

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Concepcion (Chile).

Neue Untersuchungen über Verpflanzung von getrocknetem Eierstock.

Von

Alexander Lipschütz und Helmuth Kallas.

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. Dezember 1929.)

I. Einleitung.

Es konnte gezeigt werden, daß der Eierstock des Meerschweinchens nach unvollkommener, mehrere Stunden anhaltender Trocknung die Fähigkeit beibehält, nach Verpflanzung in ein Wirtstier Wurzel zu fassen und lange Zeit zu überleben¹. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß ein solcher Eierstock noch viele Monate nach der Verpflanzung follikuläre Entwicklung aufweist^{1, 2}. Wir haben augenblicklich ein Tier in Beobachtung, dem vor 18 Monaten getrockneter Eierstock verpflanzt wurde, und bei dem, nach dem Verhalten der Brustwarzen zu urteilen, wahrscheinlich noch bis vor kurzem der Eierstock in follikulärer Entwicklung verharrte. Auf der anderen Seite wurde in Untersuchungen, die den erwähnten Arbeiten vorausgegangen waren, erwiesen, daß der Eierstock des Meerschweinchens, der ohne Trocknung bei Zimmertemperatur oder bei 1—3° für mehr als zwei Wochen aufbewahrt wurde, als Transplantat noch Wurzel fassen kann. Voraussetzung ist jedoch, daß die Temperatur, bei der der Eierstock aufbewahrt wird, nicht geringer ist als 0°³. Es mußte nun die Frage aufgeworfen werden, ob die Aussichten des isolierten Eierstocks, als Transplantat im Wirtskörper zu überleben, gesteigert werden, wenn der Eierstock in getrocknetem Zustand aufbewahrt wird.

Diese Frage lag nahe, da wir in der freien Natur zahlreiche Fälle kennen, wo der Trockenzustand augenscheinlich Überlebensmöglichkeiten gewährt, die für den Nichttrockenzustand derselben Art nicht gegeben zu sein scheinen. Ferner haben Morosow⁴ und andere russische Forscher gezeigt, daß verschiedene Gewebe, vor allem das Kaninchenohr, wochenlang bei weitgehender Trocknung überleben können.

II. Methode.

In einer Reihe von Versuchen sind wir in der Weise verfahren, daß der aseptisch entnommene Eierstock vom umliegenden Gewebe befreit und im keimfrei gemachten Wägegläschen gewogen wurde, worauf über CaCl_2 bei normalem Druck getrocknet und erneut gewogen wurde. Der Schliff des Wägegläschens wurde mit Vaseline versehen, um das Organ vor weiterem Wasserverlust oder vor Wasseraufnahme bei der Aufbewahrung zu schützen (Versuchsreihe A).

In anderen Reihen von Versuchen wurde der vorher getrocknete oder nicht getrocknete Eierstock in Wägegläschen aufbewahrt, deren Schliff nicht mit Vaseline versehen wurde (Kontrollreihe und Versuchsreihe B). In anderen Reihen (C) wurde in die Kammer, in der aufbewahrt wurde, Kalilauge in Substanz gebracht. Vor der Verpflanzung wurde der Wasserverlust des Eierstocks durch erneute Wägung ermittelt.

Die Verpflanzung geschah, wie früher, in die Niere, nach jener Technik, die bei Benutzung frischer Eierstöcke in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Erfolg sichert.

III. Ergebnisse der Versuche.

Vergleichsgruppe A.

15 Männchen, die 260—470 g wogen, wurden kastriert und mit Eierstöcken versehen, die von Weibchen stammten, deren Gewicht

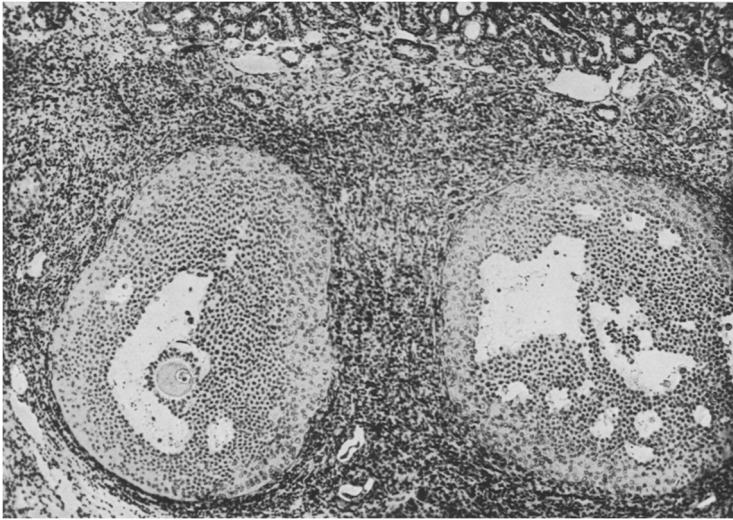


Abb. 1. In die Niere verpflanzter Eierstock; 35 Tage nach der Verpflanzung. Vorher 14 Tage auf Eis. Endokrine Wirkung vorhanden. Zwei Graafsche Follikel. Granulosa stark entwickelt. (Prot. 700, Vers. II der Tabelle 1.) Fix. Bouin, gef. Häm.-Eos. 7 μ . Vergr. 74. Red. $\frac{9}{10}$.

300—400 g betrug. Die vorher nicht getrockneten Eierstöcke wurden 14 Tage in der Kältekammer bei 1—3° in Wägegläschen mit Vaselineverschluß aufbewahrt.

In 4 Fällen setzte nach einer Latenzzeit von 3—8 Wochen die Umwandlung der Brustwarzen ein (Tabelle 1).

Der Verlauf dieser Versuchsreihe bietet nichts Neues gegenüber früheren Befunden mit aufbewahrten Eierstöcken³. Die drei seinerzeit bereits erwähnten Einflüsse treten hier klar in Erscheinung: die herab-

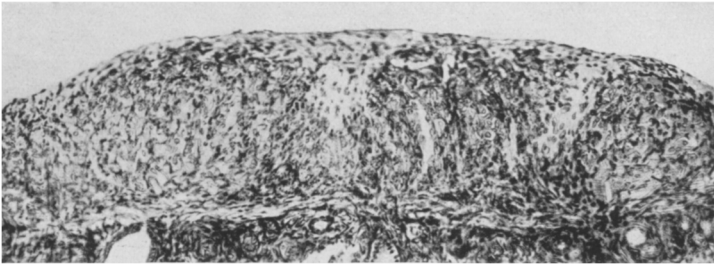


Abb. 2. Weitgehend degeneriertes Eierstocktransplantat auf der Niere; 35 Tage nach der Verpflanzung. Vorher 14 Tage auf Eis. Endokrine Wirkung hat aufgehört. Thecaluteinzellen im Bindegewebe eingebettet. (Prot. 716, Vers. III der Tabelle 1.) Fix. Bouin, gef. Häm.-Eos. 7 μ . Vergr. 105. Red. $\frac{9}{10}$.

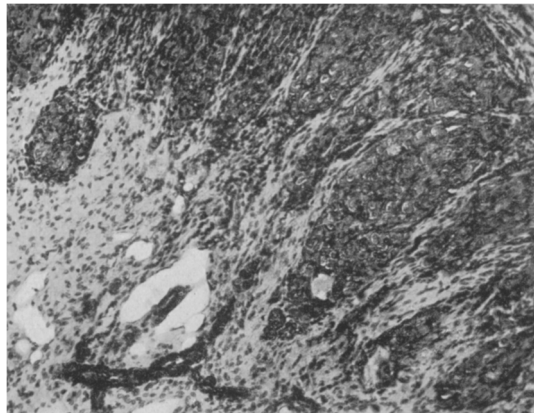


Abb. 3. Derselbe Fall wie Abb. 2. Züge von Thecaluteinzellen im Bindegewebe eingebettet. Fix. Bouin, gef. Häm.-Eos. 7 μ . Vergr. 96. Red. $\frac{9}{10}$.

gesetzte Zahl der Fälle, in denen es zur endokrinen Wirkung kommt, die verlängerte Latenzzeit und die geringere Überlebensdauer des Transplantats.

In zwei Fällen wurden die Tiere getötet, nachdem die Umwandlung bzw. Rückbildung der Brustwarzen eingesetzt hatte (Versuch 2 und 3). In beiden Fällen konnte Eierstock nachgewiesen werden.

In Versuch 2, wo Längenzunahme, Verdickung, Schwellung, Glanz der Brustwarzen stark ausgesprochen waren, ergab die mikroskopische Untersuchung, daß

Vergleichsgruppe A.
Tabelle 1.

| Nr. des Versuchs | Gewicht des ♂ g | Gewicht des ♀ g | Dauer der Aufzucht des Eierstocks Tage | T° in der Eiskammer ° C | Latenzzeit Wochen | Verhalten der Brustwarzen | Dauer der Beobachtung Monate | Verlauf des Versuchs | Verhalten des Transplantats |
|------------------|--------------------|--------------------|---|----------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------|---|--|
| I 695 | 430 | 350 | 14 | 1—3 | 5 | +→0 | 6 | 5 Wochen nach Verpflanzung beginnende Umwandlung der Brustwarzen, die in wenigen Tagen eine Länge von 4 mm erreichen. Rötung, Glanz, breite Basis, Schwellung. 2½ Wochen später beginnende Rückbildung, die später vollständig wird | Transplantat nicht untersucht |
| II 700 | 300 | 320 | 14 | 1—3 | 3 | + | >1 | 3 Wochen nach Verpflanzung beginnende Umwandlung. Glanz der schwarzen Warzen, Längenzunahme, breite Basis, Charakteristische Pigmentierung des Warzenhofes | Mehrere Graafsche Follikel mittlerer Größe. Durchmesser bis 0,6 mm. Eizelle im Follikel. Granulosa vollkommen erhalten. In der Umgebung der Follikel große Massen von kleinzelligem Gewebe aus zugrunde gegangenen Follikeln (Abb. 1). |
| III 716 | 270 | 300 | 14 | 1—3 | 3 | +→0 | >1 | 3 Wochen nach Verpflanzung Rötung, Glanz, Längenzunahme, breite Basis, Schwellung der Warzen. In den nächsten 2 Wochen keine weitere Entwicklung | Nur Thecaluteinzellen, zum Teil noch an den Follikelverband erinnernd (Abb. 2—5). |
| IV 717 | 260 | 370 | 14 | 1—3 | 8 | +→0 | 6 | 8 (!) Wochen nach Verpflanzung Rötung, Glanz, Längenzunahme, breite Basis, Schwellung der Warzen, Warzenhof vorgewölbt. In der Folge Stillstand und Rückbildung | Transplantat nicht untersucht |

mehrere *Graaf'sche* Follikel mit Eizelle vorhanden waren (Abb. 1). Der Durchmesser betrug bis etwa 0,6 mm, d. h. der *kritische endokrine Punkt*⁵ war erreicht. Die Follikel waren gut erhalten. Die Granulosa war stark gewuchert, so daß die Follikelhöhle klein war. Die Theca interna war kaum ausgebildet; sehr deutlich ist die Differenzierung der peripheren und zentralen Granulosaschichten zu sehen.

In dem zweiten histologisch untersuchten Fall (Versuch 3), wo die Umwandlung der Brustwarzen in charakteristischer Weise eingesetzt hatte (Rötung, Glanz, Schwellung, breite Basis), jedoch in den darauf folgenden zwei Wochen nicht fortschritt, wurde ein degenerierendes Transplantat auf der Oberfläche der Niere gefunden. Follikel waren nicht mehr anwesend. Dagegen fanden sich große Massen von Zwischenzellen, wie sie aus atresierenden Follikeln hervorgehen (Abb. 2 u. 3). Die Haufen von Zwischenzellen erinnerten zum Teil noch an das Gefüge der Follikel

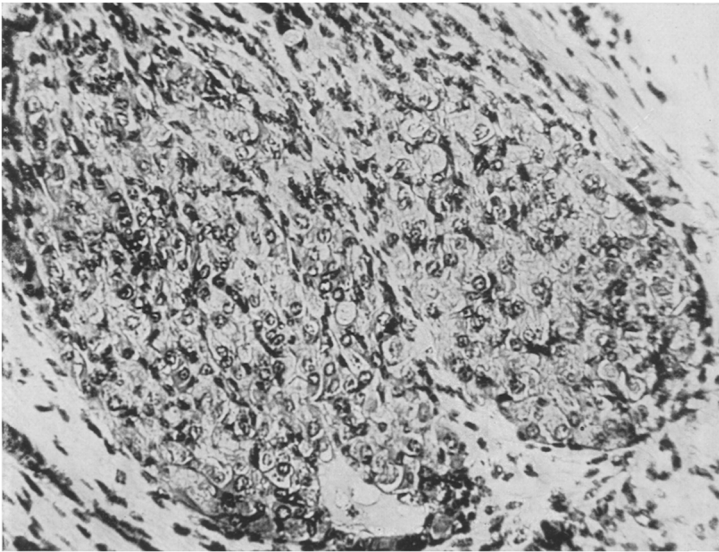


Abb. 4. Derselbe Fall wie Abb. 2 und 3. Thecaluteinzellen aus atresierenden Follikeln. Fix. Bouin, gef. Häm.-Eos. 7 μ . Vergr. 260. Red. $\frac{9}{16}$.

(Abb. 2 u. 4), zum Teil bildeten sie längliche Züge (Abb. 3 u. 5). Diese Züge von Zwischenzellen waren augenscheinlich gut durchblutet. Wir kommen auf diese Haufen von Zwischenzellen in anderem Zusammenhang am Schluß unserer Mitteilung noch zurück.

Versuchsgruppe A.

15 Männchen wurden kastriert und mit Eierstöcken versehen, die Weibchen entnommen wurden, deren Gewicht 250—400 g betrug. Die Eierstöcke wurden vorher getrocknet. Der Gewichtsverlust bei der Trocknung betrug 18—40%. Nach der Trocknung wurden die Eierstöcke 14 Tage lang in Wägegläsern mit Vaselineverschluß auf Eis aufbewahrt. Bei zwei Tieren trat nach einer Latenzzeit von 3 Wochen die Umwandlung der Brustwarzen ein (Tabelle 2).

Versuchsgruppe A.
Tabelle 2.

| Nr. des Versuchs | Gewicht des ♂ g | Gewicht des ♀ g | Gewichtsverlust durch Trocknung % | Dauer des Aufenthalts in der Eiskammer Tage | Temperatur in der Eiskammer ° C | Latenzzeit Wochen | Verhalten der Brustwarzen | Dauer der Beobachtung Monate | Verlauf des Versuchs | Verhalten des Transplantats |
|------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------------|--|------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------|--|--|
| I 709 | 280 | 310 | 25 | 14 | 1—3 | 3 | (?) | >1 | 3 Wochen nach Verpflanzung Rötung und Glanz, jedoch keine Längen- und Dickenzunahme. Kein weiterer Fortschritt | Eierstocktransplantat nicht gefunden |
| II 711 | 260 | 340 | 18 | 14 | 1—3 | 3 | + | >1 | 3 Wochen nach Verpflanzung Rötung, Glanz, Längenzunahme, breite Basis, Schwellung | Mittelgroßer Follikel mit Eizelle. Durchmesser etwa 0,5 mm. Granulosa dick und gut erhalten. Kleinere Follikel. Viel Thecaluteingewebe (Abb. 6—8). |

Bei einem der beiden Tiere (Versuch 1) setzte die Umwandlung der Brustwarzen ein, ohne daß ein weiterer Fortschritt in den darauffolgenden Wochen festgestellt werden konnte. Darauf wurde das Tier gleichzeitig

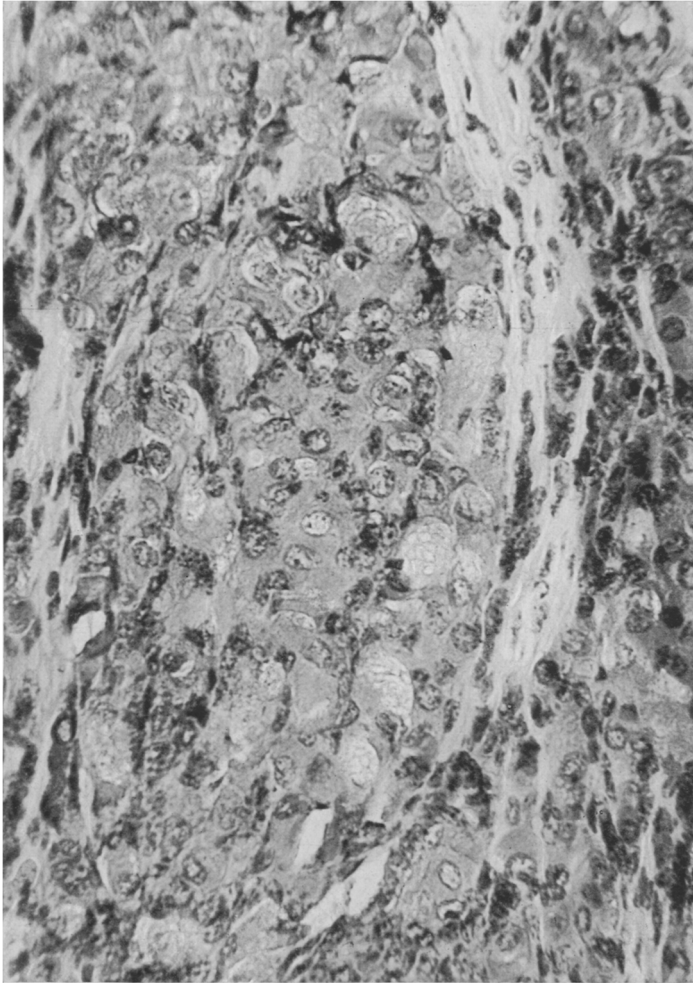


Abb. 5. Einzelheit aus Abb. 3. Vergr. 530. Red. $\frac{1}{5}$. Im Bindegewebe eingebetteter Zug von Thecaluteinzellen. Zwischen den epitheloiden Zellen Bindegewebszüge (geschlossene Capillaren?).

mit dem anderen (Versuch 2) getötet, bei dem die Ausbildung der Brustwarzen weiter fortgeschritten war.

Bei der mikroskopischen Untersuchung konnte in Versuch 1 Eierstock nicht gefunden werden. In diesem Fall haben wir somit nicht die Sicherheit, daß das Transplantat zur endokrinen Wirkung gelangt war.

In Versuch 2 dagegen konnte Eierstock nachgewiesen werden. Im abgekapselten Transplantat (Abb. 6) befand sich ein großer Follikel mit Eizelle. Der kritische endokrine Punkt war, nach dem Durchmesser des Follikels zu urteilen, erreicht.



Abb. 6. Eierstock in der Niere. Nach der Entnahme aus der Spenderin Trocknung bis zu einem Gewichtsverlust von 18 $\frac{1}{2}$ %, dann Aufbewahrung auf Eis für 14 Tage. 35 Tage in der Niere. Endokrine Wirkung. Ein *Graafscher* Follikel von mittlerer Größe. Zu beiden Seiten des Follikels Thecaluteingewebe. Rechts unten ein kleinerer Follikel. (Prot. 711, Vers. II der Tabelle 2.) Fix. Bouin, gef. *van Gieson*. 7 μ . Vergr. 60. Red. $\frac{1}{10}$.

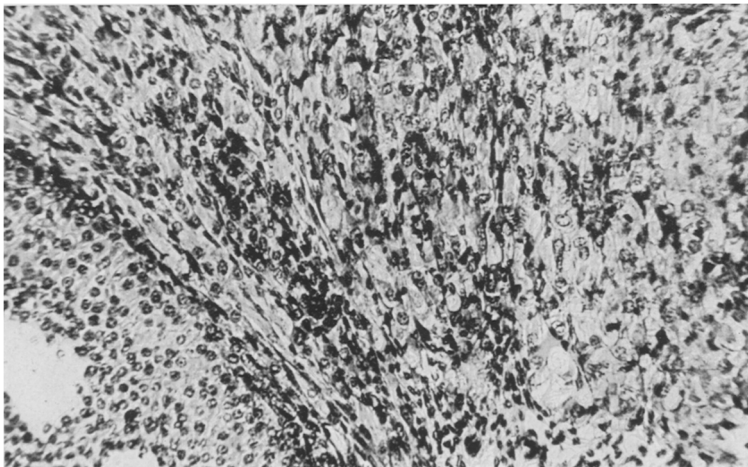


Abb. 7 a. Derselbe Fall wie Abb. 6. Granulosa und Theca interna des Follikels. Nach rechts zu Thecaluteingewebe. Fix. Bouin, gef. Häm.-Eos. 7 μ . Vergr. 210. Red. $\frac{1}{10}$.

Granulosa und Theca interna des Follikels waren gut erhalten (Abb. 7 a u. b). Außerdem fanden sich im Transplantat große Massen von interstitiellen Zellen (Abb. 6 u. 8). Die Beziehung der Zellen zur Theca interna ist deutlich zu erkennen.

Vergleichen wir nun das Ergebnis der Vergleichsgruppe und der Versuchsgruppe, so ist klar, daß die Aussichten, als Transplantat Wurzel

zu fassen und zu überleben, dadurch nicht gesteigert wurden, daß der Eierstock vorher kurzdauernd getrocknet wurde. Man gewinnt eher den Eindruck, daß die Aussichten durch die Trocknung geringer wurden und

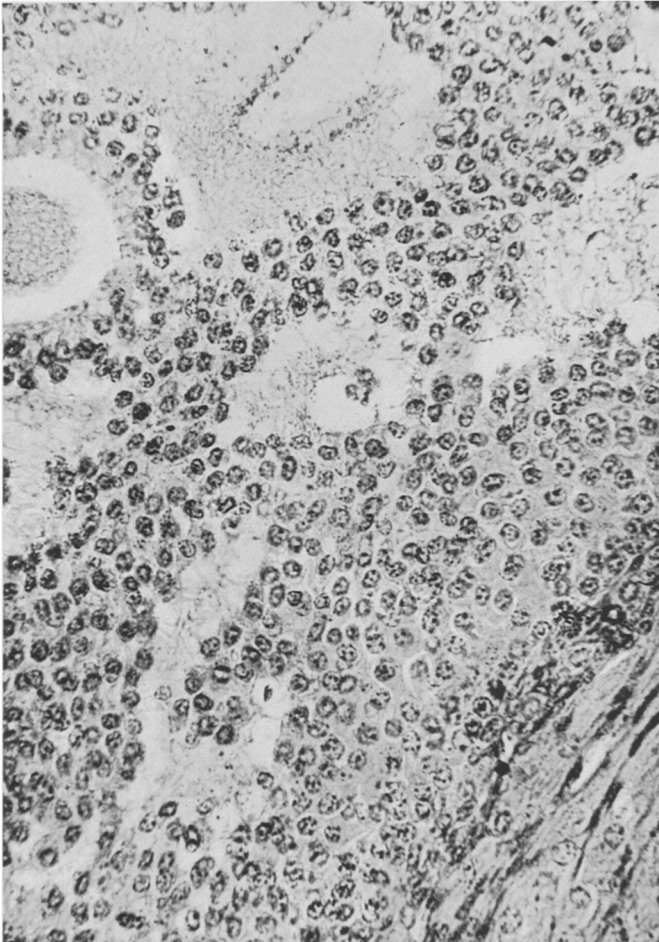


Abb. 7b. Wohlerhaltene Granulosa des Follikels der Abb. 6 und 7a. Schwach entwickelte Theca interna, die an hochgradig entwickeltes Thecaluteingewebe angrenzt. Letzteres augenscheinlich gut vascularisiert. Fix. Bouin, gef. van Gieson. 7 μ . Vergr. 460. Red. $\frac{1}{8}$.

daß die Schädigung durch Trocknung sich mit derjenigen durch Aufbewahrung *summierte*. Wir werden in unten zu berichtenden Versuchen eine Bestätigung dieses Ergebnisses finden.

Wenn nun auch sehr wahrscheinlich ist, daß die vorausgegangene Trocknung die Aussichten des zu verpflanzenden Eierstocks, Wurzel

zu fassen und zu überleben, nicht gesteigert hatte, so ist auf der anderen Seite außerordentlich bemerkenswert, daß *ein der Trocknung unterworfenen und 14 Tage lang aufbewahrter Eierstock noch Wurzel zu fassen und in follikuläre Entwicklung einzutreten vermag*. Versuch 2 der Tabelle 2 ist in dieser Beziehung sehr lehrreich. Ein Blick auf die Abb. 6—8 genügt,

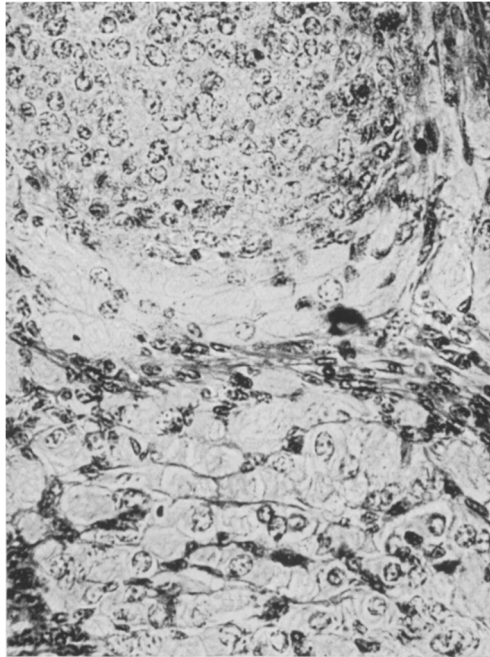


Abb. 8. Einzelheit aus Abb. 6. Oben Granulosa des kleineren Follikels, unten Thecalutein. Vergr. 430. Red. $\frac{2}{10}$.

um zu überzeugen. Es handelt sich allerdings um eine Trocknung *geringen* Grades, so daß wir auf Grund unserer früheren Beobachtungen keineswegs ausschließen können, daß in diesem Falle der getrocknete Eierstock noch eine beträchtliche Zahl von unversehrten Primärfollikeln besaß (vgl. insbesondere Abb. 5 in der Arbeit von *Lipschütz*¹).

Vergleichsgruppe B.

11 Männchen wurden kastriert und mit Eierstöcken versehen, die von Weibchen stammten, deren Gewicht 170—300 g betrug. Die vorher nicht getrockneten Eierstöcke wurden bei Zimmertemperatur 11 bis 12 Tage aufbewahrt. Die Temperatur in der Glaskammer, die zur Aufbewahrung diente, schwankte zwischen 12° und 18°. Die Wägegläschen waren nicht abgedichtet, und durch Wägung vor der Verpflanzung konnte

in einer Reihe von Fällen festgestellt werden, daß ein Gewichtsverlust eingetreten war.

In zwei Fällen (Tabelle 3) gelangte der Eierstock zur endokrinen Wirkung, wobei die Latenzzeit in Versuch 1 ungefähr 6 Wochen, in Versuch 2 3 Wochen betrug.

In Versuch 1 entwickelten sich die Brustwarzen bis zu einer Länge von etwa 1 cm. Eine Rückbildung trat nicht ein, und die Erscheinungen sind bis jetzt, rund 13 Monate nach der Operation, noch in voller Ausbildung. Der Fall ist bezeichnend insofern, als es sich hier um *Wurzel-*



Abb. 9. Eierstock auf der Oberfläche der Niere, 46 Tage nach der Verpflanzung. Vorher 11 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Endokrine Wirkung stark ausgesprochen, jedoch plötzlich beginnende Rückbildung, bevor Höhepunkt erreicht. Rechts unten Primärfollikel und gut erhaltene kleinere Follikel. Links und oben kleinzellige Massen von großer Ausdehnung. (Prot. 641 A, Vers. II der Tabelle 3.) Fix. Bouin, gef. Häm.-Eos. Vergr. 60. Red. $\frac{1}{10}$.

fassung und langdauerndes Überleben eines Eierstocks handelt, der 11 Tage bei *Zimmertemperatur* aufbewahrt wurde. In früheren Mitteilungen war die längste Zeit der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur eine Woche.

In Versuch 2 erreichten die Brustwarzen eine Länge von 5 mm; es setzte jedoch 5—6 Wochen nach beginnender Umwandlung die Rückbildung ein; 5 Tage darauf wurde das Tier getötet. Auf der Oberfläche der Niere fand sich der verpflanzte Eierstock, dessen mikroskopische Untersuchung in vieler Beziehung beachtenswert ist. Wie bereits bei schwacher Vergrößerung (Abb. 9) festzustellen ist, war die Mehrzahl der größeren Follikel im Zustande der Degeneration; sie waren in die charakteristischen kleinzelligen Massen, wie sie aus degenerierenden Follikeln entstehen, umgewandelt. Es waren jedoch auch Follikel vorhanden, an denen Granulosa und Theca zu unterscheiden waren (Abb. 10). Vor allem aber ist bemerkenswert, daß in diesem Fall Keimepithel und Primärfollikel noch erhalten waren (Abb. 11 u. 12).

Vergleichsgruppe B.
Tabelle 3.

| Nr. des Versuchs | Gewicht des ♂ g | Gewicht des ♀ g | Dauer der Aufbewahrung des Eierstocks Tage | T° in der Kammer ° C | Latenzzeit Wochen | Verhalten der Brustwarzen | Dauer der Beobachtung Monate | Verlauf des Versuchs | Verhalten des Transplantats |
|------------------|--------------------|--------------------|---|-------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------------|--|---|
| I 600 | 830 | 320 | 11 | 12—18 | 6 | ++ | 13 | 6 (!) Wochen nach Verpflanzung typischer Beginn der Umwandlung der Brustwarzen. Entwicklung fortschreitend; schließlich Länge von 1 cm erreicht | Lebt noch |
| II 641 A | 655 | 310 | 11 | 12—18 | 3 | + → 0 | > 1½ | 3 Wochen nach Verpflanzung typischer Beginn. In den nächsten 10 Tagen schnelle Entwicklung, bis Länge von 5 mm erreicht wird. In den letzten 5 Tagen beginnende Rückbildung: plötzliche Abnahme der Rötung, bevor Höhepunkt der Entwicklung erreicht, Verlust der Schwellung | Ovarium auf der Oberfläche der Niere. Keimepithel. Primärfollikel. Kleinere Follikel zum Teil mit wohlhaltenen Granulosa und Theca interna. Atresierende Follikel mit hypertrophischer und vaskularisierter Theca interna. Große Massen von kleinzelligem Gewebe aus zugrunde gegangenen Follikeln (Abb. 9—12). |

Der mikroskopische Befund ist in folgenden Zusammenhängen bemerkenswert. Die Tatsache, daß eine Rückbildung am Brustdrüsenapparat eingesetzt hatte, erklärt sich zur Genüge daraus, daß große

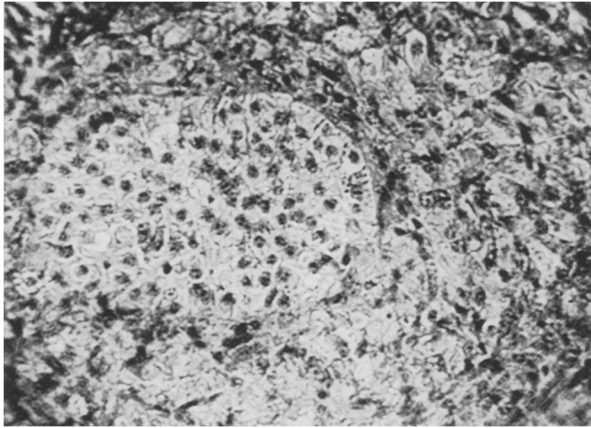


Abb. 10. Derselbe Fall wie Abb. 9. Follikel, dessen Theca interna sich in Thecalutein (rechts) umwandelt; Granulosa noch gut erhalten und gegen Thecalutein abgegrenzt. Fix. Bouin, gef. Häm.-Eos. Vergr. 260. Red. $\frac{9}{10}$.

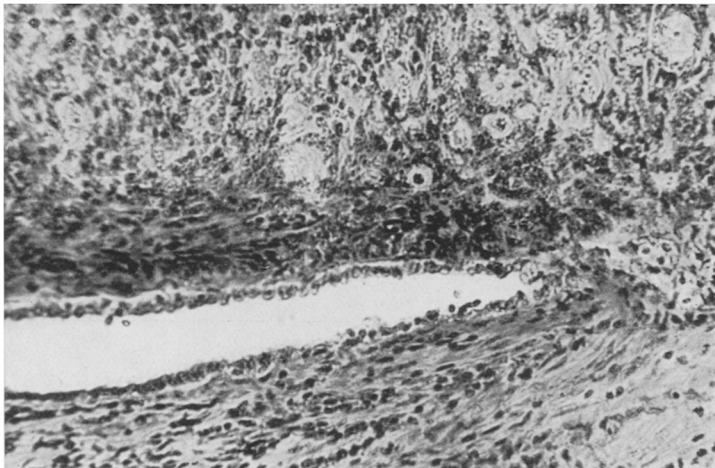


Abb. 11. Derselbe Fall wie Abb. 9. Keimepithel und Kapslepithel. Primärfollikel. Fix. Bouin, gef. *van Gieson*. Vergr. 260. Red. $\frac{9}{10}$.

endokrin wirksame Tertiärfollikel, die nach älteren Befunden von *Lipschütz* ⁶ Voraussetzung dauernder Feminierung und Hyperfeminierung sind, nicht erhalten geblieben waren. Die Erscheinung des Erhaltenbleibens nun ist augenscheinlich an dauernden *Nachschub* gebunden.

Es mag zutreffen, daß einzelne Tertiärfollikel länger erhalten bleiben, was ja daraus hervorgeht, daß wir beim hyperfeminierten Tier häufig nicht nur *große* Follikel antreffen, sondern Follikel, deren Durchmesser *größer* ist, als im normalen Eierstock auf dem Höhepunkt der Follikulimbildung, d. h. in der Brunst. Aber wir müssen vermuten, daß die meisten Tertiärfollikel auf dem Wege der Atresie schließlich doch zugrunde gehen, derart, daß das Erhaltenbleiben des endokrin aktiven Zustandes den Nachschub zur Voraussetzung hat. Ein solcher Nachschub hat in diesem Falle nicht stattgefunden, wie aus dem Ergebnis der mikroskopischen

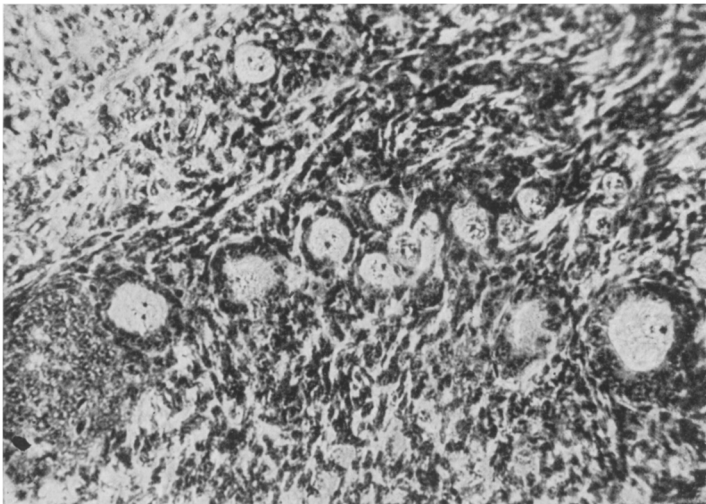


Abb. 12. Derselbe Fall wie Abb. 9. Primärfollikel in bindegewebiges Stroma eingebettet. Fix. Bouin, gef. Häm.-Eos. Vergr. 260. Red. $\frac{1}{10}$.

Untersuchung hervorgeht. So können wir die Rückbildung aus dem Verhalten des verpflanzten Eierstocks in diesem Versuch wohl verstehen. Es entsteht dann aber die weitere Frage, warum der Nachschub von Tertiärfollikeln in diesem Fall *ausgeblieben* ist, wo doch Primärfollikel noch vorhanden waren.

Auf Grund einer ausgedehnten Erfahrung, die wir über Eierstocksverpflanzung beim Meerschweinchen im Dorpater und im hiesigen Institut gewonnen haben, können wir sagen, daß ein Befund, wie wir ihn oben beschrieben haben, zu den größten Seltenheiten gehört. Wenn beim *kastrierten* Tier Eierstock mit Primärfollikel vorhanden sind, so kommt es auch zur *Entwicklung* dieser, die bis zum kritischen endokrinen Punkt gedeihen und ihn beim Männchen häufig überschreiten. Eine Abweichung von diesem Gesetz haben wir im Laufe sechsjähriger Erfahrungen bisher nur zweimal gesehen. Den ersten derartigen Fall haben *Lipschütz* und *Voss* seinerzeit beschrieben⁶. Es handelte sich um Männchen, bei denen der verpflanzte Eierstock etwa $2\frac{1}{2}$ Monate in Gegenwart beider Hoden erhalten blieb, worauf die testikuläre Kastration vorgenommen wurde (*Entriegelungsversuch*). Es kam jedoch

nicht zur Ausbildung der weiblichen Merkmale, und wir glaubten, daß der Eierstock zugrunde gegangen war. Die mikroskopische Untersuchung ergab jedoch zu unserer Verwunderung, daß Eierstock mit Primärfollikeln und ganz kleine *Graafsche* Follikeln zugegen waren. Es war somit in diesem Fall follikuläre Entwicklung ausgeblieben, obwohl der hemmende Hoden entfernt worden war. Der zweite Fall gehört in eine Versuchsreihe von *Adamberg*⁷. Der jugendliche, an Primärfollikeln so reiche Eierstock wurde in ein kastriertes erwachsenes weibliches Meerschweinchen verpflanzt. Nachdem das Wirtstier 4 Monate beobachtet wurde, ohne daß jemals Brunst eingetreten war, wurde es getötet. Brustwarzen und Uterus wiesen makroskopisch die Zeichen der Kastration auf. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß Eierstock vorhanden war. Das Transplantat enthielt nur kleine (*Graafsche*) Follikel, deren Durchmesser 0,2—0,3 mm betrug, d. h. weit unter dem kritischen endokrinen Punkt lag.

Auch in den mitgeteilten älteren Fällen können wir das Verhalten der Geschlechtsmerkmale aus demjenigen des Eierstocks ableiten, aber auch hier entsteht die Frage, warum der Eierstock mangelhafte follikuläre Entwicklung aufwies. Zweierlei Möglichkeiten der Erklärung liegen nun vor, von denen jede ein Problem von grundlegender Bedeutung und von gewaltigem Ausmaß darstellt. Es wäre denkbar, daß im negativ ausgefallenen Entriegelungsversuch der Eierstock infolge vorausgegangener antagonistischer Beeinflussung durch die Hoden für die Dauer die Fähigkeit einbüßte, in follikuläre Entwicklung einzutreten, obwohl Primärfollikel zugegen waren. An einen solchen *autochthon-ovariellen* Einfluß könnte man auch im Versuch 2 der Tabelle 3 denken; es würde das heißen, daß durch die vorausgegangene Isolierung, die 11 Tage andauerte hatte, die Primärfollikel selbst geschädigt wurden. Während wir bisher in der Lage waren, die ganze Trias der Abweichungen im Verhalten des nach langdauernder Aufbewahrung verpflanzten Eierstocks rein mengenmäßig, aus einer Abnahme der *Zahl* der noch gegenwärtigen unversehrten oder entwicklungsfähigen Primärfollikel zu erklären, kämen wir bei Berücksichtigung der hier an erster Stelle erörterten Möglichkeit des Wirkens eines *autochthon-ovariellen* Einflusses zur Auffassung, daß Störungen des Eierstocks aus einer Schädigung fließen können, die den Primärfollikel trifft und *im Wesen* verändert. Es ist ganz klar, daß ein solcher Schluß für die Erkenntnis der ganzen Dynamik der ovariellen Störungen von grundlegender Bedeutung sein müßte. Daß jedoch unsere Befunde einstweilen keinesfalls ausreichen, um uns einen solchen Schluß zu gestatten, geht aus dem erwähnten Befund von *Adamberg* hervor. Hier mußten wir, wollten wir die an erster Stelle erörterte Möglichkeit gelten lassen, die Annahme machen, daß der verpflanzte frische jugendliche Eierstock von vornherein mit jenen *autochthon-ovariellen* Einflüssen belastet war. Wir haben aber keine tatsächliche Handhabe, den *Adamberg*schen Befund in diesem Sinne zu deuten, und müssen eine zweite Möglichkeit gelten lassen: daß die mangelhafte follikuläre Entwicklung sich aus außerhalb des Eierstockes liegenden Einflüssen ergab, im Sinne der Grundgesetze der

ovariellen Dynamik, wie sie in anderen Zusammenhängen und an anderer Stelle erörtert worden sind ⁸.

Versuchsgruppe B.

10 Männchen (320—700 g) wurden kastriert und mit Eierstöcken (Weibchen 170—370 g) versehen, die einen Gewichtsverlust von 32—46% durch Trocknung erfahren hatten. Die Eierstöcke wurden 11—12 Tage bei Zimmertemperatur (12 bis 18°) in Wägegläschen ohne Vaselineverschluß aufbewahrt. Vor der Verpflanzung wurden sie erneut gewogen; das Gewicht hatte sich um höchstens 4% verschoben. In keinem einzigen Fall setzte Umwandlung des Brustdrüsenapparates ein, obwohl die Tiere 4½ Monate lang beobachtet wurden.

Das Ergebnis des Versuchs schließt nicht aus, daß der Eierstock, der nach vorheriger Trocknung bei Zimmertemperatur aufbewahrt wird, nicht auch überleben und Wurzel fassen könnte, gleich dem vorgetrockneten auf Eis aufbewahrten Eierstock, wie in der Versuchsgruppe A. Auf jeden Fall aber zeigt die Versuchsgruppe B erneut, daß die Trocknung des Eierstocks die Aussichten des Überlebens und der Wurzelfassung nicht zu steigern vermochte.

Versuchsgruppe C.

Die Versuchsgruppe besteht aus zwei Untergruppen von je 8 Tieren.

In der Untergruppe *a* wurden 8 kastrierte Männchen, die 270—340 g wogen, mit Eierstöcken (Weibchen 110—770 g) versehen, die 23—24 Tage in Wägegläschen ohne Vaselineverschluß aufbewahrt wurden. Die Temperatur in der Kältekammer schwankte zwischen 1—3°; in der Kältekammer wurde Natronlauge in Substanz aufgestellt. Vor der Verpflanzung wurden die Eierstöcke erneut gewogen, wobei der ermittelte Gewichtsverlust bis 36% ausmachte.

In der Versuchsgruppe *b* wurden 8 kastrierte Männchen, die 240 bis 360 g wogen, mit Eierstöcken derselben Weibchen wie in der Untergruppe *a* versehen. Die Eierstöcke wurden jedoch nach der Entnahme getrocknet, wobei ein Gewichtsverlust von 30—45% zustandekam. Nach 23—24tägiger Aufbewahrung in der Kältekammer bei Gegenwart von Natronlauge in Substanz verloren die Eierstöcke erneut bis 35% des Gewichts.

In der Untergruppe *a* zeigte kein einziges Tier die Umwandlung des Brustdrüsenapparates. In der Untergruppe *b* setzte bei einem Tier, in das ein Ovarium mit einem Gesamtgewichtsverlust von etwa 50% verpflanzt wurde, die Umwandlung der Brustwarzen nach einer Latenzzeit von etwa 2 Wochen ein. Die Brustwarzen zeigten Hyperämie und den so charakteristischen Glanz; die Basis war verbreitert; die Brustwarzen waren geschwollen. In den darauffolgenden 2 Wochen trat jedoch kein weiterer Fortschritt ein und schließlich schienen Rückbildung eingetreten zu sein. Das Tier wurde darauf getötet. Eierstock wurde nicht gefunden.

IV. Erörterung der Befunde.

Überblicken wir die hier mitgeteilten Befunde an insgesamt 67 Tieren, so müssen wir sagen, daß die Aussichten des verpflanzten Eierstockes, Wurzel zu fassen und als Transplantat zu überleben, nicht dadurch gesteigert wurden, daß das zu verpflanzende Organ vor oder während der Aufbewahrung partiell getrocknet wurde. In den Versuchsreihen A und B, in denen das Verhalten des verpflanzten Eierstocks mit und ohne Trocknung verglichen wurde, konnte keinesfalls die Zahl der positiven Fälle durch Trocknung vermehrt werden; in den Versuchsreihen C, wo bis über 3 Wochen auf Eis mit Trocknung aufbewahrt wurde, konnte ein Erfolg ebensowenig erzielt werden, wie wenn ohne Trocknung aufbewahrt wurde.

Wir haben bereits im Abschnitt III auf den lehrreichen Befund bei Tier II/711 der Tabelle 2 hingewiesen. Ein Eierstock, der vorher getrocknet wurde, um darauf 14 Tage bei 1—3° aufbewahrt zu werden, wies einen Monat nach der Verpflanzung follikuläre Entwicklung auf; Granulosa und Theca waren gut erhalten (Abb. 6—8). Wohl ging die Trocknung in diesem Fall nur bis zu einem Gewichtsverlust von 20%, d. h. der Wasserverlust betrug nur etwa ein Viertel vom Gesamtwasser; aber der Versuch ist jedenfalls ein Hinweis darauf, daß das teilweise getrocknete Organ zwei Wochen lang zu widerstehen vermag. Ein solcher Befund veranlaßt zu großer Vorsicht in der Beurteilung der Ergebnisse der oben mitgeteilten Versuchsreihen. Es wäre nicht ausgeschlossen, daß unter anderen, *geeigneteren* Versuchsbedingungen eine unvollkommene Trocknung sich als fördernder Umstand bei der Aufbewahrung des zu verpflanzenden Eierstockes erweise. Was wir einstweilen sagen können, ist nur, daß *in den mitgeteilten Versuchsreihen* die Aussichten des zu verpflanzenden Organs durch unvollkommene Trocknung nicht gesteigert wurden.

Es ist verlockend, die oben besprochenen mikroskopischen Befunde am verpflanzten Eierstock auch für eine Erörterung der Frage über die *Lokalisation der Hormonbildung* im Eierstock zu benutzen. Fast sämtliche Tiere wurden in einem Zeitpunkt getötet, wo man den Eindruck gewann, daß die Umwandlung des Brustdrüsenapparates nicht fortschreite, oder daß Rückbildung eingesetzt habe. Wir haben bereits oben darauf hingewiesen, daß augenscheinlich kein Bestehenbleiben des ovariellen Brunstzustandes, wie er der Hyperfeminierung zugrunde liegt, zustande gekommen war, sei es, daß der einzelne in den Brunstzustand eingetretene Follikel nicht erhalten blieb, sei es, daß kein Nachschub an Follikeln erfolgte, die den kritischen endokrinen Punkt zu erreichen vermocht hätten. Wir müssen den Begriff der Persistenz nicht individuell-follikulär, sondern generell-ovariell fassen, in dem Sinne, daß der die Brunst kennzeichnende *ovarielle Zustand* erhalten bleibt; dabei bleibt es gleichgültig, mit welchen Mitteln dieser Zustand erreicht wird, ob durch Persistenz gewisser Follikel im Brunstzustand mit Neigung zur Cystenbildung oder durch ständigen Nachschub von Follikeln, die bis zum kritischen endokrinen Punkt gedeihen. Die große Masse von Zwischenzellen, aus atresierenden Follikeln hervorgehend, war augenscheinlich nicht imstande, die Überverweiblichung aufrechtzuhalten. Dabei sei ausdrücklich hervorgehoben, daß mit einem derartigen Befund

an verpflanzten Eierstöcken keinesfalls die endokrine Funktion von Zellen, die außerhalb des follikulären Verbandes zu stehen kommen, widerlegt sei. Beruhte doch die Auffassung von der endokrinen Funktion der Zwischenzellen nicht nur auf den Beobachtungen *Steinachs*⁹ über das Verhalten des verpflanzten Eierstocks, sondern vor allen Dingen auf den Befunden von *Steinach* und *Holzknacht*¹⁰ an bestrahlten Eierstöcken. Wohl sind die histologischen Überpflanzungsbefunde von *Steinach* durch die Befunde von *Sand*¹¹ u. a. nicht ganz bestätigt worden; *Lipschütz*¹² und *Voss*¹³ haben in intrarenalen und intratestikulären Eierstocktransplantaten beim Meerschweinchen die Umwandlung des endokrin aktiven Transplantats in ein vornehmlich aus Zwischenzellen bestehendes Organ ebenfalls vermißt. Aber auf der anderen Seite sind die histologischen Bestrahlungsbefunde von *Steinach* und *Holzknacht* durch die Untersuchungen von *Schubert*¹⁴ im Laboratorium von *Zondek* und durch diejenigen von *Parkes*¹⁵ und seinen Mitarbeitern an Mäusen voll bestätigt und erweitert worden. Haben doch diese Forscher zeigen können, daß der sexuelle Rhythmus bei der Maus erhalten bleibt, auch wenn der gesamte follikuläre Apparat mit Einschluß der Primärfollikel durch Bestrahlung zerstört worden ist. Zwischenzellen, die aus dem Keimepithel hervorgehen, übernehmen nach *Parkes* und *Brambell* die endokrine Funktion.

Vielleicht wird der Cytologe Interesse nehmen an der Frage, inwieweit die aus dem Follikelverband hervorgehenden Zwischenzellen, wie man sie im zugrunde gehenden Eierstockstransplantat findet (vgl. insbesondere Abb. 2 u. 5), von den interstitiellen Zellen zu unterscheiden sind, die im bestrahlten Eierstock der Maus aus dem Keimepithel hervorgehen. Es ist, soweit wir die Verhältnisse überblicken können, in letzter Linie die Frage über Ursprung und Werden der Zellen der Granulosa, der Theca interna und der epitheloiden Zellen des Stromas.

Zusammenfassung.

Es wurde die Frage untersucht, ob die Aussichten des Eierstockes, der nach Aufbewahrung auf Eis oder bei Zimmertemperatur in ein Wirtstier verpflanzt wird, bezüglich Wurzelfassung und Überleben gesteigert werden, wenn dem Organ vor oder während der Aufbewahrung Wasser entzogen wird.

In keiner Versuchsreihe konnten die Aussichten, Wurzel zu fassen und zu überleben, durch unvollkommene Trocknung gesteigert werden.

Ein unvollkommen getrockneter Eierstock vermag jedoch noch nach 14tägiger Aufbewahrung auf Eis als Transplantat Wurzel zu fassen und kann mehr als einen Monat im Wirtstier in follikulärer Entwicklung verharren.

Es wäre darum nicht ausgeschlossen, daß unter geeigneteren, noch zu ermittelnden Versuchsbedingungen sich ein fördernder Einfluß der unvollkommenen Trocknung erweisen ließe.

Schrifttum.

- ¹ *Lipschütz, A.*: Virchows Arch. **272**, 245 (1929). — ² *Kallas, H.*: Virchows Arch. **273**, 524 (1929). — ³ *Lipschütz, A.*: Pflügers Arch. **220**, 11, 29 u. 321 (1928). — ⁴ *Morosow, B. D.*: Virchows Arch. **272**, 1 (1929). — ⁵ *Lipschütz, A.* u. Mitarbeiter: Pflügers Arch. **208**, 293 (1925); vgl. insbes. S. 305, Anm. — ⁶ *Lipschütz, A., H. E. Voss*

u. *S. Veshnjakov*: Pflügers Arch. **208**, 272 (1925); vgl. insbes. S. 289. — ⁷ *Adamberg, L.*: Virchows Arch. **276**, 632 (1930). — ⁸ *Lipschütz, A.* u. Mitarbeiter: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 190 (1924). — Pflügers Arch. **211**, 682 (1926). — Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. **2**, 263 (1927). — Pflügers Arch. **221**, 659 (1929). — ⁹ *Steinach, E.*: Pflügers Arch. **144**, 71 (1912). — ¹⁰ *Steinach, E.*: Arch. Entw.-mech. **42**, 307 (1916). — *Steinach, E.* u. *G. Holzknacht*: Arch. Entw.-mech. **42**, 490 (1916). — ¹¹ *Sand, K.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Bd. 14, 1. Hälfte, 1. Teil, S. 279 ff., Berlin 1926. (Hier auch die früheren Arbeiten von *Sand* seit 1918.) — ¹² *Lipschütz, A.*: Pflügers Arch. **211**, 722 (1926). — ¹³ *Voss, H. E.*: Virchows Arch. **261**, 425 (1926). — ¹⁴ *Schubert, J.*: Zit. nach *Parkes*. — ¹⁵ *Parkes, A. S.*: Proc. roy. Soc. B. **100**, 172 (1926); **101**, 71 u. 421 (1927); **102**, 51 (1927). — ¹⁶ *Brambell, F. W., A. S. Parkes* u. *U. Fielding*: Proc. roy. Soc. B. **101**, 29, 95 u. 316 (1927).
