitt durch diesen Follikel dar.

also kaum zurückgeführt werden. Man beobachtet aber in den Tertiärfollikeln, die von der Atresie noch nicht ergriffen sind, Erscheinungen an den Kernen der Granulosa-zellen, die, wie es scheint, nur als *amitotische Kernteilungen* aufgefaßt werden können.

Abb. 24 zeigt einen Komplex von Granulosazellen; der Kern der einen ist hantelförmig eingeschnürt, ein schmales Verbindungsstück vereinigt die beiden kugelig Kernhälften; in anderen Zellen (Abb. 25) ist die Teilung bereits vollzogen, man sieht zwei verhältnismäßig kleine Kerne in einer Zelle liegen. Es lassen sich alle Übergangsstadien dieser amitotischen Kernteilung feststellen. Die Teilung wird damit eingeleitet, daß der Kern seine rund-ovale Form verliert und etwa Sichelgestalt annimmt (Abb. 24 und 25), wenigstens findet man solche „Sichelkerne“ besonders häufig dort, wo auch die Kern-durchschnürungen zahlreich sind. Die aus der Teilung hervorgehenden, eng beieinanderliegenden „gepaarten“ Kerne, die zunächst kleiner als normal sind, können augenscheinlich auf ihre normale Größe heranwachsen, denn man findet gepaarte Kerne auch von normaler Größe in einer Zelle liegen. Da das aber nur selten der Fall ist, so findet wohl die Zellteilung im allgemeinen statt, bevor noch die Kerne herangewachsen sind.

Bei der Beschreibung der Degeneration der Sekundärfollikel sind ähnliche Zellformen mit gepaarten Kernen beschrieben worden

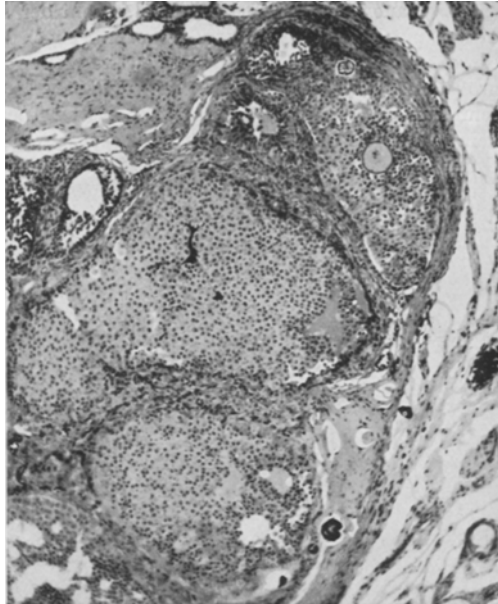


Abb. 23b. Sehr starke Entwicklung der Granulosa; die Follikelhöhle ist bis auf geringe spaltförmige Reste geschwunden. Positiver Fall. Prot. IA 1; 66 Tage n. d. Tr. Eisenhäm. 70 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

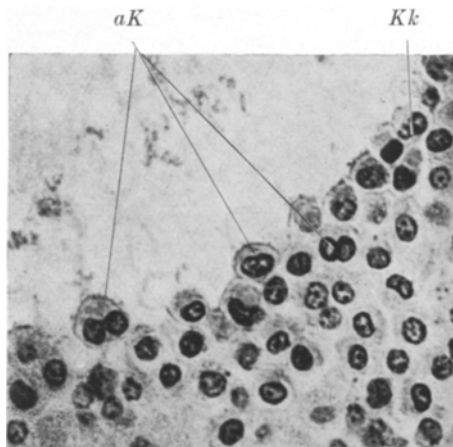


Abb. 24. Amitotische Kernteilungen (*aK*) der Granulosazellen in einem voll entwickelten Tertiärfollikel; *Kk* = Abschnürung einer Kernknospe. Keine Chromatolyse. Positiver Fall. Prot. IA 2; 56 Tage n. d. Tr. Van Gieson. 500 mal.

(S. 455); auch hier, im Tertiärfollikel, macht der Prozeß einen pathologischen Eindruck, insofern als die Kerndurchschnürungen häufig sehr ungleichmäßig sind: es schnürt sich in diesen Fällen gewissermaßen nur eine kleine Knospe von dem größeren Restkern ab (Abb. 24kk). Ferner beobachtet man auch Kerndurchschnürungen, die zur Bildung von 3, statt 2 Tochterkernen führen. In den Follikeln, wo diese Amitosen vorkommen, werden mitotische Kernteilungen der Granulosazellen nicht beobachtet. Augenscheinlich setzen nach dieser Periode der Vermehrung durch Amitose die atretischen Veränderungen mit Chromatolyse der Kerne ein; wo die Amitosen zahlreich sind, findet man keine Chromatolyse

oder nur die ersten Andeutungen einer solchen; umgekehrt fehlen die Amitosen in der Granulosa, wenn die Chromatolyse in vollem Gange ist.

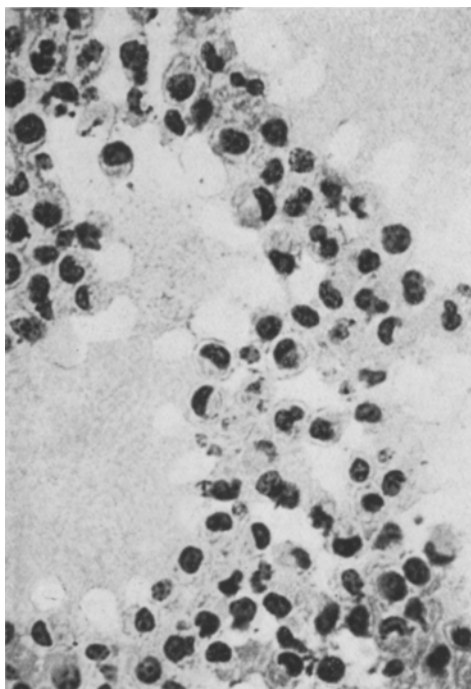


Abb. 25. Amitotische Kernteilungen der Granulosazellen in einem voll entwickelten Tertiärfollikel. Zahlreiche „Sichelkerne“. Beginnende Chromatolyse. Positiver Fall, Prot. IIA 3; 211 Tage n. d. Tr. Van Gieson. 500 mal.

Die Geschichte der Granulosa im Tertiärfollikel ist also folgende: erst Vermehrung durch mitotische Kernteilungen, dann eine Periode der (pathologischen?) Vermehrung auf amitotischem Wege und schließlich die Atresie mit Chromatolyse und Abstoßung.

Das Schicksal der Theca interna ist eng damit verknüpft; während der ersten und zweiten Periode, also während der Zeit des intensiven Granulosawachstums, ist die Theca im allgemeinen rein bindegewebiger Natur, aus flachen langgestreckten Zellen, mit wenig Plasma, bestehend. Außerordentlich stark ist ihr Gehalt an Capil-

laren, so daß ihre flachen Zellen gegenüber den mit Blut prall gefüllten Capillaren vollständig in den Hintergrund treten. Es macht dann den Eindruck, daß die Granulosa von einem Capillarnetz, nicht aber von einer Theca interna umgeben sei (Abb. 26). Die Theca gewinnt erst an Bedeutung, wenn die Atresie der Granulosa eingesetzt hat, dann nimmt sie an Dicke zu, die Zellen werden plasmareicher, ihre Kerne gehen aus der langgestreckten in eine rundovale Form über; man trifft, wenn auch nicht zahlreiche Mitosen an, und es entstehen die epitheloiden Zellen, aus denen bei voller Atresie des Follikels die Thecaluteinzellen hervorgehen.

3. Atretische Follikel und interstitielle Zellen.

Steinach und *Athias* haben die große Menge atresierender Follikel im transplantierten Ovarium betont. Soweit das die ersten Anfänge der Atresie, wie sie im vorigen Abschnitt beschrieben wurden, angeht, kann ich diese Befunde, wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, bestätigen. Nicht aber was die volle Atresie mit Wucherungen der Theca interna und nachfolgender Ausschüttung von Thecaluteinzellen ins Stroma des Ovariums anbetrifft. Eine Wucherung der Theca konnte in den mir vorliegenden Fällen nur sehr selten festgestellt werden. Von den 14 Fällen,

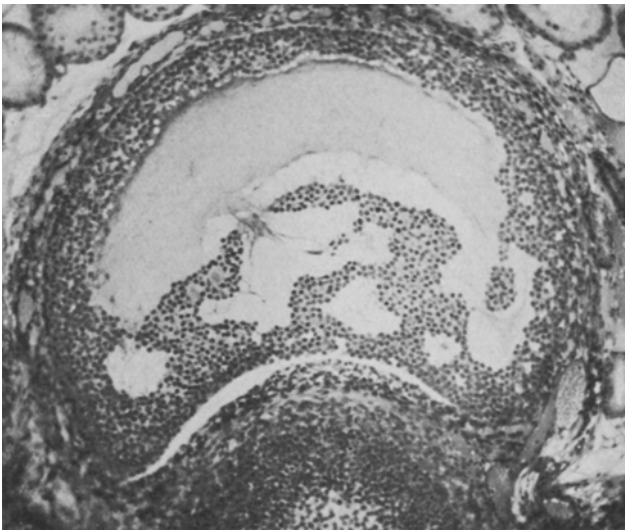


Abb. 26. Capillarnetz der Theca interna in einem voll entwickelten Tertiärfollikel mit intakter Granulosa (keine Chromatolyse). Positiver Fall. Prot. IB 6; 176 Tage n. d. Tr. Kupfercarmin-Pikroindigo. 100 mal. Red. $\frac{2}{10}$.

die Tertiärfollikel enthielten, wiesen nur 2 (IIA 1 und IIA 3) solche Stadien auf, wie sie z. B. *Athias* (1922) in Abb. 25 seiner Arbeit abbildet und wie sie nach ihm im Transplantat häufig und „sehr ausgesprochen“ sind: die Granulosa ist vollkommen verschwunden, die wuchernden Thecazellen nehmen den ganzen Binnenraum des Follikels ein. *Pettinaris* (1924) Befunde scheinen mit den meinigen übereinzustimmen; auch er erwähnt, daß die Follikelatresie auf einem Anfangsstadium halt zu machen scheint, und daß die Entwicklung zu den „falschen Corpora lutea“ selten zu beobachten ist.

Noch seltener als das Bild der Thecawucherung war der Befund von *Thecaluteinzellen* im Stroma. Das typische Bild einer Thecaluteinzellenmasse wurde eigentlich nur einmal beobachtet, und zwar in einem der

beiden eben erwähnten Fälle (IIA 1). Hier lagen die gelblichen, zum Teil stark vakuolisierten Zellen mitten zwischen den Follikeln verschiedener Größe im Stroma (Abb. 27), an das Bild erinnernd, das *Steinach* (1916) in Abb. 3 Taf. 32 seiner Arbeit gibt. In mehreren anderen Fällen, wo ähnliche Zellen in den überpflanzten Ovarien beobachtet wurden, war ihre Diagnose als Thecaluteinzellen starken Zweifeln ausgesetzt, und zwar aus folgenden Gründen.

Das zentrale Bindegewebe des Ovarialtransplantats enthält nicht selten mehr oder weniger umfangreiche Anhäufungen großer runder, ovaler oder durch gegenseitige Abplattung polygonaler Zellen, die durch ihre

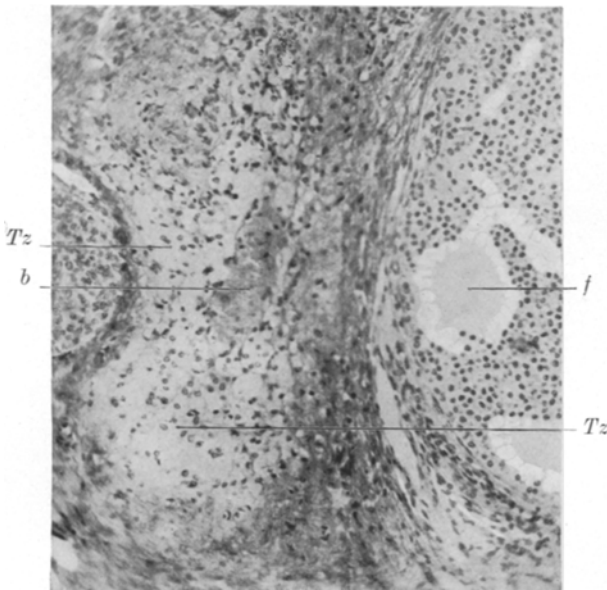


Abb. 27. Thecaluteinzellen (Tz) im Stroma des Ovarialtransplantats. *b* = Bindegewebe; *f* = Tertiärfollikelanschnitt. Positiver Fall. Prot. IIA 1; 61 Tage n. d. Tr. Van Gieson 140 mal. Red. $\frac{1}{10}$.

gelbliche Farbe in die Augen fallen. Bald sind die Grenzen der einzelnen Zellen in diesen Haufen deutlich zu erkennen (Abb. 28), bald verschwimmen die Grenzen oder sind nur teilweise festzustellen, und in manchen Fällen fließen die Zellen zu mehrkernigen Gebilden oder sogar zu großen Syncytien zusammen. Je nachdem ist auch die Zahl der Kerne verschieden; wenn auch ein- und zweikernige Formen vorherrschen, so findet man doch nicht selten auch fünf- und mehrkernige Zellen. Die Kerne sind groß, rund-oval, mit großem zentralen Nucleolus; bisweilen erscheinen die Kerne auch zackig und unregelmäßig; ihre Färbbarkeit ist stets eine sehr gute. Das Plasma dieser Zellen kann verschiedengestaltig sein. In der Mehrzahl der Fälle zeigt es im Paraffinschnitt einen grob- oder fein-

vakuoligen Bau mit vereinzelt kleinen homogenen Stellen; nur diese letzteren nehmen Plasmafarbstoffe besser an, im übrigen behält der Zellkörper jenen gelblichen Ton, den auch das ungefärbte Präparat besitzt. Ein mit Sudan gefärbter Gelatineschnitt (nach Formolfixierung) zeigt an Stelle der Vakuolen eine dichtgedrängte Menge feinerer und gröberer, leuchtend orange gefärbter Fettkügelchen; die Zellen sind von diesen Fetttropfen bisweilen so erfüllt, daß der Kern von ihnen eingedellt wird und eben jene oben erwähnte unregelmäßig zackige Form annimmt. Dieser Fettgehalt ist meist so charakteristisch, daß ich diese Zellen in einer die Knochenbildung behandelnden Arbeit (Voss 1924) unverbindlich als „fetthaltige Zellen“ bezeichnet habe.

Ihr Plasma kann aber, wie gesagt, auch anders gestaltet sein. Man findet diese Zellen auch ganz frei von Fett, mit dem gleichen voluminösen Zellkörper, der aber eine feine, zum Teil auch gröbere Granulierung erkennen läßt (Paraffinmaterial). Im Schnitt, der mit Eisenhämatoxylin nach Heidenhain gefärbt ist, erweisen sich diese Granula als stark siderophil (Abb. 29); sie nehmen mitunter eine Größe an, daß man sie schon nicht mehr als Granula, sondern als siderophile Brocken bezeichnen muß.

Diese beiden Formen stehen aber nicht unvermittelt einander gegenüber; es gibt Zwischenstufen, die noch deutlich die siderophile Granulierung, daneben aber eine beginnende feine Vakuolisierung des Plasmas erkennen lassen, andere, die schon stark vakuolisiert sind, jedoch hier und da zwischen den Vakuolen granuliert Plasmastreifen aufweisen.

Nicht immer liegen diese Zellen in größeren Haufen zusammen; man findet sie auch einzeln oder zu zweien und dreien im Bindegewebe verteilt. Besonders deutlich tritt ihre Anordnung und Verteilung im Sudanpräparat zutage, wo sie durch ihre Orangefarbe hervorstechen. Dazwischen ist ihre Anordnung zu Kolonnen oder Zügen sehr eindrucksvoll; sie liegen dann einzeln oder zu mehreren in den Maschen des Bindegewebes (siehe vorige Abbildung), häufig in der Zugrichtung der Fasern etwas ausgezogen, so daß man den Eindruck von wandernden Zellen erhält. In

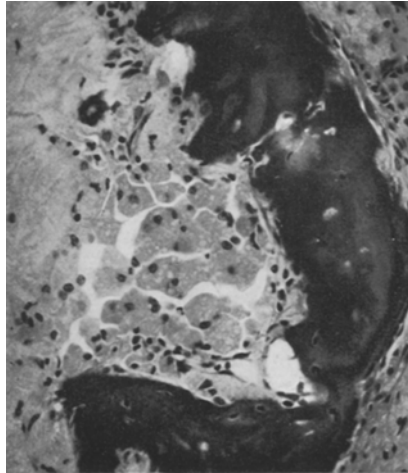


Abb. 28. „Fetthaltige Zellen“ an einer Knochenplatte im zentralen Bindegewebe. Mehrere Capillaren zwischen den Zellen. Prot. IC 10; 140 Tage n. d. Tr. Häm.-Eos. 180mal. Red. $\frac{9}{10}$.

anderen Präparaten findet man ein — zwei größere Haufen solcher stark vakuolisierter Zellen und in ihrer Umgebung vereinzelte Zellen der anderen Form mit Granulis.

Was die Lokalisierung dieser Zellen im Ovarialtransplantat anbetrifft, so wurde schon anfangs hervorgehoben, daß sie nur im Bindegewebe zu beobachten sind, welches seine Entstehung den nekrotischen Prozessen kurz nach erfolgter Überpflanzung verdankt. Es läßt sich aber außerdem feststellen, daß diese Zellen meist an jenen Stellen im Bindegewebe angetroffen werden, wo Verkalkungs- oder Verknöcherungsvorgänge im Gange sind. Ihre Lagebeziehung zu den Verknöcherungen kann eine so enge sein, daß erwogen werden mußte (Voss 1926), ob sie nicht vielleicht eine

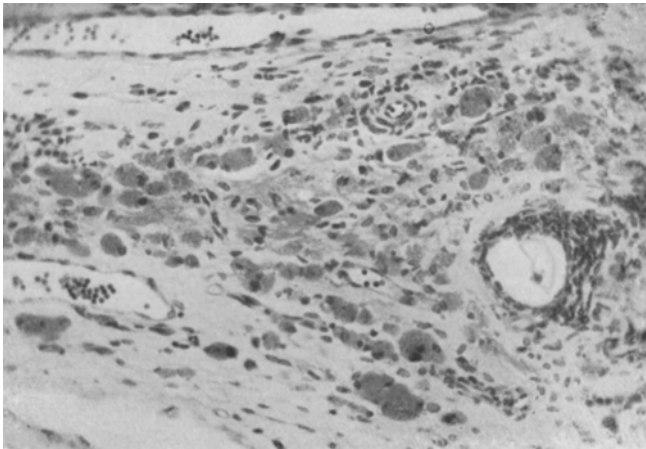


Abb. 29. Siderophile Zellen im Stroma des Ovarialtransplantats. Prot. IIC 5; 167 Tage n. d. Tr. Eisenhäm. 780mal. (Vgl. mit Abb. 27 und 28.) Red. $\frac{9}{10}$.

Art Fettmark darstellen. Obgleich diese Annahme schon damals fallengelassen wurde, bleibt dennoch die Tatsache bestehen, daß man die „fett-haltigen Zellen“ vielfach in Ausbuchtungen der Knochen liegend findet oder wenigstens in ihrer nächsten Nachbarschaft, und ebenso bei den Kalkherden (Abb. 6, 11 und 28). Da es sich bei diesen letzteren wohl um dystrophische Verkalkungen handelt (M. B. Schmidt 1921), so fragt es sich, ob die Gegenwart dieser Zellen nicht mit dem dystrophischen Zustande des Gewebes im Zusammenhang steht.

Die Herleitung und Deutung dieser Zellen erscheint außerordentlich schwierig. Man könnte zunächst daran denken, daß man es mit den Resten von Thecaluteinzellen-Komplexen zu tun habe. Besonders jene Fälle, wo die Zellhaufen etwa die Größe eines mittleren Sekundärfollikels besitzen, erinnern in ihrer ovalen Form zweifelsohne an die Gestalt eines Follikels; auch der Fett- (oder Lipoid-) Gehalt der Zellen und ihre gelb-

liche Farbe könnte zugunsten einer solchen Auffassung angeführt werden. Aber gegen ihre Gleichheit mit Thecaluteinzellen spricht vieles; zunächst ihre bedeutende Größe, welche diejenige der noch im Verbande des Follikels befindlichen epitheloiden Thecazellen um ein mehrfaches übertrifft. Ferner ihre Lagerung im Bindegewebe, ohne Zusammenhang mit den übrigen follikulären Bestandteilen des Ovariums; dann auch ihre Verteilung, wenn sie, wie so häufig, einzeln oder zu zweien und dreien in den Maschen des Bindegewebes liegen. Da, wie oben erwähnt, eine Bildung von Thecaluteinzellen auf Kosten der wuchernden Theca interna atresierender Follikel in den untersuchten Fällen fast niemals beobachtet wurde, müßte man, um die Annahme einer Identität dieser Zellen mit Thecaluteinzellen aufrecht erhalten zu können, voraussetzen, daß es sich um Reste von atresierenden Follikeln handelt, die im Augenblick der Transplantation bereits vorhanden waren. Nun sind aber die 5 Fälle, wo solche Zellen beobachtet wurden, zwischen 61 und 211 Tagen alte Transplantate, und es ist absolut unwahrscheinlich, daß sich Thecaluteintellen gerade an den Stellen stärkster nekrotischer Vorgänge so lange erhalten haben könnten. Die Herleitung dieser Zellen von Thecaluteinzellen ist also wenig wahrscheinlich.

In der Literatur über Ovarialtransplantate finden sich derartige Zellen, soweit ich sehe, nirgends erwähnt. Nur *Pettinari* spricht an einer Stelle (1924 a, S. 345) von großen Zellen, die in der Nähe von hämorrhagischen Herden sich finden und hämoglobinogenes Pigment enthalten. Es ist möglich, daß es sich um die gleichen Zellen handelt, doch scheint *Pettinari* sie nur in der ersten Periode nach der Transplantation beobachtet zu haben.

In der neuesten Zeit haben zwei italienische Autoren, *Moretti* (1925) und *Puccinelli* (1925), unabhängig voneinander, Zellen im menschlichen Ovarium beschrieben, die mit den gewöhnlichen Thecaluteinzellen große Ähnlichkeit besitzen, so daß sie bisher auch nicht von ihnen abgetrennt wurden, die sich aber durch die Eigenschaft, daß sie Eisen enthalten, von ihnen unterscheiden. Sie liegen im Ovarialstroma unter den gewöhnlichen Thecaluteinzellen, kommen auch in größeren Verbänden um die Gefäße und in der Nähe von Corpora albicantia vor; sie enthalten neben Eisen auch Fett und zeigen mit der Eisenhämatoxylin-Methode eine siderophile Granulierung. *Moretti*, der übrigens ähnliche Zellen auch in der Umgebung eines *Verkalkungsherd* (!) in der Schilddrüse fand, hält sie für Stromazellen mit phagocytären Eigenschaften, *Puccinelli* bezeichnet sie als Histiozyten, zum retikulo-endothelialen System gehörig.

Diese Beschreibungen schienen in so vielen Punkten auf die „fetthaltigen Zellen“ anwendbar, daß eine Prüfung dieser letzteren auf ihren Eisengehalt notwendig wurde. Mir standen in Formalin aufbewahrte Gelatineschnitte durch den Ovariotestis von Fall IIA 2 noch zur Verfügung; sie wurden,

teils nach vorheriger Sudanfärbung, teils ohne diese mit der Berlinerblau-Methode nach *Perls* und mit Turnbolls Blaureaktion nach *Tirmann* und *Schmelzer*, modifiziert nach *Hueck*, behandelt. Die Berlinerblau-Methode war negativ, wie das übrigens auch *Moretti* und *Puccinelli* angeben. Dagegen hatte die Turnbull-Blaureaktion folgendes Ergebnis: die großen, stark fetthaltigen Zellen, die in großen Komplexen zusammenlagen, waren zum großen Teil eisenfrei, zum geringen Teil wiesen sie zwischen den orangefarbenen Fetttropfen leuchtend blaue Körnchen auf, die von wechselnder Größe, stets aber sehr klein waren. Auch in diesem Fall lagen, einzeln oder zu mehreren, „fetthaltige Zellen“ auch außerhalb der größeren Komplexe im Bindegewebe; sie enthielten meist nur kleinste Fetttropfchen und auch diese häufig nur in geringen Mengen. Diese solitären Zellen zeigten nun eine sehr deutliche Blaufärbung, teils in Form von kleineren und größeren Körnchen und Bröckchen, teils auch als eine diffuse Färbung der ganzen Zelle. Andere Zellen mit der gleichen Reaktion waren im Präparat nicht zu finden; nur die roten Blutkörperchen hatten an einzelnen Stellen einen Hauch von hellstem Blaugrün angenommen.

Gewisse Stadien der „fetthaltigen Zellen, nämlich die wenig Fett enthaltenden, zeigen also eine sehr deutliche positive Eisenreaktion; die mit viel Fett beladenen Zellen sind entweder negativ oder nur schwach positiv in bezug auf Eisen.

Hiermit ist eine weitere, sehr wesentliche Analogie zwischen den Histiocyten *Puccinellis* bzw. den phagocytären Stromazellen *Morettis* im menschlichen Ovarium und den „fetthaltigen Zellen“ im Ovarialtransplantat des Meerschweinchens festgestellt. *Moretti* beobachtete seine Zellen in Ovarien mit kleinen hämorrhagischen Herden; an Blutergüssen ist natürlich im Transplantat kein Mangel, so daß dieser Befund von *Moretti* sehr gut zu den vorliegenden Beobachtungen paßt. Die positive Eisenreaktion, die siderophile Granulierung, das Vorkommen von Fett, die Lage im Stroma oder in nächster Nähe der *bindegewebigen* Follikelreste; alles das spricht für die Übereinstimmung der fraglichen Zellen der italienischen Forscher und meiner Fälle. Das würde zunächst nur für diejenigen „fetthaltigen Zellen“ Geltung haben, welche die Eisenreaktion zeigen; für die im gleichen Verbande liegenden Zellen, die eine reine Sudanfärbung aufweisen, kann die Möglichkeit einer Herkunft von Thecaluteinzellen nicht ausgeschlossen werden, wenn auch, wie oben gezeigt, die Wahrscheinlichkeit nur gering ist. Die eisenhaltigen Zellen möchte ich, *Puccinelli* folgend, als Histiocyten auffassen.

4. Reifungsteilungen der Eizellen und Corpus luteum-Bildung.

Die Erfahrungen der Untersucher über das Vorkommen von Reifungsteilungen der Eizellen im transplantierten Ovarium scheinen verschieden

zu sein. So schreibt *Athias* (1922), daß sie sehr häufig seien, während *Pettinari* (1924a, b) nur von „formes probables de division ovulaire“ spricht; an einer anderen Stelle sagt er allerdings, daß der Reifung häufig das Platzen des Follikels folge.

Nach den Beobachtungen am intratestikulären Ovarialtransplantat scheinen die Reifungsteilungen hier nur sehr selten vorzukommen; wenigstens konnten in sämtlichen Fällen (d. h. in den *positiven*, denn nur diese kommen dem Entwicklungszustand des Ovariums nach in Betracht) nur zwei Spindeln mit Äquatorialplatten der ersten Richtungsteilung festgestellt werden (Abb. 30). Wie man sieht, ist die Spindel und auch die

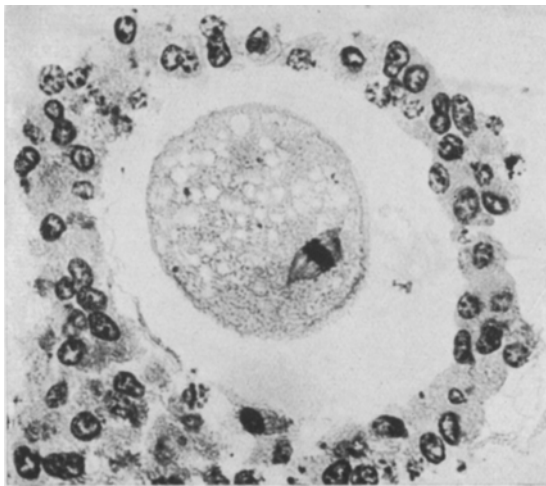


Abb. 30. Äquatorialplatte der ersten Reifungsteilung. In der Granulosa mehrere Amitosen. Beginnende Chromatolyse. Positiver Fall. Prot. ID 6; 173 Tage n. d. Tr. Eisenhäm. 500mal.

Äquatorialplatte normal, nur scheint die Lage der Spindel, nahezu parallel der Eioberfläche, von der normalen Position abzuweichen.

Diese große Seltenheit der Reifungsteilungen ist auffallend, wenn man bedenkt, daß normale, gut erhaltene Eikerne in den Tertiärfollikeln nicht so selten angetroffen werden. Vielleicht deutet auch diese Erscheinung darauf hin, daß die großen Follikel in diesem Stadium der beginnenden Atresie, wie es für sie typisch ist, gewissermaßen erstarren und keinen der beiden Wege einschlagen, die ihnen normalerweise für ihre weitere Entwicklung vorgezeichnet sind; weder geht die Atresie zu Ende, so daß eine Bildung des „falschen Corpus luteum“ ausbleibt, noch findet die Reifungsteilung und der Sprung des Follikels statt.

Eine logische Folge des Mangels an durchgeführten Reifungsteilungen und des fehlenden Follikelsprunges ist die Tatsache, daß eine Bildung echter Corpora lutea in den intratestikulären Ovarialtransplantaten nicht

gefunden wurde. Soweit aus der Literatur ersichtlich, scheinen auch andere Untersucher im heterosexuellen Ovarialtransplantat beim Meerschweinchen keine gelben Körper beobachtet zu haben. *Pettinaris* (1924 a, b) Beobachtungen allein stehen dazu im Gegensatz; er fand Corpora lutea noch 6 bis 7 Monate nach der Transplantation, auch in Ovarien die von jugendlichen und jungfräulichen Weibchen stammten. Er gibt auch eine Abbildung eines solchen Corpus luteum. Es scheint somit kein Zweifel möglich, daß eine Neubildung von gelben Körpern im heterosexuellen Ovarialtransplantat beim Meerschweinchen vorkommen kann.

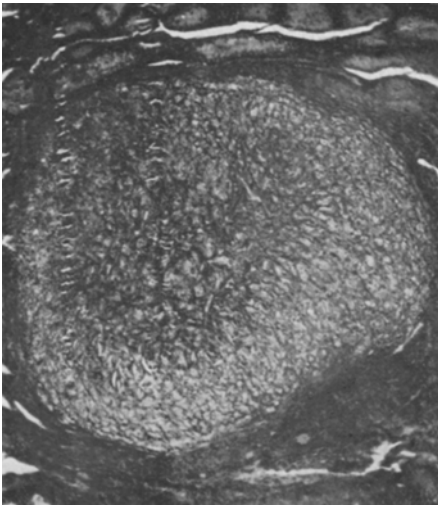


Abb. 31. Corpus luteum im Ovarialtransplantat. Prot. IB 9 und 10; 18 Tage n. d. Tr. Van Gieson. 70 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

Bemerkenswert ist aber immerhin, daß in den intratestikulären Transplantaten beim

Meerschweinchen weder *Sand**) noch ich Corpora lutea finden konnten. Eine Zurückführung auf die lokale Wirkung des Implantationsbettes, d. h. des Hodens, erscheint nicht als erschöpfende Erklärung, da *Lipschütz* und Mitarbeiter (1925) auch in intrarenalen Ovarialtransplantaten beim Meerschweinchenmännchen niemals eine Neubildung von Corpora lutea feststellen konnten. Im intrarenalen homosexuellen Ovarialtransplantat wurden sie dagegen von denselben Verfassern mehrfach beobachtet (*Lipschütz* und

Mitarbeiter 1925); dieses weist einerseits auf eine Abhängigkeit der Corpus-luteum-Bildung vom Geschlecht des Implantatträgers hin und widerlegt andererseits den möglichen Einwand, als sei auch die Niere als solche für die Nichtentwicklung von Corpora lutea verantwortlich zu machen.

In den vorliegenden Versuchen konnte nur einmal ein Corpus luteum festgestellt werden; es handelte sich um das eine Ovarium aus Versuch IB 9 und 10 (Abb. 31). Das Transplantat war nur 18 Tage alt, auch war das Corpus luteum zum Teil schon in Degeneration begriffen; das weist wohl mit Sicherheit darauf hin, daß wir es in diesem Fall mit einem präexistierenden und persistierenden gelben Körper zu tun haben, um so

*) *Sand* (1919) beobachtete allerdings Corpora lutea im intratestikulären Ovarialtransplantat bei der Ratte.

mehr, als sonst Follikel höheren Reifegrades im Ovarium vollkommen fehlten. Daß das implantierte Ovarium von einem Weibchen stammte, dessen Gewicht 160 bis 190 g betrug, das also verhältnismäßig jung war, ist kein Einwand dagegen; *Lipschütz* (persönliche Mitteilung) hat ausgesprochene Brunsterscheinungen am Brustdrüsenapparat bei Meer-schweinchenweibchen bereits in diesem jugendlichen Alter beobachtet.

VII. Das Hodengewebe.

Das Verhalten des Hodengewebes im experimentellen Ovariotestis sei nur kurz gestreift; die Übersichtstabelle der Versuche (S. 430—432) orientiert über die wichtigsten Befunde an den Hoden. Wenn man die Versuche IB 9 und 10, wo die Tiere sehr bald nach der Einflanzung in jugendlichem Alter zugrunde gingen, ferner Versuch IC 1 und IC 8, wo sich mikroskopisch kein Hodengewebe nachweisen ließ, und Versuch ID 1, wo der Hoden bei der Fixierung verdorben wurde, ausschließt, so bleiben 30 mit Ovarium bepflanzte Hoden übrig. Von diesen waren 10 vollkommen normal, d. h. sie wiesen durch den ganzen Hoden, sowohl in der Nähe des Transplantats als auch entfernt von ihm, eine volle Spermatogenese, normal entwickelte Zwischenzellen und keine Abstoßung der Kanälchen auf. Von diesen 10 Fällen konnte in dreien das Ovar überhaupt nicht mehr festgestellt werden, in 3 weiteren war nur noch ein bindegewebiger Rest des Ovariums vorhanden, in 3 Fällen war das Ovar schlecht erhalten, und nur in einem Fall (IIA 2) hatte man ein voll funktionierendes Ovarium mit zahlreichen Sekundär- und einem großen Tertiärfollikel vor sich.

In 6 weiteren Fällen war der Hoden im allgemeinen normal, nur wies er in der nächsten Umgebung des Implantats Veränderungen auf, die in einer schwächeren oder stärkeren Abstoßung der Samenepithelien, auch wohl in einer vollständigen Abwesenheit von Spermatozoen in den Kanälchen bestanden. Diese veränderte Zone des Hodens konnte schmaler oder breiter sein, sie konnte bloß die dem Transplantat dicht anliegenden Kanälchen, in anderen Fällen aber, irradiierend, auch eine große Reihe von Kanälchen umfassen. In extremen Fällen führte das dann zu dem Zustande über, wo der ganze, mit Ovarium belegte Hoden mehr oder weniger stark, aber in allen seinen Teilen etwa gleichmäßig verändert war. Fast durchgehends wurde in diesen Fällen eine starke Abstoßung der Samenepithelien, wenn auch dazwischen mit Erhaltenbleiben der Spermatogenese beobachtet. Nicht selten war aber auch eine starke Rückbildung der Kanälchen im ganzen Hoden; die Kanälchenwand war dann 1- bis 2-schichtig und bestand entweder nur aus Sertoli-Zellen oder wies auch Spermatogonien und sehr spärliche Spermatocyten auf. Dazwischen fanden sich im Lumen dieser Kanälchen gelbe Massen, die augenscheinlich aus dem Zerfall der abgestoßenen Samenepithelien hervorgegangen waren.

Sehr gleichförmig ist der Befund an den *Zwischenzellen* der Hoden. In der großen Mehrzahl der Fälle waren die Zwischenzellen normal zu nennen; aber auch jene Fälle, wo die Zwischenzellen teils eher spärlich, teils eher reichlich vorhanden waren, stellten keine besonders in die Augen fallenden Abweichungen von der Norm nach unten oder nach oben dar. Nur in einem Fall (IIA 3) erschien die Zahl der Zwischenzellen deutlich vermehrt; auch handelte es sich hier nicht etwa um eine scheinbare Vermehrung, denn die Kanälehen waren zum größten Teil in voller Spermatogenese und von normalem Durchmesser. Dieses ist auch der einzige Fall, wo man von einer Vermehrung der Zwischenzellen in der Umgebung des Implantats sprechen konnte; sonst konnte keinerlei lokale Einwirkung der Gegenwart des Ovariums auf das Verhalten der Zwischenzellen festgestellt werden.

Wie oben (S. 471) bemerkt, fehlte in den Versuchen IC 1 und IC 8 das Hodengewebe des mit Ovarium implantierten Hodens vollkommen. In IC 1 war auch der eingepflanzte Eierstock mit seinem Bett, dem Hoden, verschwunden. In IC 8 aber hatte sich das *Implantat* erhalten (es stellte allerdings nur eine bindegewebige Masse, aber mit zahlreichen Primärfollikeln und den Resten degenerierender Sekundärfollikel dar), während das *Implantationsbett* vollkommen zugrundegegangen war.

Es ist bei allen Betrachtungen, die man an den histologischen Zustand des mit Ovarium bepflanzten Hodens zu knüpfen geneigt sein könnte, nicht zu vergessen, daß in allen vorliegenden Fällen, mit Ausnahme der Serien IA und IIA, stets *ein vollkommen unveränderter Hoden* neben dem operierten Hoden vorhanden war.

VIII. Vergleichende Betrachtung der positiven und negativen Fälle.

Die bisherigen Ausführungen bezogen sich auf das ganze Material der untersuchten Ovarioteses, wobei im allgemeinen zwischen den hormonal positiven und den hormonal negativen Fällen kein Unterschied gemacht wurde. *Es erhebt sich nun aber die wichtige Frage, ob sich das intratestikulär verpflanzte Ovarium mit positivem weiblichen Hormonaleffekt von dem hormonal negativen in seinem histologischen Bau unterscheidet.*

Schon Sand (1919, 1922), der als erster die Methode der intratestikulären Ovarienimplantation zum Studium des experimentellen Hermaphroditismus in Anwendung brachte, hatte feststellen können, daß in manchen Fällen eine weibliche hormonale Wirkung fehlte, obgleich das Ovarium sich als gut erhalten erwies; andererseits gab es Fälle, in denen das implantierte Ovarium recht degeneriert erschien und dennoch der hormonale Effekt offenbar war. Sand weist denn auch auf Grund dieser Beobachtungen darauf hin, daß zwischen dem physiologischen Ergebnis und dem histologischen Zustande keine bestimmte Korrelation vorhanden sei.

Für die positiven Fälle von *Sand*, wo das Ovarium mehr oder weniger degeneriert war, läßt sich annehmen, daß es ursprünglich hormonal wirksam war, und daß die Wirkung auch offensichtlich wurde, daß dann aber eine allmähliche Degeneration des Ovariums einsetzte, so daß im Augenblick der Sektion, die unter Umständen durch einen Zeitraum von Wochen und Monaten vom Beginn der hormonalen Wirkung getrennt war, nur noch ein degeneriertes Ovarium zu finden war. Auch ist der Begriff der Degeneration naturgemäß ein recht unbestimmter.

Erschwerender sind die Fälle, wo ein gut erhaltenes Ovarium ohne sichtbare hormonale Wirkung bleibt. Es liegen hier drei Erklärungsmöglichkeiten vor: 1. entweder ist das Ovarium, wenn auch gut erhalten, vielleicht doch nicht im Zustand der hormonalen Reife und bleibt daher unwirksam; oder 2. es liegt eine antagonistische Wirkung von seiten der im Körper verbliebenen männlichen Keimdrüse vor, die das Offenbarwerden der weiblichen hormonalen Wirkung hemmt, obwohl das Ovarium Hormone bildet; oder schließlich 3. das Substrat, in diesem Fall die normalen Brustdrüsenrudimente des Männchens, reagieren aus irgendwelchen, von den Keimdrüsen unabhängigen Ursachen in dem einen oder anderen Fall nicht auf das weibliche Hormon, sei es, daß sie überhaupt fehlen, oder daß sie nicht entwicklungsfähig sind.

Die dritte Erklärungsmöglichkeit ist wohl sofort abzuweisen; denn *Lipschütz, Voss und Tütso* (1924, 1925) konnten zeigen, daß unter gewissen, willkürlich zu setzenden experimentellen Bedingungen fast 100% positiver Fälle bei intrarenaler Ovarienimplantation erzielt werden; es kann also nicht am *Substrat* liegen, daß in den Versuchen von *Sand* und später in denjenigen von *Krause* bei intratestikulären Überpflanzungen nur etwa 20% positiver Fälle vorhanden waren.

Die beiden ersten Erklärungsmöglichkeiten sollen nun im folgenden geprüft werden.

Tabelle 2. Vergleich der positiven und negativen Fälle.

Weiblicher hormonaler Effekt	Ovar fehlt voll- kommen oder nur ein binde- gewebiger Rest	Ovarium erhalten:			
		Keim- epithel	Primär- follikel	Sekundär- follikel	Tertiär- follikel
Positive Fälle (12)	1 Fall	8+ 3—	9+ 2—	10+ 1—	11+ 0—
Negative Fälle (19)*	9 Fälle	8+ 2—	9+ 1—	8+ 2—	1+ 9—

Tab. 2 gibt das Verhalten des eingepflanzten Ovariums und seiner Bestandteile in den positiven und negativen Versuchen wieder. Aus der

*) Versuch ID 1 ist ausgeschlossen, da der Ovariotestis durch die Fixierung verdorben war.

zweiten Spalte ersieht man, daß in den 12 positiven Fällen das Ovarium 11 mal vorhanden war, in einem Falle fehlte es (IC 1); in den 19 negativen Fällen war es 10 mal vorhanden, in 9 Fällen fehlte es oder stellte nur einen bindegewebigen Rest dar. Schon diese Zahlen weisen darauf hin, daß zwischen Erhaltung des Ovars und positiver hormonaler Wirkung ein gewisser Zusammenhang besteht, daß gewisse Bedingungen, die der Erhaltung des Ovariums günstig sind, auch das Zustandekommen einer hormonalen Wirkung begünstigen, oder, anders ausgedrückt, daß vielleicht der Wegfall gewisser Hemmungswirkungen das Überleben und in gleicher Weise das Wirksamwerden des Ovarialtransplantats erleichtern. Man denkt bei diesen Hemmungswirkungen natürlich an den Hoden, dessen antagonistische Wirkungen auf das Ovarialimplantat aus den Arbeiten von *Steinach* und von *Lipschütz* und seinen Mitarbeitern deutlich hervorgeht. Es ist auch möglich, daß hier quantitative Beziehungen vorliegen, in dem Sinne, daß eine Abschwächung der hemmenden Wirkung des Hodens genügt, um das Überleben des Ovarialtransplantats zu ermöglichen, und daß die hemmende Wirkung des Hodens noch mehr herabgesetzt sein muß, wenn das überlebende ovarielle Transplantat auch hormonal wirksam werden soll.

Der einzige positive Fall, in dem das Ovarium bei der Sektion und mikroskopischen Untersuchung nicht gefunden wurde (IC 1), ist gerade vielleicht ein Beispiel dafür, was oben hinsichtlich der *Sandschen* positiven Fälle mit degeneriertem Ovarium gesagt wurde. Hier war nämlich das Ovarium noch $2\frac{1}{2}$ Monate im Tier verblieben, nachdem die Höchstgröße der Zitzen erreicht war. In dieser Zeit hatte eine Degeneration des Ovariums sehr gut einsetzen und ablaufen können, besonders da die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß der Hoden, in welchen implantiert worden war, vollständig zugrundegegangen war; auf den Reihenschnitten konnte nur noch Nebenhodengewebe nachgewiesen werden. Man muß daher annehmen, daß ein Degenerationsprozeß, der vom Hoden seinen Ursprung nahm, auch das Ovarium vernichtete. Übrigens ist in diesem Zusammenhang beachtenswert, daß in Versuch IC 8, wo auch das Hodengewebe vollkommen verschwunden war, das eingepflanzte Ovarium, wie bereits erwähnt, sich noch erhalten hatte, wenn auch in einem bindegewebig stark veränderten Zustande. Wir haben also in den Versuchen IC 8 und IC 1 vielleicht zwei Stadien eines und desselben Vorganges vor uns.

In 11 positiven und 10 negativen Fällen war das Ovarium erhalten. In Tab. 2 ist nicht weiter berücksichtigt, *wieviel* von den einzelnen Bestandteilen des Follikelapparates jeweils vorhanden war; die Tatsache, daß z. B. einige Primärfollikel, vielleicht auch nur ganz wenige, gefunden wurden, genügte, um den Versuch unter die Plusrubrik zu rechnen. Aber es muß hervorgehoben werden, daß *quantitativ* der Unterschied zwischen

den positiven und negativen Ovarien ein sehr bedeutender ist und das Verhältnis sehr zugunsten der positiven Fälle verschieben würde, wenn man ihn bei der Aufstellung der Tabelle berücksichtigen würde. Für die uns eben beschäftigende Frage hat das aber keine ausschlaggebende Bedeutung, und es konnte daher die Tabelle in dieser vereinfachten Form dargestellt werden.

Für das Keimepithel, die Primärfollikel und die Sekundärfollikel ergibt sich, so betrachtet, kein Unterschied zwischen den positiven und negativen Fällen. Das ändert sich jedoch vollkommen für die Tertiärfollikel. In den 11 positiven Fällen sind sie stets vorhanden, in den 10 negativen fehlen sie 9 mal und sind nur einmal vorhanden. Ein so großer Unterschied kann nicht auf einem Zufall beruhen, um so mehr, als die vorausgehenden Entwicklungsstadien des Follikels auch in den negativen Ovarien beobachtet werden. Es erweist sich somit, daß *der große sprungreife oder fast sprungreife Follikel*, mit großer Follikelhöhle, mit mächtig entwickelter Granulosa, die eine beginnende oder auch bereits weiter fortgeschrittene Atresie zeigen kann oder nicht, *für das hormonal positive intratestikuläre Ovarialtransplantat charakteristisch* ist. Wir haben also einen außerordentlich *scharfen histologischen Unterschied zwischen dem positiven und negativen Ovarium* festgestellt; diese physiologische Bedeutung des Tertiärfollikels war auch die, wie man nun sieht, berechtigte Veranlassung zur scharfen Trennung zwischen Sekundär- und Tertiärfollikeln, wie sie der Beschreibung der histologischen Befunde zugrunde gelegt wurde.

Die hier mitgeteilten Ergebnisse der Untersuchung an *intratestikulären Ovarialtransplantaten* decken sich vollkommen mit den Befunden, die *Lipschütz, Voss* u. a. in Versuchen mit *intrarenaler Eierstocksüberpflanzung* erhoben haben. Auch dort konnte gezeigt werden, daß der positive Fall stets durch die Gegenwart eines großen Follikels gekennzeichnet ist. *Lipschütz* hat ferner auf den *Zeitfaktor* hingewiesen, der mit berücksichtigt werden muß, wenn man das gewaltige Ausmaß der weiblichen hormonalen Wirkung verstehen will, das im Feminierungs- oder Hermaphrodisierungsversuch erreicht wird. Es handelt sich nach *Lipschütz* um eine *Persistenz* des sprungreifen Graafschen Follikels, wodurch die hormonale Wirkung verlängert wird; es kommt zu einer „protrahierten Brunst“ (*Lipschütz* 1926). Ich habe oben erwähnt, daß die Reifeteilung, jedenfalls in den von mir untersuchten Fällen, ausgeblieben ist, so daß keine Ovulation zustandekommen konnte. Das würde im Sinne der Erhaltungstheorie sprechen; *Athias*, vielleicht auch *Pettinari* haben jedoch Reifeteilungen reichlich beobachtet, so daß die Frage einstweilen offen gelassen werden muß.

Es ergibt sich aus dem oben vorgenommenen Vergleich der histologischen Befunde am positiven und negativen Eierstock der Schluß, daß der Graafsche Follikel erst von einer gewissen Größe ab das Hormon bildet,

welches das Mammawachstum beim Männchen bewirkt, oder daß er wenigstens erst von dieser Größe ab es in genügender Menge bildet. Es erscheint allerdings nicht sehr wahrscheinlich, daß es sich hier um *reine Mengenbeziehungen* handelt, und zwar aus folgenden Gründen. Es konnten mehrere Fälle festgestellt werden, wo im positiven Ovar nur *ein* Tertiärfollikel vorhanden war (auf Serienschnitten verfolgt), der die Dauer der weiblichen hormonalen Wirkung bedingte. Andererseits sind in den guterhaltenen negativen Ovarien stets sehr große Mengen von Sekundärfollikeln zu finden, von denen man annehmen sollte, daß sie in ihrer Gesamtheit dem einen Tertiärfollikel des positiven Falles wohl gleichkommen könnten. Abb. 32a bis c gibt mehrere solche gut erhaltene negative Ovarien wieder; man sieht, wie zahlreiche die Sekundärfollikel in diesen Ovarien sind. Es muß also wohl ein Wesensunterschied zwischen den hier als Sekundär- und als Tertiärfollikel bezeichneten Formen vorliegen; der erstere ist nicht nur in dem Sinne *unreif*, daß er noch weit vom Stadium des Sprunges entfernt ist, sondern unreif auch hinsichtlich der Hormonproduktion. Es ist von Interesse, das Bild des negativen Ovarialtransplantats mit dem Bilde eines jugendlichen Ovariums in situ zu vergleichen; Abb. 33 zeigt den Durchschnitt durch das normale Ovarium eines 3 Wochen alten Meerschweinchens, welches also jedenfalls noch vor der sexuellen Reife stand. Wir haben hier das gleiche Bild der zahlreichen unreifen Sekundärfollikel wie im hormonal negativen Ovarialtransplantat, während der große sprungreife Follikel fehlt.

Die eingangs (S. 473) gestellte Frage, warum in manchen Fällen ein gut erhaltenes Ovarium ohne sichtbare hormonale Wirkung bleibt, muß also im Sinne der ersten oben angeführten Erklärungsmöglichkeit dahin beantwortet werden, daß diese *negativen Ovarien das hormonale Reifestadium noch nicht erreicht* haben. Nun erhebt sich die weitere, nicht weniger wichtige Frage: Warum erreichen denn aber diese Ovarialtransplantate, die vorzüglich vascularisiert und gut eingeheilt seit Monaten bestehen und alle Elemente des funktionierenden Ovariums mit Ausnahme der reifen Tertiärfollikel besitzen, das Stadium der Reife nicht?

Die Untersuchungen von *Lipschütz* und Mitarbeitern (1924, 1925) mit intrarenaler Ovarialtransplantation, die ausgeführt wurden, um die hemmenden Einflüsse des Hodens zu verfolgen, haben sehr wahrscheinlich gemacht, daß die folliculäre Reifung im Ovarialtransplantat bei Gegenwart der Hoden in situ erschwert ist. Die oben in Abb. 32a bis c wiedergegebenen Fälle von negativen Ovarien weisen deutlich darauf hin, daß wir es hier gerade mit einer hemmenden Wirkung der Testikel auf die Entwicklung des hormonal unreifen Sekundärfollikels zum reifen Tertiärfollikel zu tun haben. Diese negativen Ovarien mit der großen Zahl von Sekundärfollikeln erwecken den Eindruck, daß sich die folliculäre Entwicklung bis zum Sekundärfollikel von etwa 0,4 mm Durchmesser

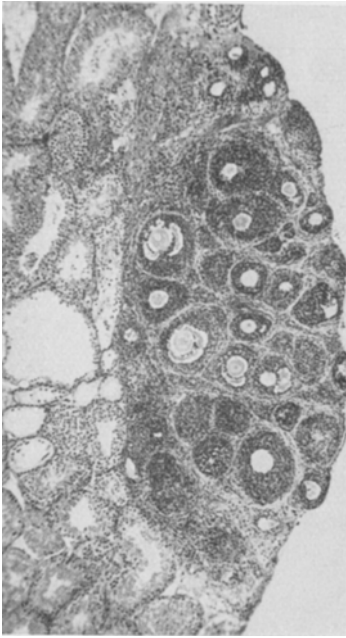


Abb. 32 a.

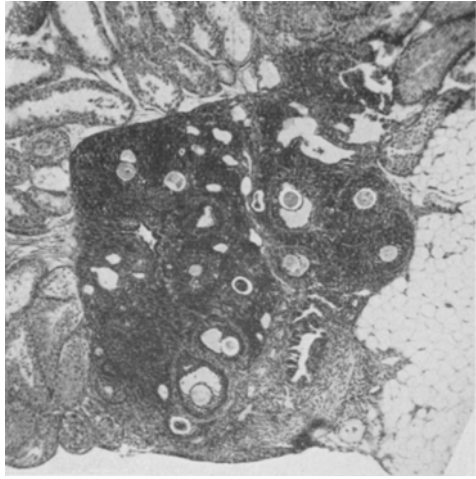


Abb. 32 b.

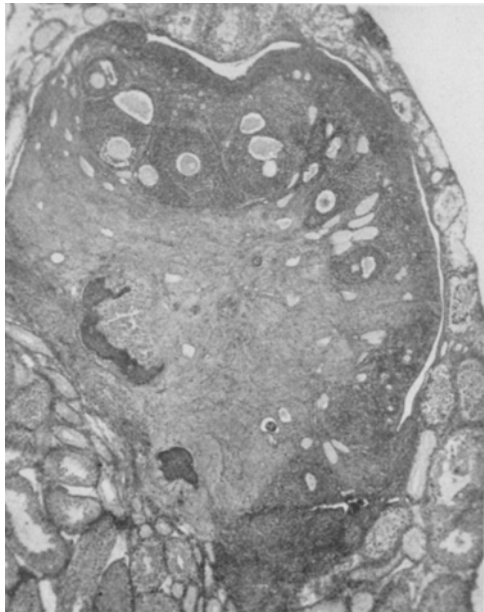


Abb. 32 c.

Abb. 32 a, b und c. Drei gut erhaltene negative Ovarien; in allen herrscht der unreife Sekundärfollikel vor. a) Prot. ID 5; 208 Tage n. d. Tr. Kupfercarmin-Pikroindigo. b) Prot. IC 3; 223 Tage n. d. Tr. Häm.-Eos. c) Prot. IC 10; 140 Tage n. d. Tr. Häm.-Eos. Alle 3 Abb. 40 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

hemmungslos vollzieht, hier aber halt macht: es findet gewissermaßen eine Stauung statt, deren Ergebnis die große Zahl der Sekundärfollikel ist. Eine Zeitlang können augenscheinlich diese Sekundärfollikel bestehen bleiben, dann aber treten jene Degenerationserscheinungen auf, die in Abschnitt VI, 1 beschrieben wurden, und die in den negativen Ovarien häufig gerade an diesen höchst entwickelten Sekundärfollikeln einsetzen.

Wir müssen nun die Fälle untersuchen, in denen, als in seltenen Ausnahmen, im *negativen* Ovarium auch *Tertiärfollikel* angetroffen werden. Wie aus Tab. 2 ersichtlich, lag unter den intratestikulären Ovarialtransplantaten *eine* solche Ausnahme vor: in Fall IIC 2 enthielt das Ovarium

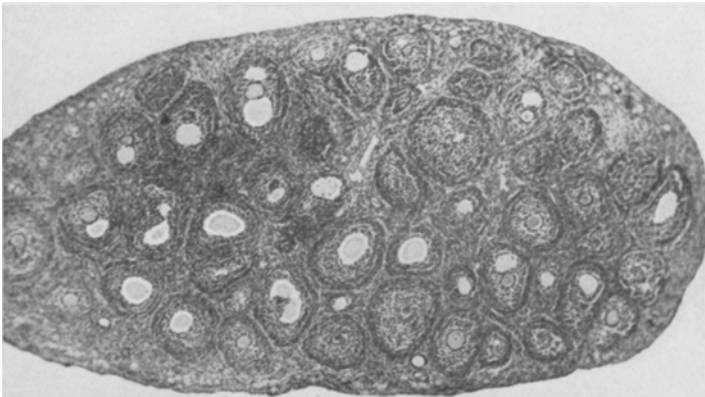


Abb. 33. Schnitt durch das normale Ovarium eines 3 Wochen alten Meerschweinchens. Fehlende Tertiärfollikel, zahlreiche unreife Sekundärfollikel. Zum Vergleich mit Abb. 32. Präp. von Prof. K. Wagner aus der Sammlung von Prof. A. Lipschütz. Häm.-Eos. 40mal. Red. $\frac{9}{10}$.

neben einer Reihe jüngerer Follikel auch zwei Tertiärfollikel, von denen der eine im größten Durchmesser 0,95 mm maß, also von beträchtlicher Größe war, während die Größe des anderen, von dem ersten komprimiert, sich schwer bestimmen ließ (Abb. 34)*). Eine andere solche Ausnahme ist von Lipschütz und Mitarbeitern (1925) aus intrarenalen Ovarialtransplantationen beschrieben worden. Von großem Interesse ist die Frage, ob auch in den Versuchen von Sand, der ja, wie bereits erwähnt, als erster auf diese Fälle von Inkongruenz zwischen dem Zustand des Transplantats und der ausbleibenden hormonalen Wirkung hingewiesen hat, Tertiärfollikel vorhanden waren. Sand gibt die Größe der Follikel in den negativen Ovarien nicht an; nach seiner Abb. 14 (1922) zu urteilen, die als Beispiel für ein wohlerhaltenes, aber negatives Ovarium angeführt

*) Auf der Abbildung ist nur der größere Follikel getroffen und auch dieser nicht in seiner größten Ausdehnung; der abgebildete Schnitt wurde nur gewählt, weil er auch die erhaltene Eizelle zeigt.

wird, könnten die Follikel sich sämtlich im Stadium der unreifen Sekundärfollikel befunden haben. Dieser Fall von *Sand* würde also nicht eine Ausnahme, sondern eine Bestätigung der Regel darstellen.

Wir haben bisher somit nur zwei sichere Ausnahmen von der sonst gültigen Regel, daß ein Ovarium mit großen Tertiärfollikeln als hormonal reif aufzufassen ist. Diese Ausnahmen lassen sich nur erklären, wenn man von den Tatsachen des zwischen der eingepflanzten Keimdrüse und der Keimdrüse in situ bestehenden Antagonismus ausgeht. *Lipschütz* und *Voss* (1925) konnten zeigen, daß auch die männliche hormonale Wirkung eines Hodenfragments durch ein maximal hormonal wirksames Ovarialtransplantat gehemmt werden kann. In den beiden vorliegenden Ausnahmen haben wir das Umgekehrte: ein Ovarialtransplantat, welches, nach seinem Reifegrad zu urteilen, unter anderen Umständen seine hormonale Wirkung am Substrat gezeitigt hätte, wird durch die antagonistische Wirkung des Hodens in situ gehemmt.

Das gut erhaltene, aber hormonal negative Ovarium mit Sekundärfollikeln und die seltenen Fälle von negativen Ovarien mit Tertiärfollikeln sind also beide das Ergebnis der gleichen Wirkung: des hemmenden Einflusses der Hoden in situ. Aber in den Fällen, wo ein Tertiärfollikel im hormonal unwirksamen Ovarium angetroffen wird, kommt der hemmende Einfluß des Hodens augenscheinlich nicht am Ovarium zum Ausdruck. *Lipschütz*¹²⁾ hat die Möglichkeit erwogen, daß der hemmende Hoden oder das hemmende Ovarium (siehe oben) die Reaktionsfähigkeit des Substrats auf die andersgeschlechtlichen Hormone herabsetze.

Wenn nun in manchen Fällen der hemmende Einfluß der Hoden in situ die weibliche hormonale Wirkung verhindern kann, ohne das ovarielle Transplantat selbst zu treffen, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß dieser hemmende Einfluß in der großen Mehrzahl der Fälle auch am Ovarialimplantat selber sich geltend macht. Es wird, wie *Steinach* das als erster zeigte, das Einheilen des ovariellen Transplantats erschwert, wenn auch nicht gänzlich verhindert, und andererseits das Wachstum des Implantats gehemmt. Dieses Wachstum beruht ja in der Hauptsache dar-

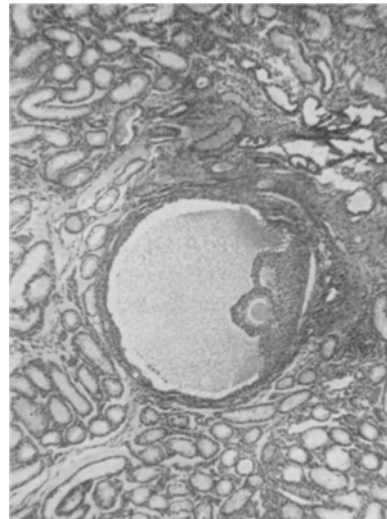


Abb. 34. Tertiärfollikel (größter Durchmesser etwa 0,95 mm) eines negativen Falles. Prot. IIC 2; 210 Tage n. d. Tr. Kupfercarmin-Pikroindigo. 40 mal. Red. $\frac{9}{10}$.

auf, daß eine bestimmte Zahl von Follikeln zur Entwicklung gelangt, wie das *Lipschütz* (1925) für Ovarialfragmente gezeigt hat. Die Größenzunahme wird aber nur dann bedeutend sein, wenn die Entwicklung der Follikel bis zur Bildung der großen Tertiärfollikel fortschreitet. Nun konnte im vorhergehenden nachgewiesen werden, daß im hormonal negativen Ovarium diese großen Follikel fehlen; man wird also erwarten dürfen, daß das negative Ovarium, als Ganzes genommen, im Durchschnitt kleiner ist als das positive Ovarium. Die Größe des Transplantats läßt sich, seiner unregelmäßigen Gestalt und seines in den einzelnen Abschnitten wechselnden Umfanges wegen, nur sehr annähernd bestimmen. Um eine ungefähre Vorstellung von der Größe der Transplantate zu erhalten, wurden die Schnitte gezählt, auf denen Ovarialgewebe sich nachweisen ließ; mit der Schnittdicke multipliziert ergab sich daraus die Ausdehnung des Transplantats in einem seiner Durchmesser; diese Zahlen wurden verglichen. Die positiven Ovarien maßen im Durchschnitt etwa $2000\ \mu$ und ihre Größe schwankte zwischen 1600 und $2500\ \mu$; demgegenüber ergab sich für die mehr oder weniger gut erhaltenen negativen Ovarien ein Mittel von etwa $1500\ \mu$, ein Schwanken zwischen 1000 und $1750\ \mu$. Die positiven Ovarien waren also im allgemeinen etwa um ein Drittel größer als die negativen. Es muß aber hinzugefügt werden, daß eines der negativen Ovarien mit einer Größe von etwas über $3000\ \mu$ auch die größten positiven Ovarien um ein beträchtliches übertraf; es handelt sich um eines jener wohlerhaltenen negativen Ovarien, von denen auf S. 476 die Rede war (IC 3). Andererseits gab es auch ein positives Ovar, das mit $750\ \mu$ weit unter dem Mittel der negativen Ovarien lag. *Moore* (1921), der ähnliche Messungen an heterosexuell überpflanzten Meerschweinchenovarien ausgeführt hat, gibt in einem Fall, wo das Implantat 7 Monate im Träger verblieben war, an, daß sich das Ovar über 500 Schnitte zu $10\ \mu$ also über $5000\ \mu$ erstreckte. Die mir vorliegenden Transplantate besaßen, trotzdem sie in vielen Fällen sehr gut erhalten waren, nie eine solche Größe.

Natürlich darf bei solchen Vergleichen nicht außer acht gelassen werden, daß die größte Fehlerquelle darin liegt, daß sich das berechnete Volumen auf echtes Ovarialgewebe und auf Bindegewebe verteilt. Zieht man dieses Moment in Betracht, so verschiebt sich das Größenverhältnis der positiven und negativen Ovarien ganz außerordentlich zugunsten der ersteren. Denn während es nicht selten ist, daß man positive Ovarien mit sehr geringer Bindegewebsausbildung findet, bestehen die negativen Ovarien fast ohne Ausnahme zu einem sehr großen Teil aus feinfaserigem Bindegewebe, in welchem sich zahlreiche Follikelhöhlen als letzte Reste der zugrundegegangenen Sekundärfollikel finden.

So weist die einfache und nur sehr annähernd verwertbare Größenberechnung, aber auch die qualitative Betrachtung der Transplantate

darauf hin, daß die hormonal negativen Ovarien in ihrer Entwicklung gegenüber den hormonal positiven stark zurückbleiben. Man kann hierin nur eine Bestätigung der *Steinachschen* Auffassung vom Antagonismus der Geschlechtsdrüsen sehen, der zwar kein absoluter ist (das hatten schon die Versuche von *Moore, Sand* u. a. gezeigt), *relativ* aber jedenfalls zu Recht besteht, wie alle Untersuchungen aus dem hiesigen Institut ergeben haben. Eine andere Frage ist es, *welch* ein Mechanismus den hemmenden Einflüssen des Hodens gegenüber dem ovariellen Transplantat zugrunde liegt. Diese Frage ist an anderer Stelle erörtert worden.

IX. Zusammenfassung.

1. Den histologischen Beobachtungen liegen 32 Versuche mit intratesticulärer Ovarientransplantation beim Meerschweinchen zugrunde.

2. In den jüngsten Transplantaten von 18 und 21 Tagen konnte eine starke lymphocytäre Infiltration in der Umgebung des Ovariums, aber auch im Ovarialgewebe selber nachgewiesen werden.

3. Die zentralen Teile des Transplantats bilden sich in der Zeit kurz nach der Überpflanzung bindegewebig um; dieser bindegewebige Degenerationsprozeß kann unter Umständen weiter fortschreiten und immer größere Teile des Transplantats ergreifen.

4. In 7 Fällen wurde eine Ausbildung von Knochengewebe durch indirekte Metaplasie aus dem Bindegewebe beobachtet.

5. Das Keimepithel der überpflanzten Ovarien war in vielen Fällen gut erhalten; für seine Erhaltung ist die Mitverpflanzung der peritonealen Kapselwand von größter Bedeutung.

6. Mitosen wurden im Keimepithel nicht gefunden; trotzdem erscheint eine Neubildung von Eizellen sehr wahrscheinlich.

7. Primärfollikel wurden in den meisten Fällen gefunden, ihre Zahl war wechselnd in augenscheinlicher Abhängigkeit vom Erhaltungszustand des Keimepithels.

8. Sekundärfollikel in verschiedenen Entwicklungsstadien waren häufig; eine direkte Proportionalität zwischen der Anzahl der vorhandenen Sekundär- und Primärfollikel ist anzunehmen.

9. Atretische Prozesse kommen nur in beschränktem Maße in den Sekundärfollikeln vor.

10. Häufig ist dagegen die bindegewebige Degeneration derselben.

11. Die großen reifen oder fast reifen Tertiärfollikel wurden in 14 von 27 Fällen gefunden; davon waren 13 hormonal positive Ovarien, eines hormonal negativ.

12. Charakteristisch für diese Follikel ist die starke Entwicklung der Granulosa, die in vielen Fällen eine beginnende Atresie mit chromatolytischen Erscheinungen aufweist.

13. Mitosen sind in der Granulosa der Tertiärfollikel verhältnismäßig selten; die Vermehrung der Granulosazellen geht in der Hauptsache auf dem Wege amitotischer Kernteilungen vor sich.

14. Die Theca interna der Tertiärfollikel besteht aus flachen, plasmaarmen Zellen, die nur selten, d. h. bei vorgeschrittener Atresie des Follikels sich zu epitheloiden Zellen entwickeln.

15. Eine Wucherung der Theca interna und die Ausschüttung interstitieller Zellen ins Stroma kommt nur ganz vereinzelt vor.

16. Gewisse fetthaltige Zellen, die im bindegewebigen Stroma des Transplantats bald einzeln, bald in größeren Komplexen angetroffen werden, sind nur zum Teil als Thecaluteinzellen aufzufassen; zum Teil stellen sie Histiocyten dar, die durch ihren Eisengehalt und ihre siderophile Granulierung gekennzeichnet sind.

17. Reifungsteilungen der Eizellen wurden nur zweimal beobachtet.

18. Eine Corpus-luteum-Bildung konnte im intratesticulären Ovarialtransplantat nicht festgestellt werden.

19. Das Hodengewebe des experimentellen Ovariotestis wies in den meisten Fällen keine bedeutenden Veränderungen auf.

20. Wo Veränderungen des Hodens vorlagen, bestanden sie in einer Abstoßung der Samenepithelien, auch wohl in einer Rückbildung der Kanälchen zu einem kindlichen Zustand.

21. Das Verhalten der Zwischenzellen des Hodens wies im allgemeinen keine Abweichungen von der Norm auf.

22. Der Gegensatz der hormonal positiven und hormonal negativen Ovarialtransplantate ist histologisch klar erfaßbar: Er liegt im Vorhandensein der großen Tertiärfollikel in den positiven Ovarien, die in den negativen Ovarien fehlen.

23. Der Antagonismus zwischen dem eingepflanzten Eierstock und dem Hoden in situ zeigt sich 1. in einer Hemmung der folliculären Entwicklung, die auf dem Stadium des Sekundärfollikels stehen bleibt, und 2. in dem Ausbleiben der hormonalen Wirkung auch in jenen Ausnahmefällen, wo die folliculäre Entwicklung bis zum Tertiärfollikel gedeiht.

24. Die durchschnittliche Gesamtgröße der hormonal positiven Ovarien ist etwa um ein Drittel höher als diejenige der hormonal negativen Ovarien.

25. Während in den hormonal positiven Ovarien das ovarielle Drüsengewebe im Vordergrund steht und das Bindegewebe häufig nur schwach entwickelt ist, bestehen auch die besterhaltenen negativen Ovarien stets zum größeren Teil aus faserigem Bindegewebe und nur zum geringeren Teil aus ovariellern Drüsengewebe.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Allen, E., Americ. journ. of anat. **31**. 1923. — ²⁾ Athias, M., Libro en Honor de D. Santiago Ramon y Cajal. 1922. — ³⁾ Basso, G. L., Arch. f. Gynäkol. **77**. 1905.

- ⁴⁾ *Courrier, R.*, Soc. d'Anat. 1923. — ⁵⁾ *Grigorjeff, V. G.*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1897. — ⁶⁾ *Herlitzka, A.*, Arch. ital. de biol. **34**. 1900. — ⁷⁾ *Knauer, E.*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1896. — ⁸⁾ *Lipschütz, A.*, Die Pubertätsdrüse. Bern 1919. — ⁹⁾ *Lipschütz, A.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **207**. 1925. — ¹⁰⁾ *Lipschütz, A.*, et *W. Krause*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **89**. 1923. — ¹¹⁾ *Lipschütz, A.*, *W. Krause* and *H. E. V. Voss*, Journ. of physiol. **58**. 1924. — ¹²⁾ *Lipschütz, A.*, *F. Lange*, *D. Švikul*, *M. Tuitso* und *S. Vesnjakov*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **208**. 1925. — ¹³⁾ *Lipschütz, A.*, und *H. E. V. Voss*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **207**. 1925. — ¹⁴⁾ *Lipschütz, A.*, *H. E. V. Voss* und *S. Vesnjakov*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **208**. 1925. — ¹⁵⁾ *Moore, C. R.*, Journ. of exp. zool. **33**, Nr. 1 u. 2. 1921. — ¹⁶⁾ *Moretti, G.*, Pathologica **17**. 1925. — ¹⁷⁾ *Pettinari, V.*, Arch. per le scienze med. **46**. 1923. — ¹⁸⁾ *Pettinari, V.*, Arch. ital. de biol. **74**. 1924. — ¹⁹⁾ *Pettinari, V.*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **92**, 568. 1925. — ²⁰⁾ *Pettinari, V.*, Rev. franç. d'Endocrinol. **3**. 1925. — ²¹⁾ *Puccinelli, E.*, Pathologica **17**. 1925. — ²²⁾ *Sand, K.*, Studier og Kønsskarakter. Kopenhagen 1919. — ²³⁾ *Sand, K.*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **20**. 1922. — ²⁴⁾ *Schultz, W.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **11**. 1900. — ²⁵⁾ *Steinach, E.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **144**. 1912. — ²⁶⁾ *Steinach, E.*, Arch. f. Entwicklungsmech. **42**. 1916 und **46**. 1920. — ²⁷⁾ *Steinach, E.*, und *G. Holzknecht*, Arch. f. Entwicklungsmech. **42**. 1916. — ²⁸⁾ *Voss, H. E. V.*, Bull. d'Histol. **1**. Lyon 1924. — ²⁹⁾ *Voss, H. E. V.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **256**. 1925. — ³⁰⁾ *Voss, H. E. V.*, Biologia Generalis **2**. 1926.

Nachschrift bei der Korrektur.

Die 1. Korrektur dieser Arbeit war bereits abgeschlossen, als mir, vom Verfasser liebenswürdig übersandt, die Arbeiten von *A.-L. Salazar* (1923—1925) zugehen, die mir bis dahin nur in kurzen Referaten zugänglich gewesen waren. Leider bin ich der Möglichkeit beraubt, an dieser Stelle auf die zahlreichen bemerkenswerten Befunde *Salazars* einzugehen. Ich möchte daher nur ganz kurz darauf hinweisen, daß ich trotz der Einwände, die *Salazar* gegen das Vorhandensein amitotischer Kernteilungen in der Granulosa anführt, an ihrem tatsächlichen Vorkommen festhalten muß; daß sie mit den atypischen Mitosen nichts zu tun haben, geht schon daraus hervor, daß sie vor Beginn der Chromatolyse auftreten, auch sind sie morphologisch scharf unterschieden (vgl. S. 461—462 der vorliegenden Arbeit).

Während der Korrektur dieser Arbeit erschien ferner eine Mitteilung von *K. Takechi* (Zeitschr. f. Konstitutionslehre **12**, H. 3/4; 1926), der in anderen Zusammenhängen intratestikuläre und intrarenale Ovarienimplantationen am Meerschweinchen vorgenommen hat. Seine Ergebnisse hinsichtlich der Beziehung zwischen dem Zustand des Transplantates und seiner hormonalen Wirkung bilden eine wertvolle Bestätigung der von mir im letzten Abschnitt dargestellten Befunde. Auch bei *Takechi* waren in allen (7) hormonal-positiven Fällen im Transplantat „große Follikel mit hypertrophierten Granulosazellen“ (= Tertiärfollikel) zu finden; nur ein Fall mit großem Follikel wies keine Zitzenvergrößerung auf. Ob man allerdings von einer „Hypertrophie der Granulosazellen“ sprechen kann, wie *Takechi* es tut, erscheint mir nicht sicher.

7. September 1926.

H. E. V. Voss.