

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tartu (Dorpat) — derzeitiger Direktor: Prof. Dr. A. Lipschütz — und dem Physiologischen Institut der Universität Concepción, Chile.)

## Über die endokrine Funktion des homoio-transplantierten Eierstocks und die Fundamentalgesetze der ovariellen Dynamik.

Von

Dr. Leida Adamberg,

ehem. Assistentin des Instituts in Tartu (Dorpat).

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. September 1929.)

### Inhalt.

- I. Einleitung (S. 632).
- II. Methodik (S. 636).
- III. Der Satz der geschlechtsverschiedenen Reaktion (S. 640).
- IV. Neue Versuche über das Gesetz der Pubertät (S. 644).
- V. Das Problem der Kastrationspause (S. 649).
- VI. Das mikroskopische Verhalten des Eierstocktransplantats (S. 657).
- VII. Zusammenfassung (S. 661).

### I. Einleitung\*.

In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen aus diesem Institut ist seit 1920 die Frage über das Verhalten des Eierstocks und über seine endokrine Funktion *unter verschiedenen inneren Bedingungen* verfolgt worden. Die Beziehungen, die dabei erkannt wurden, sind von Lipschütz in seinen „*Fundamentalgesetzen der ovariellen Dynamik*“ zusammengefaßt worden. In einer ersten Gruppe von Untersuchungen hat Lipschütz gemeinsam mit Karl Wagner, H. E. Voss u. a. die sogenannten ausgleichenden Reaktionen des Eierstockes nach weitgehender *Verringerung der Eierstocksmasse* verfolgt und im Einklang mit Arai, Hammond und Asdell, Hartmann, Pearl und Schoppe vertritt Lipschütz den Standpunkt, daß der Eierstocksrest bezüglich der follikulären Entwicklung *mengenmäßig* die beiden normalen Eierstöcke zu ersetzen vermag (*Gesetz der Follikelkonstanz*).

In weiteren Untersuchungen haben Lipschütz und seine Mitarbeiter

\* Mit Unterstützung der Ella-Sachs-Plotz-Foundation for the Advancement of Scientific Investigation. — Die Versuche wurden in Dorpat ausgeführt. Über einen Teil der Versuche wurde in einem Vortrag in der Gesellschaft Estnischer Ärzte in Dorpat am 17. II. 1926 berichtet. Vgl. Eesti-Arst (estnisch) 1926, Nr 5.

die Frage über das Verhalten des überpflanzten Eierstocks je nach dem *Geschlecht* und dem *Alter des Wirtes* behandelt. Beide Probleme waren bereits früher von verschiedenen Forschern aufgeworfen und bearbeitet worden. *Sand* hatte die Frage über das Verhalten des ovariellen Transplantats im männlichen und weiblichen Organismus an der *Ratte* vergleichend untersucht und auf gewisse Unterschiede hingewiesen. Beim *Meerschweinchen* hatten *Steinach*, *Athias* und *Moore* das Fehlen von gelben Körpern im Eierstockstransplantat im kastrierten Männchen hervorgehoben. Auch in den zahlreichen Fällen von Eierstocksüberpflanzung in das männliche Meerschweinchen, die von *Lipschütz* und seinen Schülern ausgeführt und systematisch untersucht worden sind, konnte im männlichen Meerschweinchen *niemals* ein gelber Körper gefunden werden (Versuche von *Lipschütz*, *Krause*, *Voss*, *Kirnman*, *Perli*, *Adamberg*). Nur *Pettinari* behauptet, daß gelbe Körper auch im männlichen Meerschweinchen vorkommen können; aber auch er fand gelbe Körper in der Regel nicht vor. Schließlich wurde die Frage über das Verhalten des Eierstockstransplantats je nach dem Geschlecht des Wirtes beim Meerschweinchen vergleichend untersucht, und es ergab sich, daß gelbe Körper im *weiblichen* Tier zur Regel gehören (*Lipschütz*, *Tiitso*, *Adamberg*).

Was die *endokrine Leistung* des Eierstockstransplantates je nach dem Geschlecht des Wirtstieres anbetrifft, hat *Lipschütz* auf tiefgehende Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen hingewiesen. *Lipschütz* spricht beim Meerschweinchen von einer „*geschlechtsverschiedenen Reaktion nach Eierstocksverpflanzung*“\*, die auf das oben

\* Bezuglich der Terminologie sei hervorgehoben, daß die Begriffe „*geschlechtspezifische Wirkung der Sexualhormone*“ und „*geschlechtsverschiedene Reaktion nach Eierstocksverpflanzung*“ streng auseinandergehalten werden müssen. Als „*geschlechtsspezifische Wirkung*“ der *Geschlechtsdrüsen* oder *Sexualhormone* bezeichnete *Lipschütz* (Umschau 1914, Nr 20, 408) die von *Steinach* durch Eierstocksverpflanzung in Männchen erwiesene Verschiedenheit der männlichen und weiblichen Sexualhormone. *Steinach* sprach zunächst von einer „*spezifischen*“ Wirkung [Pflügers Arch. 144, 71 (1912); vgl. S. 85]; er hat jedoch später [Arch. Entw.mechan. 42, 307 (1916)] der Bezeichnung von *Lipschütz* den Vorzug gegeben. Als „*geschlechtsverschiedene Reaktion*“ nach *Eierstocksverpflanzung* bezeichnete *Lipschütz* [Pflügers Arch. 211, 697, 722 u. 745 (1926)] die von ihm in vergleichenden Versuchen erwiesene Tatsache, daß beim Meerschweinchen Männchen und Weibchen sich verschieden verhalten, wenn ihnen Eierstock verpflanzt wird. Es ist von nicht geringem Interesse, daß derselbe Versuch (die „*Hyperfeminierung*“ des Männchens), der ursprünglich *Steinach* dazu diente, die *Gleichheit* der endokrinen Wirkung der Eierstockshormone im männlichen und weiblichen Organismus zu erweisen, bei der weiteren experimentellen Analyse dieser Erscheinung durch *Lipschütz* gleichzeitig als Beweis der *Verschiedenheit* im Verhalten von Männchen und Weibchen dienen konnte, ohne daß dadurch die Schlußfolgerungen, die *Steinach* seinerzeit aus diesem Versuch gezogen hatte, aufgehoben oder auch nur abgeschwächt zu werden brauchten. (A. L.)

besprochene geschlechtsverschiedene Verhalten des Transplantats selber zurückzuführen ist. *Pettinari* hatte zunächst die von *Lipschütz* vertretene Auffassung abgelehnt. *Pettinari* vertrat den Standpunkt, daß nur ein „gradueller“ Unterschied zwischen beiden Geschlechtern vorhanden sei. Aber auch er hat sich später davon überzeugt, daß weitgehende Unterschiede im Verhalten der beiden Geschlechter festzustellen sind. Wir kommen auf diese Frage noch zurück.

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist die Frage über den Einfluß, den das *Alter* des Wirtstieres auf den verpflanzten Eierstock und seine endokrine Leistung hat. Die Frage bezüglich des mikroskopischen Verhaltens des verpflanzten Eierstocks ist bereits vor vielen Jahren von *Foà* bearbeitet worden. *Foà* fand, daß embryonaler, ins geschlechtsreife Tier verpflanzter Eierstock vorzeitig in follikuläre Entwicklung eintritt. *Long* und *Evans* stellten später fest, daß der jugendliche Eierstock im älteren Wirt auch vorzeitig endokrin wirkt. Durch Kombination von verschiedenen Versuchsreihen an erwachsenen und kindlichen Tieren hat *Lipschütz* den Einfluß des Alters des Wirtstieres auf das endokrine Verhalten des überpflanzten Eierstocks weiter verfolgt und gezeigt, daß der Eierstock ein und desselben geschlechtsreifen Meerschweinchen, der im männlichen Kastraten von geschlechtsreifem Alter etwa 2–3 Wochen nach der Verpflanzung zu endokriner Wirkung gelangt, im jugendlichen Tier bis 6 Wochen ruht, um wirksam zu werden, sobald das jugendliche Wirtstier sich dem Alter der Geschlechtsreife nähert. Auch *Wiesner*, im Laboratorium von *Steinach*, hat bald darauf über eine Reihe von Befunden berichtet, die mit den experimentellen Ergebnissen von *Foà*, *Long*, *Evans* und *Lipschütz* in vollem Einklang stehen.

*Lipschütz* hat die Befunde über den Einfluß des Alters, die seit *Foà* zusammengetragen wurden, seinem „*Gesetz der Pubertät*“ zugrunde gelegt. *Lipschütz*<sup>2</sup> formuliert das Gesetz der Pubertät folgendermaßen: „Der Zeitpunkt, in dem die für die Geschlechtsreife charakteristischen Veränderungen in den Geschlechtsmerkmalen, wie Genitaltraktus und Brustdrüsen, auftreten, wird nicht durch das Ovarium bestimmt, sondern durch innere physiologische Bedingungen, die außerhalb des Ovariums gelegen sind. Wenn diese Bedingungen gegeben sind, so wird die für die Pubertät charakteristische Umwandlung der Geschlechtsmerkmale durch Vermittlung des Ovariums auf hormonalem Wege verwirklicht.“ *Lipschütz* weist darauf hin, daß *Hammond* als erster diese Beziehungen erkannte.

*Lipschütz* ist auch der Frage nachgegangen, welch ein *Mechanismus* dem Gesetz der Follikelkonstanz, dem Gesetz der Pubertät und dem Satz vom geschlechtsverschiedenen Verhalten nach Eierstocksverpflanzung beim Meerschweinchen zugrunde liegen könnte. Schon *Sand* hatte

auf Grund seiner Versuche über experimentellen Hermaphroditismus in klarer Weise von Stoffen gesprochen, die in gleicher Art für die Entwicklung von Eierstock und Hoden notwendig sind und die in begrenzter Menge im Blute kreisen. Weitere Belege in dieser Richtung stammen von *Hammond*, der im Laboratorium von *Marshall* an Gesichtspunkte anknüpfte, die *Heape* vor Jahren entwickelt hatte. Auf Grund verschiedener experimenteller Befunde nimmt *Lipschütz* an, daß die Beziehungen, die dem Gesetz der Pubertät und dem Gesetz der Follikelkonstanz zugrunde liegen, aus *ein und denselben* nichtgeschlechtsspezifischen X-Stoffen erwachsen, während der Satz der geschlechtsverschiedenen Reaktion auf die Eierstocksüberpflanzung aus der Gegenwart oder dem Mangel eines geschlechtsspezifischen Y-Faktors erwachse, der außerhalb der Geschlechtsdrüsen gelegen sei. Die neuen Untersuchungen von *B. Zondek* und *S. Aschheim*<sup>3</sup> in Deutschland, von *Evans* und *P. G. Smith*<sup>4</sup> in den Vereinigten Staaten über die Bedeutung des Hypophysenvorderlappens für die Entwicklung und endokrine Leistung des Eierstocks und des Hodens, lassen wenig Zweifel darüber bestehen, daß die Bildung der von *Heape*, *Sand*, *Hammond* und *Lipschütz* vermuteten X-Substanzen mit der Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens in Zusammenhang steht. *Smith* und *Engle* haben die Beziehungen zwischen den beiden Reihen von Untersuchungen klar erkannt\*.

Noch eine andere Frage ist hier von Bedeutung. *Goto* hat Blut von kastrierten Tieren in normale gespritzt und im Eierstock und Uterus verschiedene Veränderungen festgestellt. Er hat die Vermutung ausgesprochen, daß im kastrierten Tier Stoffe kreisen, die im normalen Blut „niemals oder nur in geringerer Menge“ zu finden sind („Kastohormone“). *Pettinari* folgt ähnlichen Gedankengängen auf Grund von Überpflanzungsversuchen. Er verpflanzte Eierstock in weibliche, bereits vor längerer Zeit kastrierte Meerschweinchen und berichtet, daß unter diesen Bedingungen eine Wurzelfassung des Eierstockstransplantats erschwert wird.

Aus der hier gegebenen Übersicht ist ersichtlich, welch eine große Bedeutung den Einflüssen der inneren Umwelt für die Fragen der ovariellen Dynamik zukommt. Aber diese Fragen sind auch für die *Pathologie* des Eierstocks von sehr großer Bedeutung.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. *A. Lipschütz* habe ich von 1925—1926 eine Reihe von Versuchen ausgeführt, um den Satz der geschlechtsverschiedenen Reaktion beim Meerschweinchen, das Gesetz

\* Vgl. über die Beziehungen zwischen dem Problem der X-Substanzen und dem Hypophysenvorderlappen *A. Lipschütz*, *H. Kallas* und *R. Paez*, Hypophyse und Gesetz der Pubertät. *Pflügers Arch.* **221**, 695 (1929) und insbesondere *A. Lipschütz*, *Bol. Soc. Biol. Concepcion* **2**, 3 (1929).

der Pubertät und die von *Goto* und *Pettinari* aufgeworfene Frage im einzelnen zu beleuchten.

Zu diesem Zwecke wurden Eierstocksüberpflanzungen in weibliche Tiere vorgenommen, wobei das Alter der Spenderin und der Empfängerin in verschiedenen Verbindungen gewechselt wurde. (Einzelheiten darüber in den folgenden Abschnitten.)

Um das Problem der „Kastrohormone“ zu untersuchen, wurden Eierstocksverpflanzungen nach monatelanger Kastrationspause ausgeführt, unter Hinzuziehung von Vergleichsversuchen, über die in Abschnitt IV berichtet wird. Unsere Aufgabe ging darauf hinaus, zu untersuchen, wie die Dauer der Latenzzeit nach vorgenommener Verpflanzung durch die verschiedenen erwähnten Bedingungen beeinflußt werde, mit welchen Erscheinungen am Brustdrüsenapparat und am Geschlechtsschlauch das operierte Tier reagiere und wie diese Erscheinungen mit dem histologischen Verhalten des Eierstockstransplantats in Beziehung zu setzen seien.

Herrn Professor *A. Lipschütz* bin ich zu Dank verpflichtet sowohl für die Anregung zu diesen Untersuchungen als auch für die Unterstützung bei der Ausführung und Niederschrift der Arbeit. Herrn Dr. *H. E. Voss* habe ich für die Einführung in die mikroskopische Technik zu danken.

Die Mikrophotographien verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn *S. Veshnjakov*.

### *II. Methodik.*

Wie aus dem Versuchsplan hervorgeht, waren 2 methodische Fragen zu berücksichtigen: die Methode der Überpflanzung und die Methode der Beobachtung der endokrinen Wirkungen des Transplantats.

Der Überpflanzung ging stets die einseitige oder beidseitige Entfernung der Eierstöcke voraus.

Die Technik der Kastration beim Meerschweinchen ist sehr einfach. Es wird ein Schnitt etwa 1 cm unterhalb des Rippenbogens, etwas seitlich von den langen Rückenmuskeln gemacht. Nachdem Haut und Fascien durchschnitten sind, werden Bauchmuskeln und Bauchfell durchtrennt. Der Eierstock ist unterhalb des unteren Nierenpoles gewöhnlich leicht aufzufinden; oft schimmert er durch die dünnen Bauchmuskeln hindurch.

Für die Überpflanzung wurde die intrarenale Methode benutzt.

Nachdem *Marshall* und *Jolly* vor mehr als 20 Jahren Eierstock in die Niere überpflanzt hatten, haben *Lipschütz* und seine Mitarbeiter seit 1923 die Methode der intrarenalen Eierstocksüberpflanzung weiter ausgebaut und vereinfacht. *Marshall* und *Jolly* gingen ventral vor und spalteten die Niere. *Lipschütz* dagegen ging *dorsal* und *extraperitoneal* vor. Dies ist von Bedeutung, da auf diese Weise postoperative Verwachsungen in der Bauchhöhle, die durch parenchymatöse Blutungen aus der Niere verursacht werden können, vollkommen vermieden werden. Auch spaltet *Lipschütz* nicht die Niere; er führt den Eierstock in einen Kanal ein,

der durch eine Pinzette im Nierenparenchym angelegt wird. In den ersten Versuchsreihen von *Lipschütz* und *Voss* wurde zunächst noch kein Gewicht darauf gelegt, extraperitoneal zu arbeiten. Später haben jedoch *Lipschütz*, *Perli*, *Kirnman*, *Adamberg* und *Uprus* stets extraperitoneal operiert.

Je nach Neigung wird der Operateur die Niere in größerer oder geringerer Ausdehnung freilegen. Ich habe nur eine geringe Fläche der Niere bloßgelegt, um an ihr zu arbeiten. In manchen Fällen fand ich später das Transplantat an der Oberfläche der Niere angeheilt.

Dank der neuen, chirurgisch orientierten, von *Lipschütz* verwendeten Technik ist die intrarenale Verpflanzung des Eierstocks zu einer leicht zu handhabenden Methode geworden. Die Technik von *Lipschütz* ist unterdes von verschiedenen Forschern angewendet worden, so von *del Castillo*<sup>4a</sup> bei der *Ratte*, von *Kallas*<sup>4b</sup><sup>12</sup> beim *Meerschweinchen*, der *Ratte* und *Kaninchen*, von *Mitzkevitch*<sup>4c</sup> beim Meerschweinchen. *Tamura*<sup>5</sup> hat die Methode bei der *Maus* angewendet; er hat die Technik dahin abgeändert, daß die Oberfläche der Niere nur scarifiziert und der Eierstock zwischen Niere und Fettkapsel gelegt wird. *Da Re*<sup>5a</sup> hat neulich die intrarenale Verpflanzung beim Kaninchen angewendet.

Wie *Lipschütz* hervorgehoben hat, kann ohne darauf gerichtete methodische Untersuchungen nicht gesagt werden, ob die Niere wirklich ein besonders geeignetes Überpflanzungsbett für den Eierstock darstelle; aber die Tatsache bleibt bestehen, daß in den von *Lipschütz* und seinen Schülern mit der intrarenalen Methode an männlichen und weiblichen Tieren ausgeführten Versuchen der in die Niere verpflanzte Eierstock fast in jedem Versuch Wurzel faßte und monatelang überlebte. In manchen Reihen waren 100% der Fälle in diesem Sinne positiv; in anderen war die Zahl der positiven Fälle geringer.

In von *Lipschütz*<sup>6</sup> in Chile ausgeführten Versuchen konnten diese Befunde vollauf bestätigt werden. Von 9 Männchen, die intrarenal mit Eierstock versehen wurden, waren 8 positiv, d. h. der Eierstock faßte nach 2—3 Wochen Wurzel und blieb monatelang endokrin wirksam. Auch alle erwähnten Forscher, die diese Technik angewendet haben, heben die günstigen Ergebnisse beim Meerschweinchen, der Ratte und Maus hervor. Beim Kaninchen liegen die Verhältnisse augenscheinlich anders<sup>12, 5a</sup>. Vgl. auch die zusammenfassende Darstellung von *Lipschütz*<sup>7</sup>.

Es ist klar, daß diese günstigen Ergebnisse es gestatten, die intrarenale Überpflanzungsmethode für Untersuchungen zu benutzen, in denen es sich darum handelt, die Bedingungen zu verfolgen, von denen das Wurzelfassen und das Verhalten des Transplantats abhängen.

Als Indicator der endokrinen Wirkung des Eierstocks ist in den Arbeiten von *Lipschütz* und Mitarbeitern das Verhalten der Brustwarzen und der Brustdrüsen benutzt worden. Diese Beobachtungsmethode eignet sich sehr gut für das männliche Meerschweinchen, bei dem, wie *Steinach* in seinen bekannten Untersuchungen als erster gezeigt hat, „Hyperfeminierungserscheinungen“ zustande kommen, die außerordentlich auffallend sind und niemals Zweifel aufkommen lassen. Diese Methode eignet sich jedoch weniger für das weibliche Meerschweinchen, bei dem, wie *Lipschütz* gefunden hat, in der Regel nicht die Höchstterscheinungen zu beobachten sind wie beim Männchen.

(Satz von der geschlechtsverschiedenen Reaktion nach Eierstocksverpflanzung); beim Weibchen gestattet die Beobachtung des Brustdrüsenapparats nicht dieselbe Genauigkeit und Zuverlässigkeit wie beim männlichen Tier. Aus diesem Grunde haben wir den Vaginalausstrich als einen genauen Indicator der Eierstocksleistung benutzt. Diese Methode ist von *Stockard* und *Papanicolaou* beim Meerschweinchen ausgearbeitet worden. *Long* und *Evans* haben die Methode bei der Ratte angewendet, *Allen* bei der Maus. *Long* und *Evans* haben die Methode auch in Überpflanzungsversuchen bei der Ratte benutzt.

Bei der Entnahme des Scheidensekrets ging ich in folgender Weise vor.

Ein dünnes glattes Holzstäbchen wird mit *trockener* Watte umwickelt. Die Watte wird in Wasser gesteckt und in die durch leichten Zug eröffnete Scheide

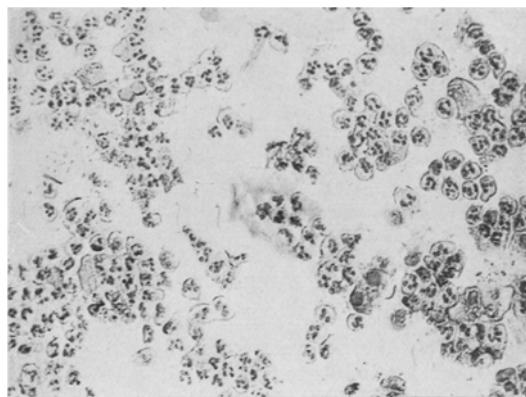


Abb. 1. Dioestrus beim Meerschweinchen. Im Scheidenausstrich sind vornehmlich vielkernige Leukocyten zu finden. Vereinzelte Epithelien.

1—1½ cm tief eingeführt. Dabei sind 2 Umstände von großer methodischer Bedeutung. Die angefeuchtete Watte darf nicht mit den Fingern berührt werden, da sonst verhornte Epithelzellen der Fingerbeere in den Ausstrich gelangen\*. Wichtig ist ferner, daß bei der Einführung und Herausnahme des Stäbchens vorsichtig verfahren werde, um nach Möglichkeit die Beimischung von Epithelzellen aus dem Vestibulum zu vermeiden. Das Sekret wurde auf dem Objektträger ausgestrichen und nach dem Trocknen mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, um bei schwacher Vergrößerung untersucht zu werden. In späteren Versuchen habe ich nicht mehr gefärbt, da man, wenn man die nötige Übung erworben hat, auch am ungefärbten Präparat vollkommenen Oestrus, durch die alleinige Gegenwart von Schollen gekennzeichnet, feststellen kann. Die Ausstriche wurden alle 24 Stunden gemacht. Das für die Brunst charakteristische Bild ist beim Meerschweinchen so auffallend, daß Irrtümer nicht vorkommen können (Abb. 1 u. 2).

\* *Zondek*<sup>8</sup> hat die Frage auf Grund von Untersuchungen an der Maus eingehend erörtert; *Soenksen*<sup>9</sup> hat später dieselbe Fehlerquelle für das Meerschweinchen untersucht. — Wir verwenden jetzt nur noch die *Platinöse*, wie sie *Zondek* vorgeschlagen hat, und färben stets nach *Giemsa* (*A. L.*).

Allerdings wird man beim *normalen* Meerschweinchen, wenn bloß einmal täglich der Abstrich gemacht wird, neben den Epithelzellen und den Hornzellen auch noch vereinzelte Leukocyten in der Brunst finden. Das erklärt sich leicht aus der von *Stockard* und *Papanicolaou* festgestellten Tatsache, daß beim Meerschweinchen das leukocytenfreie Stadium der Brunst sich nicht über volle 24 Stunden erstreckt. Wird nun der Ausstrich nur einmal in 24 Stunden vorgenommen, so ist unvermeidlich, daß man in vielen Fällen bereits in den beginnenden Postoestrus fallen und Leukocyten dem Brunstsekret beigemischt finden wird. Aus dieser häufig festzustellenden Gegenwart der Leukocyten im Ausstrich ist geschlossen worden, daß beim Meerschweinchen un-

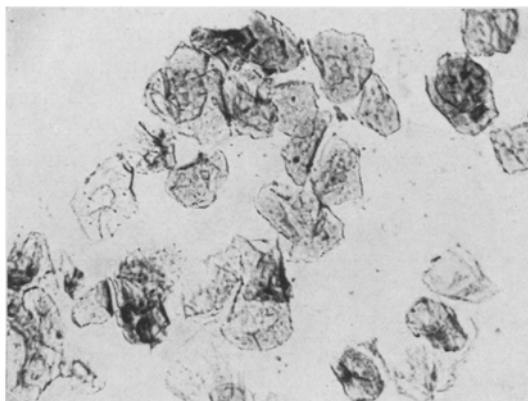


Abb. 2. Oestrus beim Meerschweinchen. Ausschließlich Hornzellen im Ausstrich.

vollkommene Brunstzyklen vorkommen, deren Stärke in umgekehrtem Verhältnis zur Menge der beigemischten Leukocyten stehe<sup>10</sup>. Berücksichtigt man jedoch die zeitlichen Verhältnisse des Brunstganges, so erklärt sich der gelegentliche Befund von Leukocyten im Brunstausstrich einfacher aus der Tatsache, daß dieser Ausstrich bereits außerhalb der Brunst gefallen war<sup>11</sup>.

Wie in Abschnitt III gezeigt wird, handelte es sich bei den operierten Tieren in der Regel um eine verlängerte Brunst, die sich unter Umständen auf viele Tage und sogar Wochen erstreckte.

Für die histologische Untersuchung wurde das in der Niere sitzende oder an der Oberfläche haftende Transplantat in *Bouin* fixiert und in Paraffin eingeschlossen. In der Regel wurden Schnitte von  $7\frac{1}{2}\mu$  hergestellt. Von Färbemethoden wurden angewendet: 1. Hämatoxylin-Eosin, 2. *van Gieson*, 3. *Kolls* Methode mit Kupfercarmin-Pikroindigo.

Die Versuche wurden in den Jahren 1925 und 1926 ausgeführt.

### III. Der Satz der geschlechtsverschiedenen Reaktion.

Wird Eierstock in die Niere eines kastrierten, bereits geschlechtsreifen oder kurz vor der Reife stehenden Männchens verpflanzt, so setzt die Umwandlung des Brustdrüsenaapparates 2–3 Wochen danach ein. In 6–7 Wochen wird in ununterbrochener Entwicklung der Höhepunkt in der Ausbildung des Brustdrüsenaapparates erreicht (die von *Steinach* bereits beschriebene Hyperfeminierung). Im Eierstock sind stets große Graafsche Follikel nachzuweisen, und niemals kommt es zur Bildung von gelben Körpern. *Lipschütz* hatte nun seinerzeit die Frage aufgeworfen, ob auch beim *Weibchen* eine Verstärkung in der Entwicklung des Brustdrüsenaapparates nach Eierstocksverpflanzung zustande kommt. *Pettinari* und *Lipschütz* fanden, daß das der Fall ist. Aber *Lipschütz* und seine Mitarbeiter haben auch gezeigt, daß beim *Weibchen* ein ganz anderer Rhythmus in der Entwicklung des Brustdrüsenaapparates nach Eierstocksverpflanzung vorliegt als beim Männchen und, was uns als wesentlich erscheint, daß im Eierstockstransplantat im weiblichen Wirt gelbe Körper gebildet werden, auch wenn das Transplantat allseitig von Niere umgeben ist, während beim Männchen gelbe Körper stets fehlen. In der folgenden Tabelle 1 teile ich eine neue Reihe von Versuchen mit, die an 6 geschlechtsreifen Weibchen ausgeführt wurden.

Die Empfänger hatten alle das Alter der Geschlechtsreife bereits überschritten. Bei sämtlichen Tieren, die als Spender oder Empfänger dienten, wurde der Brunstzyklus mit der Ausstrichmethode vorher ermittelt, um festzustellen, ob die Empfängerin eine zeitlich normale endokrine Eierstocksleistung gestatte und ob das zu verpflanzende Organ einer zeitlich normalen endokrinen Funktion fähig sei. Der Dioestrus dauerte bei diesen Tieren vor der Operation 15–18 Tage. Mit den Ausstrichen wurde am 4. Tage nach der Operation begonnen; auf Grund früherer Versuche an Männchen mußte auch hier eine Latenzzeit von *nicht weniger* als 9–10 Tagen erwartet werden (die Summe von Vascularisierungszeit, follikulärer Reifungszeit und Reaktionszeit nach *Lipschütz*).

In den Versuchen von *Lipschütz* an Weibchen war die Latenzzeit, nach dem Verhalten der Brustwarzen beurteilt, länger und betrug bis etwa 6 Wochen, was wohl daran lag, daß sehr jugendliche Tiere als Empfänger benutzt wurden (Gesetz der Pubertät).

Wie aus der 4. Rubrik der Tabelle ersichtlich, trat bei allen 6 Tieren nach der Überpflanzung Brunst ein. Die Latenzzeit, am Scheidenausstrich beurteilt, betrug 13–24 Tage. Wenn der Eintritt der Brunst nach der Überpflanzung auch verzögert war, so beträgt diese Verzögerung in keinem Fall mehr als wenige Tage. Große Beachtung verdient es nun, daß in allen 6 Fällen die Brunsterscheinungen

Tabelle I.

| Nr.<br>des<br>Tieres | Gewicht (in g)<br>vor der<br>Operation<br>und Datum<br>der Operation | Gewicht (g)<br>des 2. dem<br>Eierstock<br>entnommen<br>wurde, und<br>Menge des<br>Eierstocks | Dauer<br>der Laten-<br>zeit | Dauer<br>der 1.<br>Brunst | Dauer<br>des I. Di-<br>oestrums | Dauer<br>der 2.<br>Brunst | Dauer<br>des 2. Di-<br>oestrums | Gesamte<br>Beob-<br>achtungs-<br>dauer | Gewicht (in g)<br>bei der Tötung<br>und Datum<br>der Tötung | Mikroskopischer Befund am Transplantat   |
|----------------------|--|--|-----------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--|---|--|
|                      |  |  |                             |                           |                                 |                           |                                 |  |   |  |
| I<br>699             | 440<br>2. VII. 1925  | 420<br>1   | 13                          | 3                         | 16                              | 3                         | 101                             | 136                                    | 450<br>14. XI. 1925   | Follikel verschiedenen Reifegrades.<br>Durchmesser bis etwa 0,7 mm.<br>2 Corp. lutea, augenscheinlich ver-<br>schiedenen Alters                |
| II<br>705            | 400<br>3. VII. 1925  | 360<br>1   | 13                          | 13                        | 98                              | —                         | —                               | 124                                    | 430<br>3. XI. 1925  | Primärfollikel. Mehrere große Follikel.<br>Durchmesser bis etwa 0,8 mm. Atte-<br>rierte Follikel. Reichlich Binde-<br>gewebe                   |
| III<br>698           | 420<br>2. VII. 1925  | 440<br>1   | 19                          | 9                         | 97                              | —                         | —                               | 125                                    | 440<br>3. XI. 1925  | Follikel verschiedenen Reifegrades.<br>Mehrere große Follikel. Durch-<br>messer über 0,8 mm. 2 Corp. lutea,<br>augenscheinlich gleichen Alters |
| IV<br>704            | 360<br>3. VII. 1925  | 400<br>1   | 22                          | 4                         | 19                              | 5                         | 74                              | 124                                    | 390<br>3. XI. 1925  | Follikel verschiedenen Reifegrades.<br>Durchmesser bis etwa 0,8 mm;<br>dicke Granulosa.  |
| V<br>706             | 360<br>3. VII. 1925  | 400<br>1   | 24                          | 6                         | 38                              | 4                         | 62                              | 135                                    | 410<br>14. XI. 1925   | Eierstock nicht nachzuweisen   |
| VI<br>707            | 420<br>3. VII. 1925  | 360<br>1   | 24                          | 4                         | 96                              | —                         | —                               | 124                                    | 420<br>3. XI. 1925  | Eierstock nicht nachzuweisen   |

nicht nach etwa 24 Stunden zu Ende gingen, sondern 4—13 Tage lang anhielten. Dabei war bemerkenswert, daß auf leukocytenfreie Tage viele Tage folgten, wo auch Leukocyten in wechselnder Menge neben der großen Masse von Hornzellen, die das Bild beherrschten, zugegen waren. In 3 Fällen blieb es bei *einem* Brunstschub, obwohl die Tiere bis 125 Tage beobachtet wurden. In 3 Fällen dagegen konnte noch eine zweite Brunst beobachtet werden, die ebenfalls mehrere Tage anhielt. Bemerkenswert ist wiederum, daß zwischen den beiden verlängerten Brunstschüben in einem Fall (Versuch V) ein stark verlängerter Dioestrus von 38 Tagen lag.

Schon diese Beobachtungen zeigen, daß der verpflanzte Eierstock, obwohl endokrin wirksam, weitgehende Abweichungen vom normalen Verhalten aufweist. *Pettinari* und *Lipschütz* hatten bereits das unregelmäßige Verhalten des Brustdrüsenapparates des Meerschweinchens nach Eierstocksverpflanzung beobachtet, und *Pettinari* hat von einem unregelmäßig wiederkehrenden sexuellen Zyklus gesprochen. Auch in meinen Versuchen konnten die kennzeichnenden Veränderungen am Brustdrüsenapparat beobachtet werden. Während der langen Brunstzeit entwickelten sich die Brustwarzen fortschreitend, die Rötung hielt an, und die Warzen schwollen an. Sie erreichten eine Länge von 6 mm; die Grundfläche war breit. Niemals kam es jedoch zu jenen Höchsterscheinungen, wie man sie beim männlichen Kastraten mit Eierstocks-transplantat seit *Steinach* als Regel kennt. In dem auf einen verlängerten Oestrus folgenden und wiederum langandauernden Dioestrus nahmen die Brustwarzen an Länge und Breite ab, erreichten aber nicht wieder die geringe Größe, wie sie beim kastrierten oder normalen Weibchen außerhalb der Schwangerschaft vorhanden ist.

Wie schon erwähnt, waren innerhalb der mehr als 4 Monate fortgesetzten Beobachtung bei 3 Tieren 2 Brunstphasen und bei 3 Tieren bloß eine Brunstphase zu beobachten. Auf die erste bzw. zweite Brunst folgte eine dioestrale Phase, deren Dauer 2 bis fast  $1\frac{1}{2}$  Monate betrug. Zwei Möglichkeiten der Deutung liegen hier vor. Es wäre, an erster Stelle, möglich, daß nach der ersten bzw. zweiten Brunst der verpflanzte Eierstock zugrunde ging und daß die lange, vor der Tötung liegende dioestrale Phase den Zustand des weiblichen *Kastraten* darstellt. Gegen diese Deutung spricht jedoch ganz entschieden die Feststellung, daß trotz der langen dioestralen Phase eine Rückbildung der Brustwarze, wie man sie beim Kastraten beobachten kann, nicht zustande kam. Die Brustdrüsen von Weibchen mit Eierstockstransplantat sind im hiesigen Institut von *Lipschütz* und Mitarbeitern untersucht worden; in Bestätigung früherer Befunde von *Pettinari* ergab sich, daß auch beim Weibchen mit Eierstockstransplantat eine sehr weitgehende Entwicklung der Brustdrüse zustande kommt, wie man sie

normalerweise nur beim trächtigen Tier findet, wenn auch nicht der Zustand erreicht wird, wie er beim Männchen zu beobachten ist. Die lange dioestrale Phase kann also nicht Kastrationszeichen sein. Ebenso ließ der Uterus makroskopische oder mikroskopische Kastrationszeichen vermissen. Es fragt sich nun, welcher Deutung der Erscheinungen das Verhalten des Eierstockstransplantats selbst gerecht wird: Könnte es sich um den langdauernden Dioestrus der *Trächtigkeit* handeln?

Der Brustdrüsenapparat des *männlichen* Meerschweinchens mit Eierstockstransplantat weist Trächtigkeitsentwicklung auf oder gedieht noch weiter bis zur Absonderung; trotzdem bietet das Eierstockstransplantat im männlichen Meerschweinchen nicht das Bild der Trächtigkeit dar. Es handelt sich vielmehr, wie *Lipschütz* hervorgehoben hat, beim männlichen Meerschweinchen um eine in die Länge gezogene Brunst: stets ist ein großer Graafscher Follikel, wie er die Brunst kennzeichnet, im männlichen Tier vorhanden, ohne daß es zur Bildung eines gelben Körpers kommt\*. Diese Auffassung findet ihre volle Bestätigung in der Tatsache, daß man eine ähnliche Entwicklung der Brustdrüse auch durch Zufuhr von Follikelflüssigkeit erzielen kann. Wie stehen nun die Dinge bei den weiblichen Tieren der mitgeteilten Versuchsreihe?

Wie aus der Tabelle ersichtlich, war in Fall V und VI Eierstock nicht nachzuweisen, so daß bei diesen zwei Tieren jedenfalls ein Teil der dioestralen Phase Kastrationserscheinung war. Anders bei den Tieren I bis IV. In diesen Fällen war aktiver Eierstock zu finden. Es waren große Follikel von 0,7—1 mm Durchmesser vorhanden. Die Granulosa der Follikel war schichtenreich. In zwei Fällen waren gelbe Körper zu finden. Da ein Urteil über das Alter des gelben Körpers beim Meerschweinchen ohne besonders darauf gerichtete Untersuchungen nicht möglich ist, kann nicht angegeben werden, ob die gelben Körper, wie sie in den vorliegenden Fällen und in den früheren von *Lipschütz* und Mitarbeitern beobachtet worden sind, gelben Körpern im normalen *Dioestrus* oder solchen der *Trächtigkeit* gleichzusetzen sind. Das Zusammentreffen einer über Monate sich erstreckenden dioestralen Vaginalphase mit gelben Körpern in einem wohlerhaltenen Eierstock läßt aber auf jeden Fall vermuten, daß diese lange dioestrale Phase durch das Erhaltenbleiben von gelben Körpern bedingt ist. Wir kommen auf diese Frage im VI. Abschnitt zurück.

Die Eierstocksbefunde der vorliegenden Reihe wiederholen sich in eindeutiger Weise in allen anderen Versuchsreihen, die in verschiedenen

\* *Kallas* und *Lipschütz*<sup>12</sup> haben vor kurzem gezeigt, daß eine weitgehende Entwicklung der Brustdrüse auch beim männlichen *Kaninchen* nach intrarenaler Eierstocksverpflanzung zustande kommen kann, ohne daß im Transplantat ein gelber Körper zugegen ist.

Zusammenhängen ausgeführt wurden und in den folgenden Abschnitten besprochen werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die endokrine Wirkung des Eierstockstransplantats, an der Brustdrüse beurteilt, bei Männchen und Weibchen verschieden ist, wie *Lipschütz* seinerzeit festgestellt hat, wenn auch der Unterschied, wie *Pettinari* hervorhob, nur gradweise ist. *Lipschütz* hat diesen Gradunterschied im Verhalten der Brustdrüse aus dem *wesentlich* verschiedenen Verhalten des verpflanzten Eierstocks im männlichen und weiblichen Meerschweinchen erklärt. Er wies darauf hin, daß die ovariell bedingte Dauerbrunst des Männchens beim Weibchen ausbleibt, weil im Transplantat gelbe Körper gebildet werden und die durch den Follikel eingeleitete Brunst wieder unterbrechen. Diese Auffassung von *Lipschütz* erfährt durch meine Befunde eine vollkommene Bestätigung: der verlängerten Brunst folgt eine langdauernde dioestrale Vaginalphase.

Es bleibt einstweilen nicht aufgeklärt, warum gelbe Körper nicht in allen Fällen vorhanden waren, die außerhalb der Brunst getötet wurden. Unter 5 Versuchen mit Eierstocksverpflanzung fand *Lipschütz* seinerzeit ebenfalls nur 4 Fälle, in denen es zur Bildung von gelben Körpern gekommen war.

Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß weibliches Meerschweinchen und weibliche Ratte sich nach Eierstocksverpflanzung in einer Beziehung verschieden verhalten; wie *Long* und *Evans* gezeigt haben, kommt es bei der weiblichen Ratte mit Eierstockstransplantat zur Wiederherstellung des normalen Brunstzyklus\*, während dieses beim Meerschweinchen, wie wir sahen, nicht der Fall ist.

#### *IV. Neue Versuche über das Gesetz der Pubertät.*

In der folgenden Tabelle 2 sei über 6 geschlechtsreife Weibchen berichtet, die nach der Kastration mit Eierstöcken von jugendlichen, in der Mehrzahl der Fälle 1—2 Tage alten Weibchen versehen wurden. Es war zu untersuchen, ob die Brunst, durch den Scheidenausstrich nachweisbar, nach der üblichen kurzen Latenzzeit eintreten wird, oder ob das jugendliche Alter des verpflanzten Eierstocks eine Verzögerung bedingen wird.

Bei 4 Tieren konnte durch den Scheidenausstrich die Brunst nachgewiesen werden. Die erste Brunst begann 17—28 Tage nach der Operation. Im Vergleich zu Tab. 1, wo die Eierstöcke von geschlechtsreifen Weibchen stammten und wo die Latenzzeit 13—24 Tage dauerte, kann von einer Verzögerung kaum die Rede sein. Die erste Brunst

\* Vor kurzem hat *del Castillo*<sup>41</sup> aus dem Laboratorium von *B. Houssay* über Überpflanzung bei der Ratte berichtet, die mit der intrarenalen Technik ausgeführt wurde. Im Gegensatz zu *Long* und *Evans* fand er die Zyklen nicht so regelmäßig wie beim normalen Tier. Schollenstadium und Dioestrus waren häufig verlängert.

Tabelle 2.

| Nr.<br>des<br>Tieres | Gewicht (in g)<br>vor der<br>Operation<br>und<br>Datum<br>der Operation | Gewicht (g)<br>des ♀, dem<br>Eierstock<br>entnommen<br>wurde, und<br>Menge des<br>Eierstocks | Dauer<br>der 1.<br>Brunst<br>Tage | Dauer<br>des 2.<br>Di-<br>oestrum<br>Tage | Dauer<br>der 2.<br>Di-<br>oestrum<br>Tage | Gesamte<br>Beob-<br>achtungs-<br>dauer<br>Tage | Gewicht (in g)<br>bei der Tötung<br>und<br>Datum<br>der Tötung<br>Tage | Uterus      | Mikroskopischer Befund<br>am Transplantat  |
|----------------------|---|--|-----------------------------------|---|---|--|--|-------------|--|
|                      |   |  |                                   |   |   |  |  |             |  |
| I<br>716             | 510<br>4. VII. 1925   | 110<br>1   | 17                                | 4   | 23  | 4  | 86   | 134         | 470<br>norm. Follikel verschieden Reife-<br>grades. Durchmesser fast<br>1 mm. <i>1 Corpus luteum</i> |
| II<br>717            | 530<br>4. VIII. 1925  | 110<br>1   | 21                                | 10  | 39  | 3  | 61   | 134         | 490<br>dimm  |
| III<br>708           | 430<br>3. VII. 1925   | 90<br>1  | 28                                | 5   | 73  | 5  | 24   | 135         | 470<br>norm. Follikel verschieden Reife-<br>grades. Durchmesser bis<br>1 mm. <i>1 Corpus luteum</i>  |
| IV<br>709            | 430<br>3. VII. 1925   | 100<br>1   | 28                                | 6   | 90  | 4  | 6  | 135         | 450<br>norm. Follikel verschieden Reife-<br>grades. Durchmesser bis<br>1 mm. <i>2 Corpora lutea</i>  |
| V<br>714             | 510<br>4. VII. 1925   | 80<br>1  | —                                 | —   | —   | —  | —  | 134         | 410<br>dimm  |
| VI<br>715            | 510<br>4. VII. 1925   | 80<br>1  | —                                 | —   | —   | —  | —  | 123         | 480<br>dimm  |
|                      |   |  |                                   |   |   |  |  | 3. XI. 1925 | Nur kleine Graaf'sche Follikel<br>mit Höhle. Durchmesser etwa<br>0,2—0,3 mm                          |

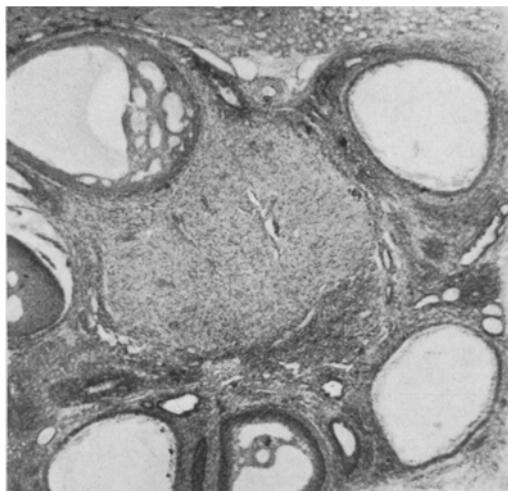


Abb. 3 A.

Abb. 3. Eierstock in der Niere eines Weibchens, 134 Tage nach der Überpflanzung (Nr. 716, Tab. 2). Es trat zweimal verlängerter Oestrus auf; zuletzt Dioestrus von 86 Tagen. *A.* = Gelber Körper im Zentrum; in der Peripherie Follikel, Durchmesser bis 1 mm. Follikel z. T. in Atresie, z. T. Granulosa vollkommen unverändert. Follikel links oben mit intakter Eizelle. Fix. Bouin; gef. Kull, Vergr. 30. Red.  $\frac{1}{10}$ . *B.* = Zentraler gelber Körper bei stärkerer Vergrößerung. Grenze von gelbem Körper und Thecagewebe aus atresierenden und degenerierenden Follikeln. Man beachte die starke Vascularisierung im gelben Körper und im Randgebiet. Vergr. 530. Red.  $\frac{4}{5}$ .

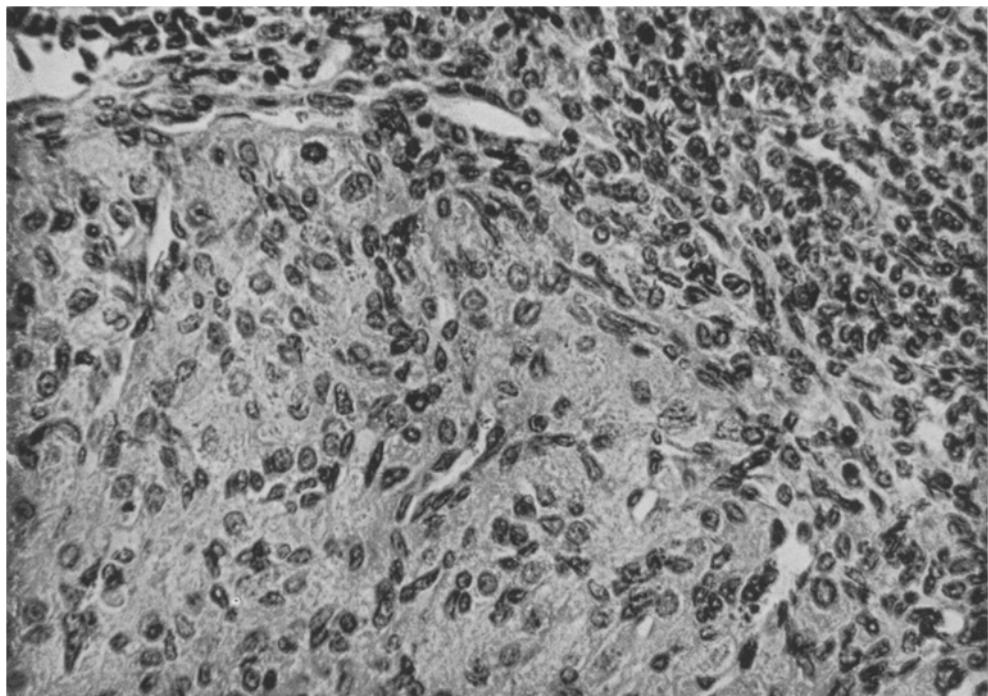


Abb. 3 B.

hielt 4—10 Tage an, die zweite 3—5 Tage. Zwischen diesen in die Länge gezogenen oestralen Phasen lag wiederum eine sich bis auf 3 Monate erstreckende dioestrale Phase. In 2 Fällen kam es niemals zu Brunst. Das Verhalten der Brustwarzen entsprach demjenigen des Brunstverlaufes; während in den ersten 4 Fällen eine weitgehende Entwicklung der Warzen stattfand, wiesen diese in den letzten 2 Fällen Kastrationszeichen auf. Dasselbe traf makroskopisch auch für den Uterus zu.



Abb. 4. Eierstock, seit 123 Tagen in der Niere eines Weibchens (Nr. 715, Tab. 1). *Brunst trat niemals auf.* Der Uterus war dünn. Mehrere kleine Graafsche Follikel und kleinzelige Massen (degenerierende Follikel). Fix. Bouin; gef. Kull, Vergr. 90. Red.  $\frac{3}{4}$ .

Im Transplantat wurden zweimal gelbe Körper und große Follikel gefunden (Abb. 3). Bemerkenswert ist auch der negative Fall VI, wo Brunst nicht aufgetreten war. Der Eierstock war hier nicht zugrunde gegangen, sondern nur in seiner folliculären Entwicklung weitgehend zurückgeblieben (Abb. 4). Augenscheinlich waren hier außerovarielle Einflüsse wirksam, die die folliculäre Entwicklung des Eierstockes unmöglich machten.

Zum Vergleich für die hier mitgeteilten Versuche dient eine weitere Versuchsreihe, in der Eierstock von jugendlichen Tieren in gleichaltrige Weibchen verpflanzt wurde. In 3 Versuchen (I, II, III) wurde bei dem einen Tier die einseitige Kastration vorgenommen und der

Tabelle 3.

| Nr. des Tieres und Dauer des Versuchs          | Gewicht zu Beginn bzw. (zu Ende) des Versuchs | Nr. des ♀, dem Eierstock entnommen wurde. | Menge des Eierstocks g | La- tenzzeit | Dauer der 1. Brunst Tage | Dauer des 1. Di-oestrums Tage | Dauer des 2. Brunst Tage | Dauer des 2. Di-oestrums Tage | Dauer der 3. Brunst Tage | Dauer des 3. Di-oestrums Tage | Dauer der 4. Brunst Tage | Dauer des 4. Di-oestrums Tage | Gesamte Beobachtungs-dauer Tage         | Mikroskopischer Befund am Transplantat                           |
|--|---|---|------------------------|--------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---|--|
|  |   |   |                        |              |                          |                               |                          |                               |                          |                               |                          |                               |   |  |
| I a 767<br>14. X. 1925<br>bis 5. V. 1926.      | 90<br>(350)                                   | 768<br>1                                  | 64                     | 3            | 137                      | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | 204                                     | Weitgehende Degenera-tion; kleinzellige Massen                   |
| I b 768<br>14. X. 1925<br>bis 20. V. 1926      | 100<br>(410)                                  | —   | 67                     | 3            | 16                       | 2                             | 20                       | 1                             | 17                       | 1                             | Nicht mehr geprüft       | 219                           | —                                       | —  |
| II a 797<br>7. XII. 1925<br>bis 4. V. 1926     | 110<br>(470)                                  | 796<br>1                                  | 65                     | 3            | 81                       | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | 149                                     | Follikel verschiedenem Reifegrades; Durch-messer bis ca. 0,8 mm. |
| II b 796<br>7. XII. 1925<br>bis 4. V. 1926     | 120<br>(500)                                  | —   | 63                     | 4            | 57                       | 2                             | 23                       | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | 149                                     | 2 <i>Corpora lutea.</i>  |
| III a 807<br>10. XII. 1925<br>bis 20. IV. 1926 | 100<br>(370)                                  | 806<br>1                                  | 71                     | 5            | 56                       | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | 132                                     | Follikel verschiedenen Reifegrades; Durch-messer bis ca. 0,9 mm. |
| III b 806<br>10. XII. 1925<br>bis 4. V. 1926   | 90<br>(400)                                   | —   | 73                     | 2            | 15                       | 2                             | 19                       | 2                             | 20                       | 1                             | 12                       | 146                           | Massen von großen epithelioiden Zellen. |  |
| IV 818<br>11. XII. 1925<br>bis 4. V. 1926      | 60<br>(330)                                   | 70*<br>1                                  | 110                    | 5            | 30                       | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | 145                                     | <i>Corpora lutea.</i>  |
| V 775<br>7. XI. 1925<br>bis V. 1926            | 110<br>(290)                                  | 105*<br>1                                 | —                      | —            | —                        | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | —                        | —                             | 180                                     | Bindgewebrig degene-rierter Eierstocksrest.                      |

entfernte Eierstock in die kastrierte Schwester verpflanzt. Bei allen Tieren wurde mit der Untersuchung des Scheidenausstriches begonnen, nachdem die Operationswunde sich geschlossen hatte. Die Tiere wurden 5—6 Monate beobachtet. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

In 4 Fällen trat Brunst auf. Die erste Brunst wurde  $2-2\frac{1}{2}$  Monate nach der Verpflanzung festgestellt. Es ist bemerkenswert, daß bei den Tieren mit Eierstockstransplantat die Brunst mit einem Unterschied von nur wenigen Tagen gegenüber dem normalen Vergleichstier eintrat. Bei keinem dieser 4 Tiere kam es zu einer zweiten Brunst. Trotzdem war in 2 Fällen noch nach 56—81 tägigem Dioestrus Eierstock vorhanden.

Durch die mitgeteilten Befunde wird das Gesetz der Pubertät aufs neue bestätigt. Auch steht der mikroskopische Befund an den Transplantaten in Einklang mit dem Satz von der geschlechtsverschiedenen Reaktion. Bemerkenswert ist noch die Tatsache, daß die ersten Brunstschübe auch bei den normalen Vergleichstieren (einseitig kastriert) sich über mehr als einen Tag erstreckten. Auch bei der Beobachtung der Brustwarzen kann man beim jugendlichen Meerschweinchen häufig diese Verlängerung der Brunst feststellen.

#### *V. Das Problem der Kastrationspause.*

Die Vermutung von *Goto*, daß im Körper des kastrierten Tieres spezifische Stoffe — Kastrohormone — kreisen, beruht auf drei verschiedenen Beobachtungsreihen. An erster Stelle sind hier die in der Einleitung bereits erwähnten Versuche von *Goto* zu nennen, der Blut von kastrierten Ratten in normale spritzte und einige Zeit darauf im Eierstock und Uterus Veränderungen feststellen konnte. Mit diesen Befunden standen die Beobachtungen an Parabiosetieren im Einklang; an den Eierstöcken und am Uterus des normalen Partners lassen sich Veränderungen feststellen, wenn der andere Partner ein Kastrat ist. An dritter Stelle sind Versuche mit Verpflanzung von Eierstock in weibliche Meerschweinchen nach langdauernder Kastrationspause zu nennen, wie sie *Pettinari* ausgeführt hat. Er findet, daß der Eierstock nach langdauernder Kastrationspause nicht so leicht Wurzel faßt wie im frischkastrierten Tier.

Die Frage der Kastrationspause ist auch von *Lipschütz* in Verweiblichungsversuchen beim kastrierten Männchen angegriffen worden. In einer Versuchsreihe von *Lipschütz* und *Voss* wurde Eierstock in 5 erwachsene, vor  $2\frac{1}{2}$  Monaten kastrierte Männchen verpflanzt, bei denen die charakteristischen Kastrationszeichen am Penis und seinen Hilfsapparaten, wie Stachelorganen und Blindsackschleimhaut, zustandegekommen waren. Bei allen 5 Tieren trat nach der Eierstocksverpflan-

zung mit der üblichen Latenzzeit von  $2\frac{1}{2}$ —3 Wochen die weibliche Umwandlung ein, um bis zum Höhepunkt der Entwicklung des Brustdrüsensapparats, zum Teil mit Milchabsonderung, zu gedeihen und um etwa 2 Monate, d. h. während der ganzen Beobachtungsdauer, anzuhalten. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu denjenigen von *Pettinari*, denn die Kastrationspause erwies sich in den Versuchen von *Lipschütz* und *Voss* von keinem Einfluß. Auch in älteren Arbeiten von *Steinach* findet sich immer wieder der Hinweis, daß Wurzelfassung und endokrine Tätigkeit des Eierstocks durch die Kastrationspause nicht erschwert werden.

Diese Erwägungen gaben die Veranlassung, die Frage der Kastrationspause einer erneuten Prüfung zu unterwerfen und dabei Vergleichsversuche auszuführen, die auf folgendem Gedankengang aufgebaut waren. Es wäre, wie *Lipschütz* vermutete, denkbar, daß die Bauchoperation, die zur Entfernung des Eierstocks ausgeführt wird, örtliche Veränderungen setzt, die für das weitere Schicksal des später eingepflanzten Eierstocks mitbestimmend sind. So erwuchs folgender Versuchsplan. Bei einer Gruppe von Tieren wurden beide Eierstöcke entfernt, wobei in der üblichen Weise vom Rücken aus am unteren Nierenpol, wo der Eierstock zu finden ist, operiert wurde; 4—7 Monate später („Kastrationspause“) wurde Eierstock in die Niere verpflanzt. Bei einer zweiten Gruppe von Tieren wurde der Eierstock nur auf der einen Seite entfernt; 2—7 Monate später („Halbkastrationspause“) wurde der zweite Eierstock entfernt und eine homoioplastische Eierstocksverpflanzung in die Niere auf derjenigen Seite ausgeführt, auf der der erste Eierstock vor so und so vielen Monaten entfernt worden war. Durch diese Versuchsanordnung wurde erreicht, daß in beiden Gruppen der Eierstock unter gleichen örtlichen Bedingungen in die Niere verpflanzt wurde, während die allgemeinen konstitutionellen Bedingungen in beiden Gruppen verschieden waren: in der ersten Gruppe handelte es sich um Tiere, die seit vielen Monaten kastriert waren, in der zweiten Gruppe um Tiere, bei denen bis zur Überpflanzung Eierstockshormone wirksam waren.

Es sei zunächst das Ergebnis der Reihe mit Kastrationspause mitgeteilt.

14 Tiere wurden beiderseits kastriert. Die Überpflanzung wurde 4 bis fast 7 Monate später vorgenommen, d. h. die Kastrationspause dauerte 126—201 Tage. Da sämtliche Empfänger zur Zeit der Verpflanzung bereits das Alter der Geschlechtsreife erreicht hatten, so war im Sinne des Gesetzes der Pubertät zu erwarten, daß unabhängig vom Alter des Eierstocks die erste Brunst nach einer Latenzzeit von etwa 2—3 Wochen eintreten würde. Tatsächlich trat dann auch bei 8 Tieren die Brunst nach spätestens 28 Tagen ein. Bei 6 Tieren kam

eine Verzögerung zustande, indem die Latenzzeit fast 5 Wochen und mehr dauerte. Die langen Latenzzeiten entsprechen aber keinesfalls langen Kastrationspausen. So betragen beispielsweise in zwei Versuchen mit Kastrationspausen von 194 und 200 Tagen die zugehörigen Latenzzeiten 19 und 20 Tage. Auch in dieser Versuchsreihe wechselten verlängerte oestrale Phasen mit sehr langen dioestralen Phasen ab, wie in den Versuchen an frisch kastrierten Weibchen. Eine vergleichende Be trachtung über die Dauer der Kastrationspausen und der Latenzzeiten macht somit sehr wahrscheinlich, daß die Dauer der Kastrationspause die Latenzzeit unbeeinflußt läßt. Daß ein solcher Zusammenhang nicht vorliegt, ergibt sich auch, wenn man den Ergebnissen mit vollständig kastrierten Tieren (Kastrationspause) die Befunde an den einseitig kastrierten Vergleichstieren (Halbkastrationspause) gegenüberstellt.

In dieser Reihe wurden 15 Tiere mit Eierstock versehen, wobei, wie nochmals hervorgehoben sei, auf derjenigen Seite verpflanzt wurde, wo vor 2—7 Monaten der Eierstock entfernt wurde, während auf der gegenüberliegenden Seite der Eierstock gleichzeitig mit der Verpflanzung entfernt wurde. Die Tiere hatten zur Zeit der Überpflanzung alle das Alter der Geschlechtsreife erreicht. Von den 15 Tieren waren 12 positiv im Sinne des Wiederauftretens der Brunst. Bei 7 Tieren trat die Brunst nach spätestens 19 Tagen ein; bei den übrigen trat wiederum eine Verzögerung ein, indem die Latenzzeit 5 Wochen und mehr betrug.

Da bei den Tieren dieser Vergleichsreihe eine Kastrationspause überhaupt nicht bestand, so muß vermutet werden, daß die Verlängerung der Latenzzeit durch örtliche Einflüsse hervorgerufen wurde, d. h. durch lokale Veränderungen, die vor vielen Monaten durch die erste Operation gesetzt wurden. Auch eine Reihe weiterer Beobachtungen an den Tieren der beiden Reihen weist darauf hin, daß der ganze Verlauf der Erscheinungen nach Eierstocksverpflanzung von der Vorgeschichte in der Gegend des Überpflanzungsbettes abhängig ist. Aus den Tab. 1, 2 und 3, die in den vorausgegangenen Abschnitten besprochen worden sind, ist ersichtlich, daß von 14 Tieren, die gleich nach der Kastration mit Eierstock versehen wurden und nach normaler Latenzzeit in Brunst gerieten, mindestens 8 Tiere noch nach 4—5 Monaten wohl erhaltene Eierstöcke mit großen Follikeln bzw. gelben Körpern aufwiesen; in zwei weiteren Fällen war Eierstock mit Follikeln vorhanden, aber die Degeneration war im Gange oder stark ausgesprochen (Gegenwart kleinzelliger Massen, aus degenerierenden Granulosazellen entstehend). In 4 Fällen war der Eierstock zugrunde gegangen, d. h. er war nicht mehr aufzufinden oder er war stark verändert. Ganz anders war das Ergebnis in der Versuchsreihe, in der die Verpflanzung des Eierstocks nach lange zurückliegender Kastration vorgenommen wurde (Tab. 4).

Tabelle 4. Gesamtzahl der Tiere, bei denen mindestens eine Brunst aufgetreten war: 14.

| Nr. des Tieres und Dauer des Versuchs | Gewicht bei der 1. Kastration 2. Überpflanzung 3. Sektion g | Gewicht der Spenderin und Menge des Eierstocks | Zeitraum zwischen Kastration und Überpflanzung | Latenzzeit | Gesamte Beobachtungsdauer |     |                     |     |                         |     | Mikroskopischer Befund am Transplantat |     |
|---------------------------------------|---|--|--|------------|---------------------------|-----|---------------------|-----|-------------------------|-----|--|-----|
|                                       |   |  |  |            | Dauer der 1. Dioestrums   |     | Dauer der 2. Brunst |     | Dauer des 3. Dioestrums |     |  |     |
|                                       |   |  |  |            | Tag                       | Tag | Tag                 | Tag | Tag                     | Tag |  |     |
|                                       |   |  |  |            | 1                         | 2   | 3                   | 4   | 5                       | 6   |  |     |
|                                       |   |  |  |            | 129                       | 28  | 7                   | 83  | —                       | —   |  |     |
|                                       |   |  |  |            | 370                       | 1   | 1                   | —   | —                       | —   |  |     |
| I 710                                 | 100   | 380  | 16. III. 1926                                  | 480        |                           |     |                     |     |                         |     | 118                                    |     |
| II 689                                | 400   | 530  | 5. V. 1926                                     | 530        | 158                       | 12  | 18                  | 29  | 6                       | 92  | 157                                    |     |
| III 683                               | 355   | 580  | 28. V. 1925 bis 20. III. 1926                  | 550        | 250                       | 194 | 20                  | 12  | 54                      | 3   | 10                                     | 103 |
| IV 674                                | 320   | 480  | 11. V. 1925 bis 20. III. 1926                  | 520        | 280                       | 1   | 201                 | 10  | 6                       | 2   | 9                                      | 103 |



Abb. 5 A.

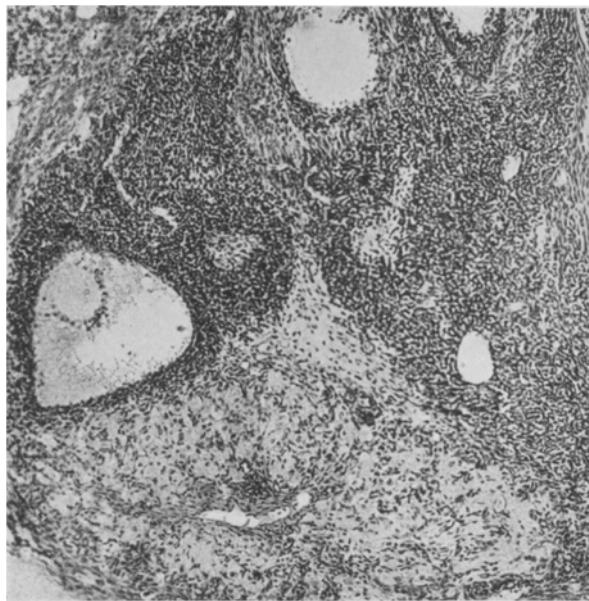


Abb. 5 B.

Abb. 5. Eierstock, seit 157 Tagen in der Niere eines Weibchens (Nr. 689, Tab. 4). Zwei stark verlängerte Brunstschübe, dann Dioestrus von 92 Tagen. A. = Ein gelber Körper, groß Graaf'sche Follikel, Durchmesser bis 1 mm. Fix. Bouin; gef. Küll. Vergr. 30. Red.  $\frac{1}{10}$ . B. = Gelber Körper, augenscheinlich in Rückbildung. Zentrales Bindegewebe mit Blutgefäß. Durch Bindegewebe gegen die Umgebung abgegrenzt, die aus atresierenden Follikeln besteht. Vergr. 90. Red.  $\frac{1}{4}$ .

Abb. 6. Eierstock in der Niere eines Weibchens, 118 Tg. nach der Verpflanzung. Nachdem ein 7 Tage währender Oestrus vorüber war, verblieb das Tier 83 Tg. lang im Dioestrus (Nr. 710, Tab. 4). Man sieht die kleinzelligen Massen links und einige Graafsche Follikel in mehr oder weniger weit vorgeschrittenem Atresie. Der Uterus war unterentwickelt. Fix. Bouin. Vergr. 30. Red.  $\frac{1}{10}$ .

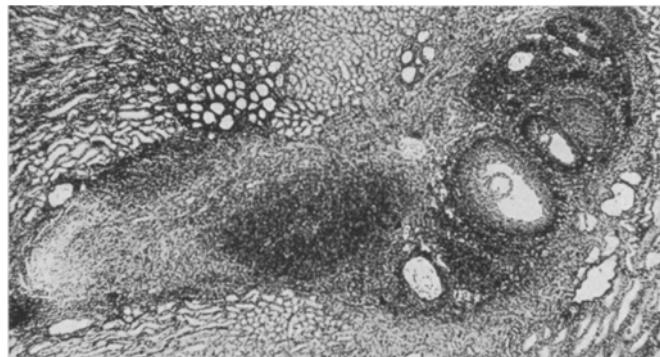


Abb. 7 A.

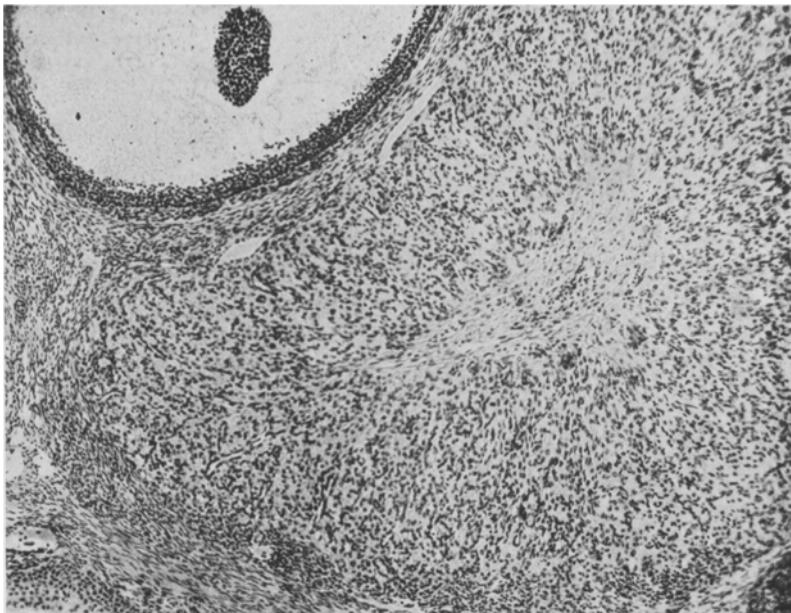


Abb. 7 B.

Abb. 7. Eierstock in der Niere eines Weibchens, 122 Tage nach der Überpflanzung. Es trat zweimal Brunst auf; zuletzt ein Dioestrus von 84 Tagen (Nr. 667, Tab. 5). A. = Zwei große gelbe Körper; Graafscher Follikel, Durchmesser ca. 0,7 mm, in beginnender Atresie. Zahlreiche kleinere Follikel. Fix. Bouin; gef. Häm.-Eos. Vergr. 20. Red.  $\frac{1}{10}$ . B. = Der nach rechts gelegene gelbe Körper bei stärkerer Vergrößerung. Zentrales Bindegewebe. Gute Durchblutung des gelben Körpers. Vergr. 90. Red.  $\frac{1}{5}$ .

Von den 14 Tieren, die hier nach der Überpflanzung brünstig wurden, wies 3 bis 6 Monate später bloß ein Tier noch gut erhaltenen Eierstock mit großen Follikeln und gelben Körpern auf (Abb. 5). Bei 3 weiteren Tieren war Eierstock mit Follikeln noch nachzuweisen, aber die Degeneration war weit vorgeschritten (Abb. 6). Bei den übrigen 10 Tieren war der Eierstock nicht aufzufinden oder in die typische Eierstocksnarbe verwandelt. Der Unterschied gegenüber den Versuchsreihen der Tab. 1, 2 und 3 ist also sehr groß. Daß dieser Unterschied jedoch nicht durch die Kastrationspause an und für sich bedingt ist, folgt daraus, daß wir dieselben ungünstigen Ergebnisse bezüglich der Erhaltung des Eierstocks auch in der Vergleichsreihe antreffen, in der nicht eine Kastrationspause, sondern eine „Halbkastrationspause“ eingeschoben war.

Von den 12 nach der Verpflanzung brüstig gewordenen Tieren wiesen 4—6 Monate später bloß 3 gut erhaltenen Eierstock in folliculärer Entwicklung auf (Abb. 7 und 8). In 2 weiteren Fällen fand sich das Bild des degenerierenden Eierstocks, in dem allerdings noch Follikel vorhanden waren.

Nach den oben mitgeteilten Ergebnissen wird man wohl schließen dürfen, daß die der Transplantation vorausgehende Kastrationspause keinen Einfluß auf das Schicksal des verpflanzten Eierstocks gehabt hat. Soweit bezüglich der Latenzzeit Abweichungen bestehen, indem in einer Anzahl von Fällen eine Verzögerung zustande kam, sind diese Abweichungen augenscheinlich durch örtliche Verhältnisse bedingt, wie sich aus einem Vergleich mit den einseitig kastrierten Vergleichstieren ergibt. Das gleiche gilt auch für die Erhaltung des Transplantats. Wohl ist eine Abweichung vorhanden, insofern als in der Mehrzahl der endokrin positiv gewordenen Fälle einige Monate später der Eierstock wieder zugrunde ging, während bei Tieren, in die der Eierstock gleich nach der Kastration verpflanzt wurde, in der Mehrzahl aller Fälle das Organ viele Monate erhalten blieb. Aber auch diese Abweichung muß örtlich bedingt sein, denn sie findet sich auch in der bloß einseitig kastrierten Vergleichsreihe.

Die mitgeteilten Versuche sprechen somit nicht zugunsten der Auffassung, daß im Kastraten Stoffe kreisen, die den Eierstock zu

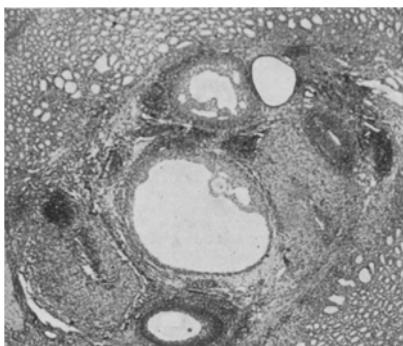


Abb. 8. Eierstock seit 179 Tagen in der Niere eines Weibchens. Nach zwei verlängerten Brustphasen verblieb das Tier 116 Tage lang im Diocstrus (Nr. 695, Tab. 5). Zwei gelbe Körper; große Graafsche Follikel, Durchmesser bis 1 mm. Fix. Bouin; gef. Häm.-Eos. Vergr. 20. Red. 9/10.

Tabelle 5. *Gesamtzahl der Tiere, bei denen mindestens eine Brunst aufgetreten war: 12.*

| Nr. des Tieres und Dauer des Versuchs        | Gewicht bei der 1. Entfernung des 1. Eierstocks, 2. Entfernung des 2. Eierstocks und Überpflanz., 3. Sektion g | Gewicht der Spenderin und Menge des Eierstocks | Zeitraum zwischen Entfernung des 1. Eierstocks und Überpflanzung | Latenzzeit | Dauer der 1. Brunst | Dauer des 2. Di-estruums | Gesamte Beobachtungsdauer | Mikroskopischer Befund am Transplantat |
|--|--|--|--|------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|--|
|  |  |  |  |            |                     |                          |                           |  |
| Tag  | Tag  | Tag  | Tag  | Tag        | Tag                 | Tag                      | Tag                       | Tag                                    |
| I 694<br>30. VI. 1925<br>bis 16. III. 1926   | 260<br>370<br>390  | 520<br>1                                       | 133  | 41         | 7                   | 80                       | —                         | 128                                    |
| II 693<br>27. VII. 1925<br>bis 20. III. 1926 | 380<br>470<br>550  | 360<br>1                                       | 148  | 15         | 2                   | 12                       | 3                         | 88                                     |
| III 695<br>30. VI. 1925<br>bis 5. V. 1926    | 280<br>490<br>620  | 280<br>1                                       | 152  | 19         | 4                   | 29                       | 11                        | 116                                    |
| IV 671<br>9. V. 1925<br>bis 25. XI. 1925     | 250<br>475<br>550  | 90<br>1  | 158  | 20         | 15                  | 4                        | 3                         | —                                      |
| V 667<br>7. V. 1925<br>bis 16. III. 1926     | 435<br>615<br>640  | 315<br>1                                       | 196  | 17         | 4                   | 11                       | 6                         | 84                                     |
|  |  |  |  |            |                     |                          |                           | 122                                    |

Weitgehende Degeneration. Jedoch Follikel verschiedenem Reifegrades erhalten. Durchmesser bis etwa 0,5 mm

Keimepithel und Kapsel. Großer Follikel; Durchmesser etwa 0,9 mm. *3 Corpora lutea*

Follikel verschiedenen Reifegrades. Durchmesser bis 1 mm. *2 Corpora lutea*

Weitgehende Degeneration; klein-zellige Masse. In der letzterem eingebettet ein großer Follikel mit dicker Granulosa und epithelialer Theca int.; Durchmesser etwa 0,8 mm

Zahlreiche Follikel verschiedenen Reifegrades; Durchmesser bis etwa 0,7 mm. *2 Corpora lutea*

schädigen vermöchten; sie entziehen dieser Theorie eine ihrer experimentellen Grundlagen\*.

Auch in den in diesem Abschnitt mitgeteilten Versuchen konnten die in die Länge gezogenen Brunstphasen und die in die Länge gezogenen dioestralen Phasen beobachtet werden. So liefern diese Reihen weitere Beispiele für die unregelmäßige Brunst, die nach Eierstocksüberpflanzung beim weiblichen Meerschweinchen zustande kommt.

#### *VI. Das mikroskopische Verhalten des Eierstocktransplantats.*

Wir haben bereits in der Einleitung und an anderen Stellen auf die große Bedeutung dieser Frage hingewiesen, die *Steinach* und namentlich *Sand* und *Athias*, später *Lipschütz* und *Voss* erörtert haben. *Lipschütz* hat auch versucht, den von ihm festgestellten Unterschied im endokrinen Verhalten des männlichen und weiblichen Meerschweinchens nach Eierstocksverpflanzung mit dem unterschiedlichen mikroskopischen Verhalten des Eierstocktransplantats bei beiden Geschlechtern in Einklang zu bringen.

Wir wollen nun in diesen Zusammenhängen unsere Ergebnisse besprechen. Geht man die Tab. 1—5 durch, so findet man insgesamt 12 Tiere, bei denen der verpflanzte Eierstock wirksam geworden war, einen oder mehrere Brunstschübe hervorgerufen hatte und viele Monate später in folliculärer Entwicklung und ohne Zeichen weitgehender Degeneration angetroffen wurde. Unter diesen 12 Fällen konnten 10 mal gelbe Körper angetroffen werden. Diese Fälle sind in der Tab. 6 aufgezählt.

Aber auch dann, wenn man die Versuche mit weitgehend degeneriertem Eierstock, *der stets frei von gelben Körpern war*, mit zum Vergleich heranzieht, ergibt sich eine überwiegende Mehrzahl von Fällen

\* *Gotos Theorie der „Kastrohormone“* ist unterdes durch die Untersuchungen von *Kallas* in diesem Institut in ganz andere Bahnen gelenkt worden. Durch parabiotische Vereinigung einer normalen kindlichen weiblichen Ratte mit einer gleichfalls kindlichen, jedoch kastrierten Ratte konnte *Kallas* beim normalen Partner in wenigen Tagen die sexuelle Frühreife hervorrufen, wie sie *Zondek* und *Ascheim* und *Smith* nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen festgestellt hatten (*H. Kallas*, C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 979 [1929]). Die durch Parabiose mit einem kastrierten Partner erzielte Frühreife gleicht, wie *Kallas* gezeigt hat, in allen Einzelheiten der durch Hypophyse bedingten (Bol. Soc. Biol. Concepcion **3**, 1 [1929]). Ferner konnte *Kallas* den Nachweis erbringen, daß Hypophysenvorderlappen-Stoffe von einem Partner in den anderen übergehen (C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 979 [1929] — Pflügers Arch. **223**, 232 (1929)). So unterliegt es keinem Zweifel mehr, daß die Erscheinungen der Parabiose aus Wirkungen des Hypophysenvorderlappens zu erklären sind. Unabhängig von *Kallas* hat *E. Fels*, aus der *L. Fraenkel*schen Klinik, eine ähnliche Anschauung ausgesprochen, indem er darauf hinwies, daß die Vorgänge bei Parabiose denjenigen sehr ähnlich sind, die nach Zufuhr von Hypophysenvorderlappen zustande kommen (*E. Fels*, Med. Klin. **1929**, Nr 14).

Tabelle 6.

|      | Nr. des Tieres und der Tabelle ( ) | Versuchsdauer nach der Überpflanzung Tage | Getötet am ... Tage des Dioestrus | Gelbe Körper | Größter Follikeldurchmesser mm |
|------|------------------------------------|---|-----------------------------------|--------------|--------------------------------|
| I    | 699 (1)                            | 136                                       | 101                               | +            | 0,7                            |
| II   | 705 (1)                            | 124                                       | 98                                | 0            | 0,8                            |
| III  | 698 (1)                            | 125                                       | 97                                | +            | 0,8                            |
| IV   | 704 (1)                            | 124                                       | 74                                | 0            | 0,8                            |
| V    | 716 (2)                            | 134                                       | 86                                | +            | 1,0                            |
| VI   | 708 (2)                            | 135                                       | 24                                | +            | 1,0                            |
| VII  | 797 (3)                            | 149                                       | 81                                | +            | 0,8                            |
| VIII | 807 (3)                            | 132                                       | 56                                | +            | 0,9                            |
| IX   | 698 (4)                            | 157                                       | 92                                | +            | 1,0                            |
| X    | 693 (5)                            | 120                                       | 88                                | +            | 0,9                            |
| XI   | 695 (5)                            | 179                                       | 116                               | +            | 1,0                            |
| XII  | 667 (5)                            | 122                                       | 84                                | +            | 0,7                            |

mit gelbem Körper. Von den 19 Tieren der Tab. 1—5, in denen Eierstock nachgewiesen werden konnte, müssen 3 ausscheiden, weil die Tiere im Oestrus getötet wurden; von den verbleibenden 16 Tieren wiesen 10 gelbe Körper auf. Aber in Wahrheit können für die Beobachtung natürlich nur die erwähnten oben gekennzeichneten 12 Fälle verwertet werden, in denen der Eierstock gut erhalten war. Wir können also sagen, daß in unseren Versuchen in der Mehrzahl der Fälle gelbe Körper angetroffen wurden.

*Lipschütz* und Mitarbeiter berichteten über eine Reihe von 5 weiblichen Meerschweinchen, bei denen der verpflanzte Eierstock endokrin wirksam geworden war und nach monatelanger Beobachtung gut erhalten gefunden wurde. In 4 Fällen wurden gelbe Körper angetroffen. Diese erste Versuchsreihe ließ wegen der geringen Anzahl von Tieren kein Urteil über die prozentische Häufigkeit des gelben Körpers im verpflanzten Eierstock im Körper des weiblichen Meerschweinchens zu. Da jedoch in allen länger beobachteten, 6—8 Monate nach der Überpflanzung untersuchten Fällen gelbe Körper gefunden wurden, die nur in *einem* bereits 35 Tage nach der Transplantation untersuchten fehlten, so konnte bereits damals mit großer Sicherheit geschlossen werden, daß der verpflanzte Eierstock sich beim Meerschweinchen *je nach dem Geschlecht des Empfängers verschieden* verhält. Die hier mitgeteilten Versuche bestätigen diesen Satz vollkommen.

Vergleicht man die Befunde beim weiblichen Meerschweinchen mit denen beim männlichen Tier, wo bei der gleichen intrarenalen Überpflanzungstechnik noch niemals ein gelber Körper gefunden wurde, obwohl in den Versuchsreihen von *Lipschütz*, *Voss*, *Krause*, *Perli*, *Kirnman* und *Adamberg* in Dorpat, von *Lipschütz* und *Kallas* in Con-

ception insgesamt weit über 100 hyperfeminierte Meerschweinchen auch *histologisch* verarbeitet und Fall für Fall von *Lipschütz* und *Voss* untersucht wurden, so wird man wohl sagen dürfen, daß der Satz vom geschlechtsverschiedenen Verhalten des ovariellen Transplantats beim Meerschweinchen gut begründet ist.

Bemerkenswert ist, daß neben dem gelben Körper stets auch große Graafsche Follikel zugegen waren (Abb. 3, 5, 7, 8, 13, 14), die beim Männchen, wie wir namentlich aus den Untersuchungen von *Lipschütz* und *Voss* wissen, für die Hyperfeminierung oder Dauerbrunst verantwortlich zu machen sind. Man wird in diesem Zusammenhang wohl annehmen dürfen, daß die *Unterbrechung* der Dauerbrunst beim Weibchen mit Eierstockstransplantat auf der Gegenwart der gelben Körper beruht, wie *Lipschütz* es ursprünglich vermutet hatte.

Noch eine andere wichtige Frage wäre zu erörtern. Könnten die Erscheinungen, die beim Weibchen mit Eierstockstransplantat zu stande kommen, in ihrer Gesamtheit etwa als eine Art von *Scheinträchtigkeit* im Sinne von *Ancel* und *Bouin* gedeutet werden? Die Erscheinungen an der Brustdrüse sind wohl denjenigen ähnlich oder gleich, wie sie in der Trächtigkeit beobachtet werden. Wie aber bereits hervorgehoben, kommt die Umwandlung der Brustdrüse auch in der *follikulären* Phase beim männlichen Meerschweinchen und Kaninchen zustande. Das Ausbleiben der Brunst trotz Gegenwart von Eierstock könnte sowohl aus einer Scheinträchtigkeit erklärt, als auf einem in die Länge gezogenen dioestralen Ovarialzustand gedeutet werden. Was den Eierstock selbst anbetrifft, so müßte erst durch eine eingehende Untersuchung ermittelt werden, ob die vorhandenen gelben Körper denjenigen der Trächtigkeit gleichgesetzt werden können und ob überhaupt das histologische Gesamtbild sich mit dem Trächtigkeitsbild des Eierstocks beim Meerschweinchen deckt.

Von großer Bedeutung ist die Frage über das Verhalten des Uterus. *Pettinari* findet, daß der Uterus bei Weibchen mit verpflanztem Eierstock Trächtigkeitszeichen aufweist. In früheren Versuchen von *Lipschütz* und Mitarbeitern konnten diese am Uterus nicht festgestellt werden. Ich habe den Uterus bei Tieren mit Eierstockstransplantat in 10 Fällen mikroskopisch untersucht. Wenn Eierstock in der Niere nicht zu finden war oder wenn nur eine Narbe zurückgeblieben war, wies der Uterus den Kastratentypus auf (Abb. 9 u. 10); in denjenigen Fällen, wo gut erhaltener Eierstock infollikulärer Entwicklung in der Niere angetroffen wurde, war der Uterus dick wie beim normalen Tier. Auffallend war in diesen Fällen die starke Auflockerung der Schleimhaut des Uterus und das Vorkommen von Cysten (Abb. 11 u. 12; vgl. auch Abb. 13). Ob diese Erscheinungen im Sinne einer Scheinträchtigkeit zu deuten sind, wagen wir nicht zu sagen. Ausgeschlossen ist das

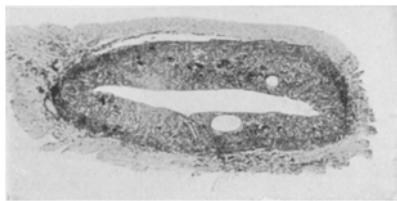


Abb. 9.

Abb. 9. Uterus eines Tieres, dem vor 185 Tagen ein Eierstock in die Niere verpflanzt wurde, ohne daß Brunst auftrat (Nr. 663, negativer Fall aus der Gruppe Tab. 5). Typisch für postpuberale Kastration. In der Niere die typische Eierstocksnarbe. Fix. Bouin; gef. Häm.-Eos. Vergr. 20. Red.  $\frac{1}{10}$ .

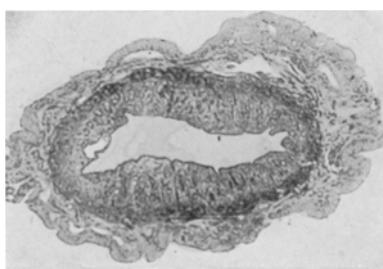


Abb. 10.

Abb. 10. Uterus eines Tieres, dem vor 173 Tagen Eierstock in die Niere verpflanzt wurde (Nr. 688, Gruppe der Tab. 5). Es trat mehrmals unregelmäßige Brunst auf; seit 95 Tagen im Dioestrus. Rückbildung, jedoch weniger stark ausgesprochen als in Abb. 9. Eierstock in weitgehender Degeneration

nur aus kleinzelligen Massen bestehend. Fix. Bouin; gef. Kull. Vergr. 20. Red.  $\frac{1}{10}$ .

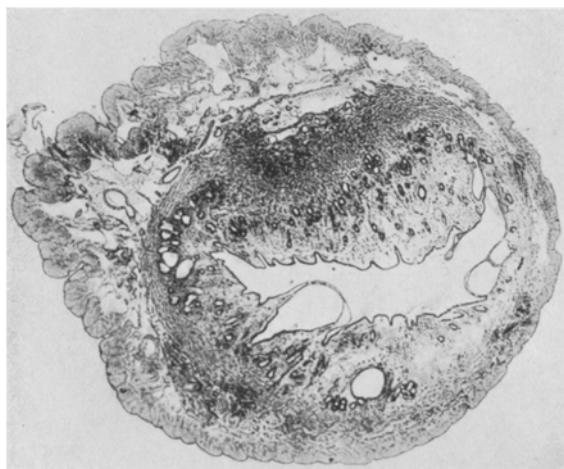
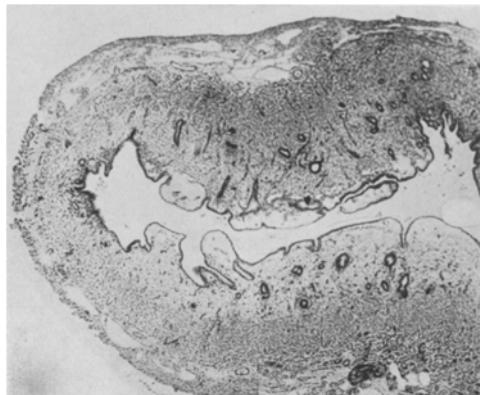


Abb. 11. Uterus eines Tieres, dem vor 120 Tagen Eierstock in die Niere verpflanzt wurde und das sich, nach zwei Brunstschnüben, seit 88 Tagen im Dioestrus befand (Nr. 693, Tab. 5). Ödematöse Auflockerung der Schleimhaut; einige cystisch erweiterte Drüsenschläuche. Sonst keine Besonderheiten. Vgl. den zugehörigen Eierstock in Abb. 14. Fix. Bouin; gef. van Gieson. Vergr. 20. Red.  $\frac{1}{10}$ .

Abb. 12. Uterus eines Tieres, dem vor 149 Tagen im jugendlichen Alter (110 g) ein Eierstock in die Niere verpflanzt wurde und das sich, nach *einem* Brunstschnub, seit 81 Tagen im Dioestrus befand (Nr. 797, Tab. 3). Sehr starke ödematöse Auflockerung der Schleimhaut, die an vielen Stellen abgehoben ist, so daß wahre Lakunen entstanden sind. Vgl. den zugehörigen Eierstock in Abb. 15. Fix. Bouin; gef. Kull. Vergr. 20. Red.  $\frac{1}{10}$ .



nicht, und es würde sich dann fragen, ob in diesen Fällen mit dem Befund am Uterus derjenige am Eierstock (Abb. 14 u. 15) in Einklang zu bringen ist.

### VII. Zusammenfassung.

*Eine Nachprüfung des Lipschütz'schen Satzes von der geschlechtsverschiedenen Reaktion nach Eierstocksverpflanzung beim Meerschweinchen ergab seine volle Bestätigung.* Niemals konnte eine Umwandlung des Brustdrüsenapparates beim Weibchen, die bis zur Sekretion gediehen wäre, festgestellt werden, obwohl auch beim Weibchen nach



Abb. 13. Normaler Uterus vom geschlechtsreifen Tier (Nr. 526; einseitig kastriert; aus der Sammlung von Prof. Lipschütz). Zum Vergleich mit Abb 11 und 12. Fix. Bouin; gef. Häm.-Eos. Vergr. 25. Red.  $7/10$ .

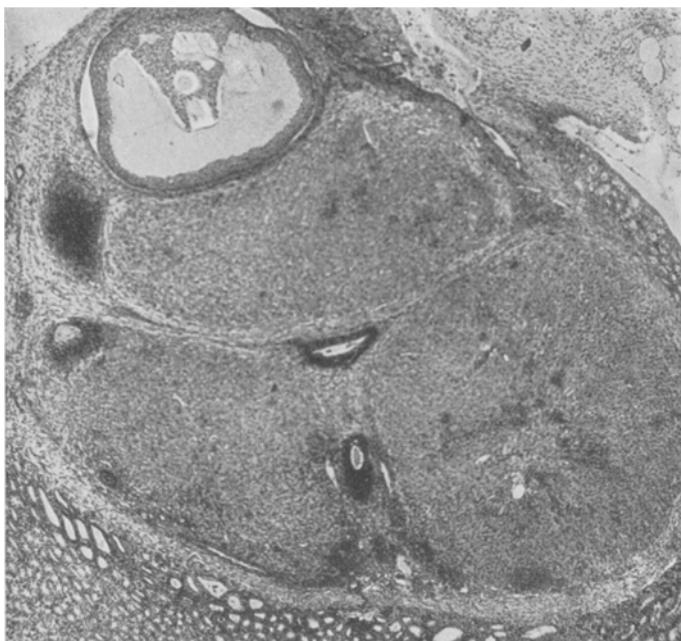


Abb. 14. Eierstock, seit 4 Monaten in der Niere eines kastrierten Weibchens; zunächst zweimal Oestrus, darauf 88 Tage Dioestrus (Nr. 693, Tab. 5). Vgl. den Uterus in Abb. 11. 3 gelbe Körper. 1 großer Graafscher Follikel mit Eizelle; Durchmesser des Follikels ca. 0,9 mm. Mehrere kleine Follikel. Fix. Bouin; gef. Häm.-Eos. Vergr. 40. Red.  $4/5$ .



Abb. 15 A.



Abb. 15 B.

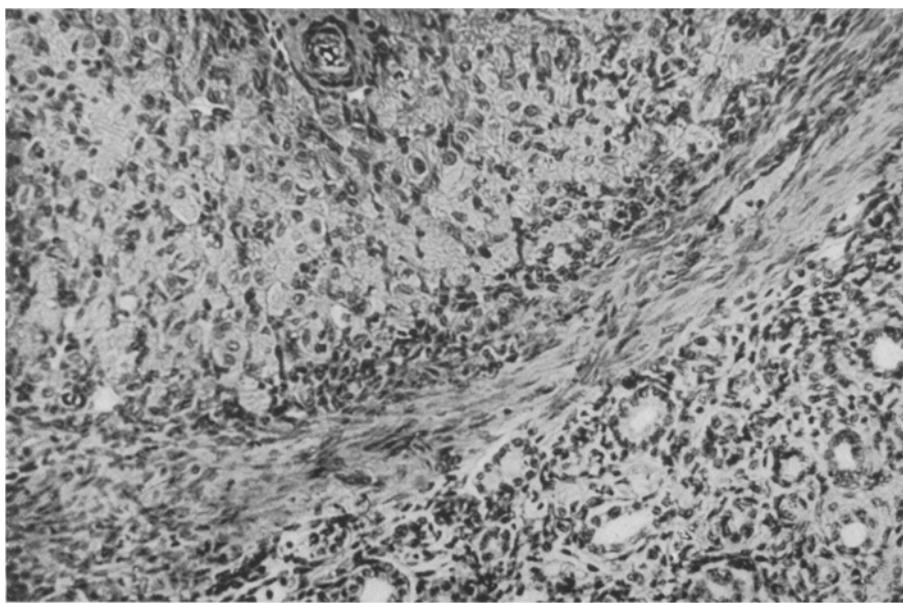


Abb. 15 C.

Abb. 15. Eierstock, seit 5 Monaten in der Niere eines kastrierten Weibchens, nachdem eine dreitägige Brunst vorüber war, verblieb das Tier 81 Tage lang im Dioestrus (Nr. 797, Tab. 3). Vgl. den Uterus in Abb. 12; A. = Zwei gelbe Körper und zahlreiche Follikel verschiedenem Reifegrades. In manchen Follikeln Granulosa tadellos erhalten. Fix. Bouin; gef. Kull. Vergr. 20, Red.  $\frac{1}{10}$ ; B. = Ein gelber Körper und große Menge von Follikeln. Fix. Bouin; gef. Häm.-Eos. Vergr. 20, Red.  $\frac{1}{10}$ ; C. = Gelber Körper aus B, bei stärkerer Vergrößerung. Bindegewebige Kapsel zwischen Niere und Eierstock bzw. gelbem Körper; an dieser Stelle keine scharfe Grenze zwischen Theca ext. und Kapsel. An anderen Stellen Grenze durch randständige Blutgefäße scharf markiert. Vergr. 260. Red.  $\frac{4}{5}$ .

Eierstocksverpflanzung eine sehr weitgehende Hypertrophie des Brustdrüsenapparates zustande kommt. Auch die verstärkte Entwicklung des Brustdrüsenapparates beim Weibchen kann, wie beim Männchen, als *verlängerte Brunst* gedeutet werden, wie sich auch durch den *Scheidenausstrich* feststellen läßt. *Sie kann bis 2 Wochen anhalten*, worauf verlängerte dioestrale Phasen folgen, die *trotz Gegenwart von Eierstock* mehrere Monate anhalten können.

In der Mehrzahl der Fälle konnten bei im langdauernden Dioestrus getöteten Tieren mit gut erhaltenem Eierstock *gelbe Körper* angetroffen werden (10 Tiere unter 12 Tieren), während im Eierstockstransplantat männlicher Meerschweinchen niemals gelbe Körper zu finden sind. Hierdurch wird der Satz von der geschlechtsverschiedenen Reaktion nach Eierstocksverpflanzung erneut bestätigt.

Neben den gelben Körpern wurden bis 1 mm große Graafsche Follikel gefunden. Es muß darum vermutet werden, daß *der langdauernde dioestrale Zustand beim Weibchen auf die Gegenwart der gelben Körper zurückzuführen ist*.

Überpflanzung von Eierstöcken von *neugeborenen* Meerschweinchen in geschlechtsreife und jugendliche Tiere rief im *geschlechtsreifen* Tier, dem *Gesetz der Pubertät* entsprechend, bereits  $2\frac{1}{2}$ —4 Wochen nach der Verpflanzung Brunst hervor, während im *jugendlichen* Wirt die Latenzzeit im Mindestfall 9 Wochen betrug.

In 14 Versuchen wurde Eierstock in *vor 4—7 Monaten kastrierte* Weibchen verpflanzt. Bei sämtlichen Tieren trat nach der Verpflanzung wieder Brunst auf, wobei, wie nach Verpflanzung ins frisch kastrierte Tier, langdauernde oestrale und dioestrale Phasen miteinander abwechselten.

Bei den Tieren mit Kastrationspause konnte 3—6 Monate nach der Verpflanzung nur in ganz vereinzelten Fällen gut erhaltener Eierstock nachgewiesen werden, während bei frisch nach der Kastration mit Eierstock versehenen Tieren in der Mehrzahl der Fälle das Transplantat viele Monate erhalten blieb.

Eine Vergleichsreihe ergab jedoch, daß diese Abweichung wahrscheinlich nicht auf allgemeinen, durch die langdauernde Kastrationspause bedingten Umständen beruht, sondern auf *örtlichen*, in der Nierengegend gesetzten. In einer Reihe von 15 Tieren wurde 2—7 Monate nach *einseitiger* Kastration Eierstock in die Niere der betreffenden Seite verpflanzt und gleichzeitig die Kastration auf der anderen Seite ausgeführt. Auch in dieser Reihe konnte  $3\frac{1}{2}$ —6 Monate später nur in einer geringen Anzahl von Fällen gut erhaltener Eierstock nachgewiesen werden. Es geht daraus hervor, daß das Schicksal eines verpflanzten Eierstocks weitgehend von örtlichen Einflüssen abhängig ist.

### Schrifttum.

<sup>1</sup> Bezuglich der Literatur sei verwiesen auf die Arbeiten von *A. Lipschütz*, und Mitarbeiter in Pflügers Arch. **207**, **208** u. **211** (1925—1926) — Brit. J. exper. Biol. **2**, **3** u. **5** (1925—1928) — C. r. Soc. Biol. Paris **89**—**93** (1923—1925). — *Voss, H. E.*, Virchows Arch. **261**, 425 (1926). — *Pettinari, V.*, Greffe ovarienne. **1928**. — Zusammenfassend in *A. Lipschütz*, On some fundamental laws of ovarian dynamics. Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. **2**, 263 (1927); über die Technik vgl. *A. Lipschütz*, Spezielle Operationsmethoden zur Untersuchung der inneren Sekretion der Geschlechtsdrüsen bei Wirbeltieren. Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. Abt. V, T. 3 B, 357 (1926). — Vgl. ferner *A. Lipschütz*, The Internal Secretions of the Sex Glands. **1924**. — *Hammond, J.*, Reproduction in the Rabbit. **1925**. — *Sand, K.*, Transplantation der Keimdrüsen bei Wirbeltieren. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. **14 I**, 251 (1926). — <sup>2</sup> *Lipschütz, A.*, J. exper. Biol. i. Med. **1926**, Nr 6, 1 (russ.) — Dtsch. med. Wschr. **1927**, Nr 25. — <sup>3</sup> *Zondek, B.*, und *S. Aschheim*, Arch. Gynäk. **130**, 1 (1927). — <sup>4</sup> *Smith, P. E.*, and *E. T. Engle*, Amer. J. Anat. **40**, 159 (1927). — <sup>4a</sup> *del Castillo, E. B.*, Rev. Soc. argent. Biol. **4**, 496 (1928). — <sup>4b</sup> *Kallas, H.*, Virchows Arch. **273**, 524 (1929). — <sup>4c</sup> *Mitzkevitch, M.*, Trans. Lab. Biol. Zoopark Moscow **5**, 85 (1929). — <sup>5</sup> *Tamura, Y.*, Proc. roy. Soc. Edinburgh **47 II**, 148 (1927). — <sup>5a</sup> *Da Re, O.*, Endocrinologia **4**, 42 (1929). — <sup>6</sup> *Lipschütz, A.*, Bol. Soc. Biol. Concepcion (chil.) **1**, 41 (1927). — <sup>7</sup> *Lipschütz, A.*, Die experimentellen Grundlagen der Eierstocksverpflanzung (noch nicht erschienen). — <sup>8</sup> *Zondek, B.*, und *S. Aschheim*, Klin. Wschr. **5**, Nr 22 (1926). — <sup>9</sup> *Soenksen, O.*, Bol. Soc. Biol. Concepcion (chil.) **1**, 61 (1927). — <sup>10</sup> *Voss, H. E.*, Pflügers Arch. **216**, 156 (1927). — <sup>11</sup> *Soenksen, O.*, Rev. Chilena Hist. Natur. **32**, 25 (1928). — <sup>12</sup> *Kallas, H.*, und *A. Lipschütz*, Bull. Histol. appl. **6**, 273 (1929).