

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Concepción, Chile.)

Wiedervermännlichung eines kastrierten männlichen Meerschweinchens nach Eierstocksverpflanzung.

Von

Alexander Lipschütz.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Januar 1932.)

I. Einleitung.

Als ich vor einem Jahre einige männliche Meerschweinchen seziierte, denen nach Kastration vor längerer Zeit Eierstock in die Niere verpflanzt worden war, stieß ich auf einen Fall, wie ich ihn bisher noch niemals unter solchen Versuchstieren beobachtet hatte. Ich konnte feststellen, daß ein männlicher Kastrat, der keine Spur von Hoden, wohl aber einen verpflanzten Eierstock besaß, neben ausgebildeten Brustwarzen und Brustdrüsen auch wohlausgebildete männliche Merkmale aufwies.

Der Fall gewann für mich noch dadurch an Bedeutung, daß das Eierstockstransplantat bei der mikroskopischen Untersuchung ein Bild ergab, wie ich es trotz vieljähriger Erfahrung noch niemals gesehen hatte.

II. Beschreibung des Versuchstieres.

440 g schweres männliches Meerschweinchen am 27. 12. 27 auf scrotalem Wege beidseitig kastriert. Gewicht beider Hoden gleich (je 0,78 g). 28. 12. 27 in die linke Niere ein Eierstock verpflanzt, der vorher — in anderen Zusammenhängen¹ — getrocknet wurde. Infolge der Trocknung Sinken des Gewichts von 68 mg auf 37. Gegen den 10. 2. 28 Beginn der Umwandlung des Brustdrüsenapparates; Brustwarzen erreichten eine Länge von etwa 7 mm. Im Juli, September und November 1928 Absonderung von Colostrum vorhanden. Das Tier diente bis Ende 1929 häufig zur Demonstration der hyperfeminisierenden Wirkung der Eierstocksverpflanzung.

1930 war ich von Januar bis Ende September von Concepción abwesend. Nach meiner Rückkehr nahm ich die Beobachtung des Tieres wieder auf, in der Absicht, es zu sezieren, zusammen mit anderen, die bereits seit Jahren einen nach Vorbehandlung in die Niere verpflanzten Eierstock trugen. Mich beschäftigte bei der Beobachtung dieser Tiere vor allem das Verhalten der Brustdrüse; den Penis mit den Stachelorganen im Blindsack des Harnröhrenschwellkörpers, die auf den Ausfall der Hodenhormone in so auffälliger Weise reagieren^{2, 3}, hatte ich nicht untersucht, da ich von vornherein annahm, es müßte das für den Kastraten so kennzeichnende Bild vorhanden sein.

Die Brustwarzen schienen im Oktober 1930 kleiner zu sein als auf einem Lichtbild vom September 1928; aber es war in der ersten Hälfte des Oktober andauernd Absonderung vorhanden, die bis zur Sektion anhielt. Vor der Sektion wurde das Sekret untersucht. Es zeigte das übliche Bild des Colostrums beim hyperfeminierten Männchen: eine große Zahl von Fettkügelchen und eine geringe Anzahl von Colostrumkörperchen. Bei Untersuchung des Penis ergab sich zu meinem nicht geringen Erstaunen, daß *die Stachelorgane des Blindsackes vollkommen normal waren, obwohl die Kastration bereits 34 Monate zurücklag.*

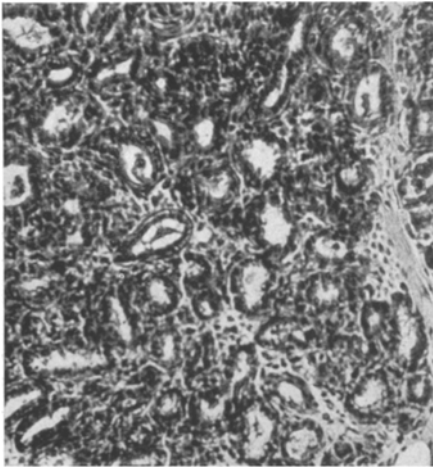


Abb. 1. Brustdrüse des männlichen Meerschweinchens, 34 Monate nach Verpflanzung eines Eierstocks in die Niere. Kompaktes Drüsengewebe. Fix. Bouin, gef. Hämatoxylin-Eosin, Obj. Apochrom. 16 mm, Ok. 10. Vergr. 154. Red. $\frac{9}{10}$

Die Sektion wurde am 22. 10. 30 ausgeführt, d. h. fast 3 Jahre nach der Verpflanzung.

Das Brustdrüsengewebe war geringer entwickelt, als man es auf der Höhe der Hyperfeminierung zu finden pflegt. Es war jedoch ausgiebig Brustdrüsengewebe vorhanden, wie auch durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt wurde (Abb. 1). *Die Samenblasen waren von normalem Aussehen* (Abb. 2); beim Kastraten sind sie klein und schwächig³. Auch Prostata und Vas deferens erschienen *normal*.

Nach diesen überraschenden Feststellungen bezüglich des Verhaltens der männlichen Geschlechtsmerkmale bei einem kastrierten Tier,

nahm ich eine sehr eingehende Untersuchung darüber vor, ob nicht ein Hodenrest zurückgeblieben war; wissen wir doch, daß beim Meerschweinchen 1% der normalen Hodenmasse ausreichend ist, um Penis und Samenblase eine normale Entwicklung zu gestatten⁴. Ich konnte mich überzeugen, daß Hoden im Körper nicht zurückgelassen wurde. Schon das für beide Hoden gleiche Gewicht (vgl. oben) spricht dagegen. Die Hodenfettkörper, an denen ein etwa zurückgebliebener oberer Hodenpol hätte haften müssen, waren ohne Schwierigkeit im Becken zu finden; sie waren von Hoden frei. Da die Operationen, wie Kastration und Überpflanzung, ohne Bauchfelleröffnung vorgenommen wurden, hat die ganze Bauchhöhle ein vollkommen klares Bild ohne jegliche Verwachsungen dar, so daß die Untersuchung auf etwaige Hodenreste sehr leicht war. Im übrigen muß ausdrücklich hervorgehoben werden, daß, wenn ein Hodenrest vorhanden gewesen wäre, dieser, wie gesagt, nur in Form eines oberen Hodenpols am Fettkörper hätte haften können. (Vgl. die Anatomie des Meerschweinchens in meiner Beschreibung der Operationsmethoden⁵.) Bemerkenswert war noch in unseren Zusammenhängen, daß die *Nebennieren sehr groß* waren. In ihrer Form glichen sie jedoch normalen Organen. Auch mikroskopisch konnte an ihnen nichts abweichendes festgestellt werden.

III. Das Eierstockstransplantat.

In der Niere fand sich der verpflanzte Eierstock. Bereits sein makroskopisches Aussehen ließ vermuten, daß sein Zustand von dem üblichen Bilde *abweicht*. Wer genügende Erfahrung über Eierstockstransplantate besitzt, wird sich selten in dieser Frage täuschen. Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich ein Bild, wie es mir bisher in einem verpflanzten Eierstock noch nicht zu Gesicht gekommen war.

Das Organ ist durch eine dicke bindegewebige Kapsel gegen die Niere abgegrenzt (Abb. 3), wie das bei Eierstockstransplantaten in der Niere häufig, wenn auch nicht immer, der Fall ist⁶ (vgl. dort Abb. 1). Das ganze Transplantat besteht aus großen epitheloiden Zellen, die zum größten Teil in Haufen und Strängen, zum geringeren Teil in Form eines rundlichen, gegen die Umgebung abgegrenzten Gebildes beisammenliegen. Dieses Gebilde macht auf den ersten Blick den Eindruck eines gelben Körpers, oder jedenfalls eines großen rundlichen Haufens von sehr protoplasmareichen Zellen. Das ist um so merkwürdiger, als im Eierstock, der ins *Männchen* verpflanzt wird, beim Meerschweinchen⁷ gelbe Körper nicht vorkommen; höchstens findet man kleinere abgegrenzte Haufen von epitheloiden und wohl auch luteinisierten Zellen⁶ (vgl. dort Abb. 5). Im gegebenen Fall war der Haufen nicht nur von besonderer Ausdehnung, sondern auch seine Zellen waren sehr groß und von abweichendem Aussehen, insofern, als das Protoplasma nicht die typische Vakuolisierung aufwies (Abb. 4). Das ganze Gebilde enthielt zahlreiche Blutgefäße. An einer anderen Stelle, außerhalb des rundlichen Gebildes (vgl. links oben in Abb. 3) konnte auch ein Bluterguß gefunden werden, der von großen epitheloiden Zellen umgeben war. Der Leib dieser großen Zellen war in sehr ausgesprochenem Maße vakuolisiert.

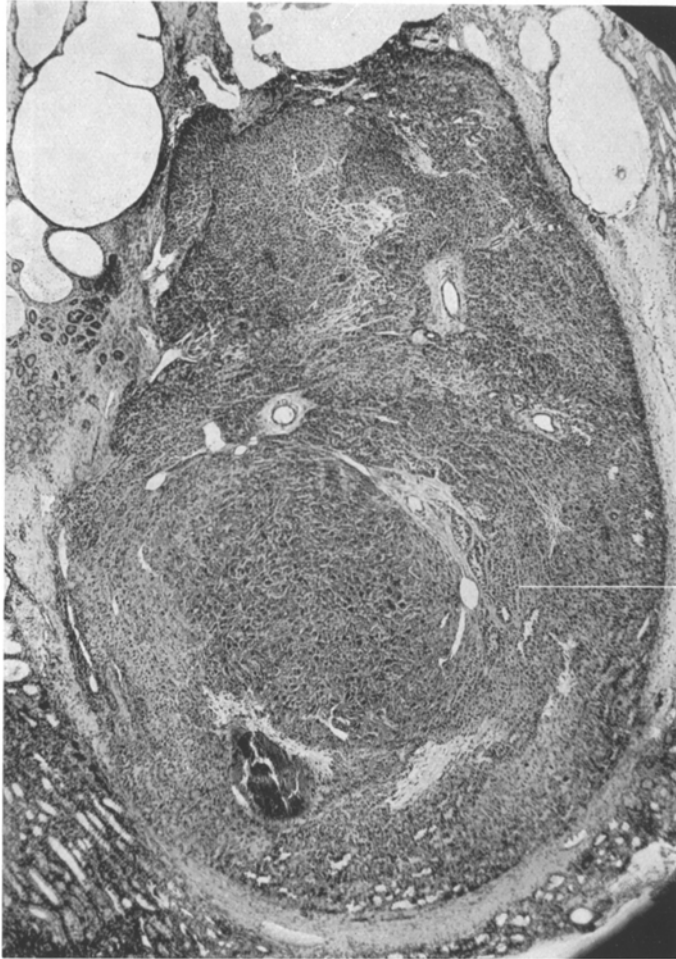
Auch die übrigen, in Nestern und Strängen zusammenliegenden Zellen des Transplantats wiesen ein mehr oder weniger bläschenhaltigen Leib auf (Abb. 5 und 6).

In nächster Umgebung des besprochenen großen runden Körpers fanden sich Bildungen, die besondere Beachtung erfordern, und zwar



Abb. 2. Samenblasen des vor 34 Monaten kastrierten männlichen Tieres mit verpflanztem Eierstock. Samenblasen wie bei normalem Männchen. Prostata sehr stark entwickelt (auf der linken Seite zum Teil für die mikroskopische Untersuchung entfernt). 1,17 Nat. Größe.

epitheloide Stränge, die *Kanälchennatur* verraten (Abb. 7 und 8). Man wird zunächst vermuten, es handle sich um Nierenkanälchen. Aber ihre Lage spricht bereits dagegen. Findet man doch die fraglichen Kanälchen weit nach innen zu, d. h. am Rande des runden Körpers



Tubuläre Stränge

Abb. 3. Eierstockstransplantat, seit 34 Monaten in der Niere. Durch Bindegewebskapsel von der Niere getrennt. Links von der Mittellinie rundes Gebilde aus großen Zellen bestehend. Links davon Bluterguß. Fast das ganze Transplantat von Strängen von epitheloiden Zellen erfüllt.
Fix. Bouin, gef. Hämatoxylin-Eosin, Vergr. 43. Red. $\frac{1}{10}$.

diesseits und in großer Entfernung von der Bindegewebskapsel, die Transplantat und Niere voneinander trennt. Die Kanälchen sind augenscheinlich *ovariellen* Ursprungs.

Hier entsteht sofort die Frage, ob die große Masse der epitheloiden Zellen, die in Strängen beisammenliegen, mit diesen wohl ovariellen Kanälchen in Zusammenhang stehen könnten. Zugunsten einer solchen Vermutung spricht folgender Befund. An einer Stelle (Abb. 9) wurden

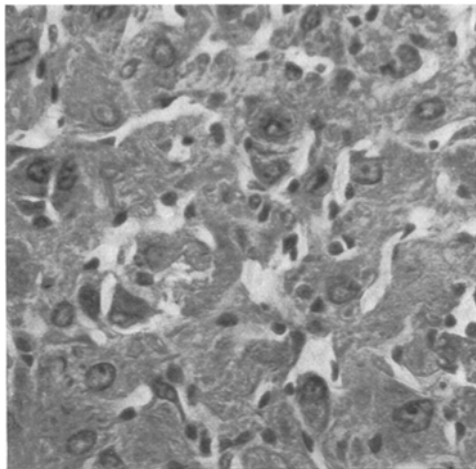


Abb. 4. Zellen aus dem runden Gebilde. Ausgiebige Gefäßversorgung. Zellen sehr groß.
Fix. Bouin, gef. Hämatoxylin-Eosin, Obj. 20, Ok. 10. Vergr. 400. Red. $\frac{9}{10}$.

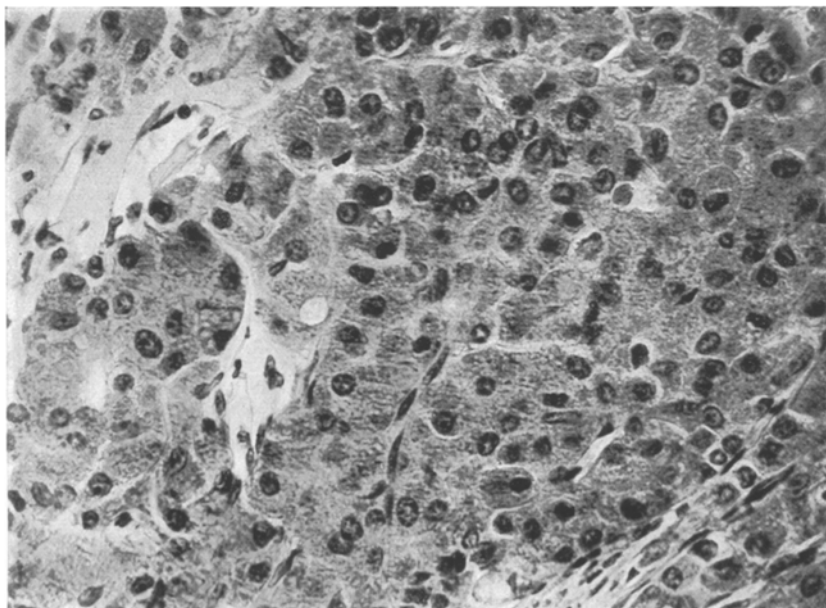


Abb. 5. Einzelheit aus Abb. 3. Stränge und Nester von epitheloiden Zellen außerhalb
des runden Gebildes. Zellen groß; Protoplasma stark vakuolisiert. Obj. 20, Ok. 10.
Vergr. 330. Red. $\frac{9}{10}$.

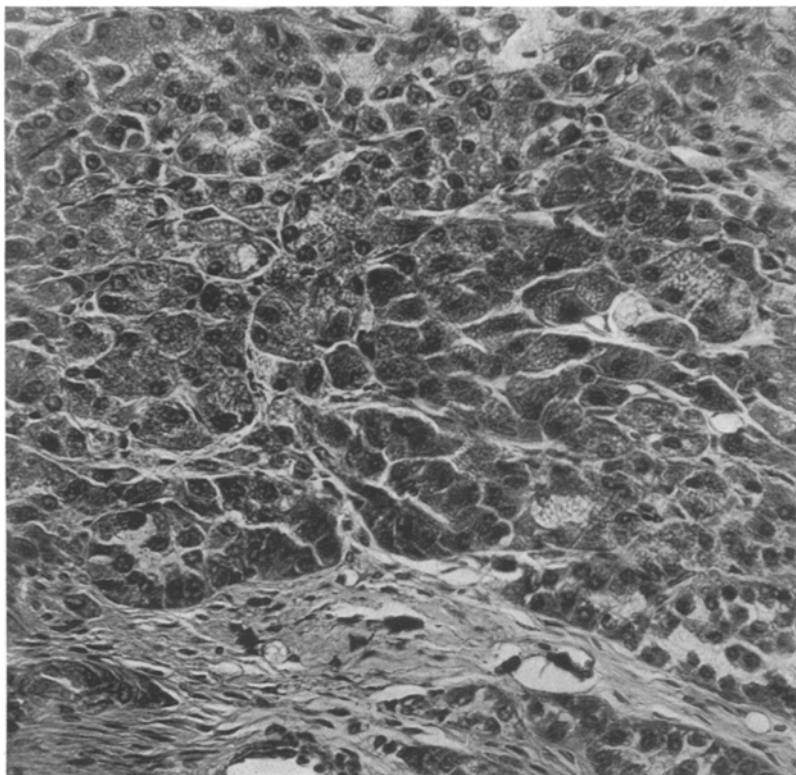


Abb. 6. Stränge und Nester von epitheloiden Zellen. An vielen Stellen von röhrenförmigem Bau. Vergr. 330. Red. $\frac{9}{10}$.

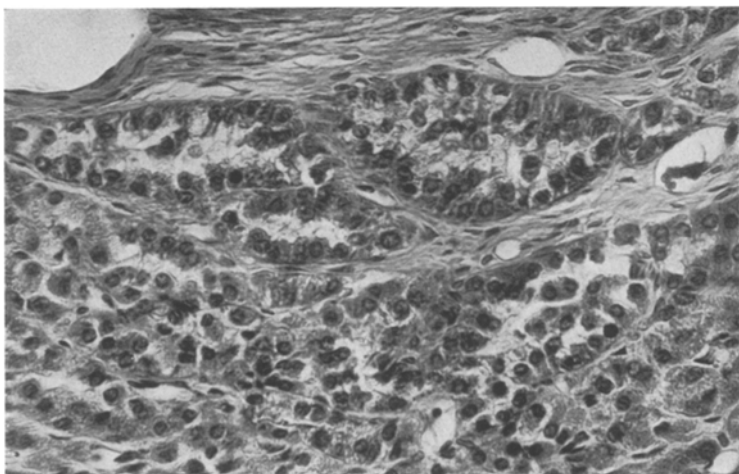


Abb. 7. Stränge von röhrenförmigem Bau in unmittelbarer Nähe des runden Gebildes der Abb. 3. gelegen (am unteren Rand). Vergr. 330. Red. $\frac{9}{10}$.

zwei Kanälchen gefunden, die mit den epitheloiden Zellen in unmittelbarer Verbindung stehen. Man gewinnt den Eindruck, daß die Kanälchen an dem einen Ende in Auflösung begriffen sind und auf diese Weise Zellenmaterial ausschütten.

Man wird nach alledem wohl vermuten dürfen, daß diese kanälchenartigen Gebilde von den Medullarsträngen abstammen, wie sie im Hilus des normalen Meerschweincheneierstocks stets reichlich zu finden sind.

Ich habe die Präparate von diesem Tier Herrn Professor *Rudolf Jaffé*, Direktor des Pathologischen Instituts am Krankenhaus Moabit, zur Begutachtung eingeschickt. Herr Professor *Jaffé* war so gütig, mir seine Meinung über den vorliegenden Fall mitzuteilen. Es würde sich nach ihm um „eine tumorartige Wucherung eines künstlich verschleppten (transplantierten) Gewebes“ handeln. Den Mutterboden für diese Wucherung würden die Luteinzellen bilden, die von der Theca interna oder der Granulosa abstammen.

Nach Herrn Professor *Jaffé* liegt die Bedeutung dieses Falles darin, daß es einer der ganz wenigen Fälle ist, „bei dem als Folge einer experimentellen Keimverlagerung eine tumorartige Wucherung, vielleicht sogar ein echter Tumor beobachtet wurde.“

Wie weit nun die fraglichen Kanälchen (Abb. 9) am Zustandekommen der Wucherung mitbeteiligt sind, wie weit Theca- und Granulosaellen den Mutterboden für die Wucherung abgegeben haben, will ich nicht entscheiden. Namentlich auf Grund der Abb. 9 möchte ich jedoch vermuten, daß die Wucherungen, jedenfalls zum Teil, aus den fraglichen Kanälchen, vielleicht Abkömmlingen der Markstränge des Eierstockshilus, hervorgegangen sind.

Eizellen und Follikel konnten im Transplantat nicht gefunden werden, obwohl das ganze Organ in Schnitte zerlegt und sämtliche Schnitte durchmustert wurden.

Ob die Umwandlung des Eierstocks mit der Vorbehandlung des Organs vor der Verpflanzung (partielle Trocknung) in Zusammenhang steht, kann nicht gesagt werden. Ich habe auch in anderen Fällen Transplantate von teilweise getrocknetem Eierstock untersucht, ohne eine solche Umwandlung zu finden^{1, 8}.

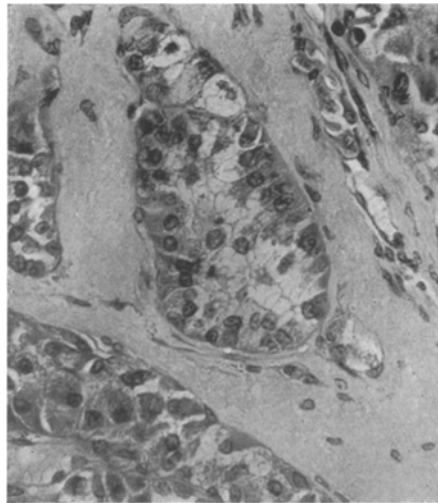


Abb. 8. Röhrenförmiges Gebilde in der Nähe des runden Körpers, durch stark gewuchertes Bindegewebe von der Umgebung getrennt.
Vergr. 330. Red. $\frac{1}{10}$.

In einem Eierstock, der vor der Verpflanzung bis zu einem Gewichtsverlust von 40% getrocknet wurde, fand ich noch 2½ Jahre nach der Verpflanzung einen Follikel mit tadelloser Granulosa und Follikelhöhle⁹. Es wäre jedoch nicht ausgeschlossen, daß die Vorbehandlung, die ja gewisse Störungen im Eierstock nach

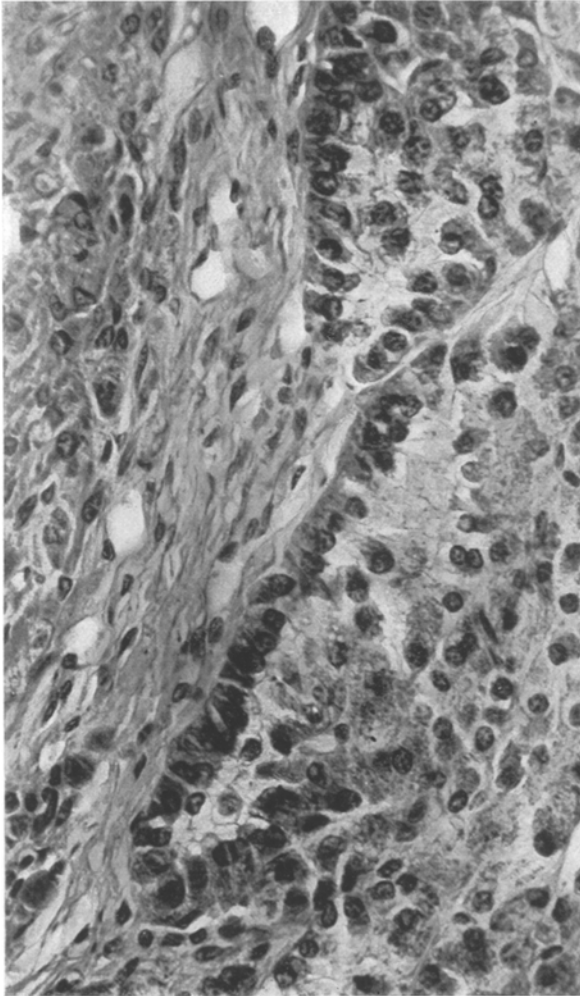


Abb. 9. Zwei tubuläre Stränge am unteren Rande des runden Körpers, Zellen in die Umgebung „ausschüttend“. Vergr. 330.

sich zieht^{10, 6}, für das spätere Schicksal des verpflanzten Organs und seine schließliche Luteinisierung bzw. für die Umwandlung der Markstränge von Bedeutung war.

Sehr lehrreich wäre es, das beschriebene Transplantat mit den Eierstocksgeschwülsten beim Menschen zu vergleichen, wie sie namentlich *R. Meyer*¹¹ beobachtet und systematisch auch nach funktionellen Gesichtspunkten erörtert hat. Solche Geschwülste sind in jüngster

Zeit mehrfach bei Mensch (*E. Strassmann*¹², *H. O. Neumann*¹³) und Tier (*Krediet*¹⁴) beschrieben worden.

IV. Besprechung des Befundes.

Es erhebt sich nun die Frage, wie die Erhaltung der männlichen Geschlechtsmerkmale bei dem seit fast drei Jahren kastrierten Tier zu erklären ist. Wenn es uns auch nicht möglich ist, diese Frage endgültig zu beantworten, so wird man doch von vornherein geneigt sein, den epitheloid umgewandelten Eierstock für die männliche endokrine Funktion verantwortlich zu machen. Es wäre allerdings auch an eine vermännlichende Wirkung einer vergrößerten Nebenniere zu denken.

Vor Jahren fand ich in Dorpat eine ganze Reihe von weiblichen Meerschweinchen, die, obwohl im übrigen normal und fortpflanzungsfähig, eine hypertrophische Clitoris und Stachelorgane aufwiesen¹⁵, wie ich sie früher bei einem durch Hoden vermännlichten Meerschweinchen im Laboratorium von *Steinach* nachgewiesen hatte¹⁶. Ich konnte zeigen¹⁷, daß bei den abnormen Weibchen Schwellkörper der Clitoris und Stachelorgane unverändert bestehen bleiben, wenn die Eierstöcke entfernt werden. Die gestutzten Stachelorgane können sogar in Abwesenheit der Eierstöcke nachwachsen, während die Stachelorgane des Penis, wie ich gefunden habe², wohl beim normalen, niemals aber beim kastrierten Tier sich neubilden. Schließlich konnte ich durch Überpflanzung von Eierstock von abnormen Weibchen in kastrierte Männchen feststellen, daß dieser Eierstock, gleich einem solchen von normalen Weibchen, unfähig ist, die Entwicklung männlicher Merkmale zu fördern. Auch eine mikroskopische Untersuchung der Eierstöcke und Nebennieren der abnormen Weibchen, die von meinem Mitarbeiter *H. E. Voss* ausgeführt wurde, ergab keine Abweichung vom Normalen. Nach alledem mußte ich den Schluß ziehen, daß diese zwischengeschlechtliche Mißbildung in keinem Zusammenhang mit der endokrinen Eierstocksleistung stehe¹⁷. Vor kurzem ist es nun *Steinach* und *Kun*¹⁸ in sehr bemerkenswerten Versuchen gelungen, dasselbe Bild der Clitorishypertrophie mit Stachelorganen, wie ich es seinerzeit beim geschlechtlich abnormen Weibchen beschrieben hatte¹⁵,¹⁷, auch experimentell durch Beeinflussung des Eierstocks zu erzeugen, so durch Bestrahlung und durch Zufuhr von Hypophysenhormon. Sie führen das Auftreten der männlichen Merkmale auf eine Luteinisierung des Eierstocks zurück; diese Auffassung wird gestützt durch Versuche, in denen sie Clitoriswachstum bei Meerschweinchen und Ratten auch durch Zufuhr von Gelbkörperextrakten hervorrufen konnten. Auf Grund der neuen Befunde von *Steinach* und *Kun* wird man sich fragen müssen, ob nicht die männliche endokrine Wirkung, die wir beim hyperfeminisierten Männchen oben beschrieben haben, mit einer ausnahmsweise zustande gekommenen weitgehenden Luteinisierung des Eierstockes in Zusammenhang zu bringen sei.

Auf der anderen Seite wird man jedoch daran zu denken haben, daß die männliche endokrine Wirkung möglicherweise von gewucherten *Marksträngen* ausgegangen ist. Diese Vermutung muß um so eher aufkommen, als die testikuläre Umwandlung des rechten, endokrin wirksam werdenden Keimdrüsenrudiments bei der kastrierten Henne (*Goodale*, *Pézar*, *Zawadowsky*, *Benoit*, *Finlay*, *Domm*) auf einer Wucherung der Markstränge beruht, wie namentlich aus den mikroskopischen Untersuchungen von *Benoit* hervorgeht. Das gleiche trifft zu für die Umwandlung

von Eierstocksteilen in Hodengewebe bei der Henne (*Greenwood, Caridroit*). (Vgl. das ganze Schrifttum bei *Domms* Schüler *J. C. Gray* ²¹).

Von großem Interesse ist auch die Frage, ob der umgewandelte Eierstock bis zuletzt *weiblich* tätig war. Die beträchtliche Entwicklung der Brustwarzen, die bis zuletzt vorhanden war, ist nicht ausreichend, um ein Urteil darüber zu fällen, da die Rückbildung dieses Organs langsam vor sich geht und infolge der „Fixierung“ ¹⁹ niemals vollkommen ist. Auch die Tatsache, daß Brustdrüsengewebe makroskopisch und mikroskopisch (Abb. 1) bei der Sektion vorhanden war und daß kurz vor der Tötung des Tieres noch Milchabsonderung beobachtet wurde, besagt noch nicht, daß endokrin tätiger Eierstock bis zuletzt zugegen war. Wir fanden Milchabsonderung bei einem Meerschweinchen, das in der zweiten Hälfte der Trächtigkeit kastriert wurde ²⁰. Die ausgiebige Milchabsonderung kann auch bedingt sein durch ein *Versagen* der Follikulinbildung, wie man sich leicht überzeugt, wenn man bei einem Meerschweinchen durch Follikulinzufuhr eine Vergrößerung von Brustwarzen und Brustdrüsen erzielt und dann plötzlich die Hormonzufuhr einstellt: es setzt Milchabsonderung ein. So wäre es möglich, daß bei unserem Tier trotz voll entwickelter Brustdrüse und trotz Milchabsonderung die weibliche endokrine Leistung des Transplantats bereits aufgehört hatte. Es ist darum nicht möglich, die Frage zu beantworten, ob das besprochene Eierstockstransplantat, das vermännlichend gewirkt haben mag, auch noch weiblich wirksam war.

V. Zusammenfassung.

Bei einem kastrierten männlichen Meerschweinchen, dem vor fast drei Jahren ein Eierstock in die Niere verpflanzt wurde und bei dem eine weitgehende Entwicklung der Brustwarzen und Brustdrüsen mit Colostrumbildung eingetreten war, fanden sich ein normaler Penis, normale Samenblasen und normale Prostata.

Der verpflanzte und gegen die Niere bindegewebig abgekapselte Eierstock war vollkommen in epitheloides Gewebe umgewandelt, dessen Zellen zum Teil an Luteinzellen erinnern. Ein Teil der „tumorartig“ wuchernden Zellen stammt wohl von den Marksträngen ab, wie sie im Hilus des normalen Eierstocks beim Meerschweinchen sehr ausgiebig vorhanden sind.

Die vermännlichende Wirkung beruhte wahrscheinlich auf der Erzeugung männlichen Hormons im umgewandelten Eierstock.

Schrifttum.

- ¹ *Lipschütz, A.*: Virchows Arch. **272**, 245 (1929). — ² *Lipschütz, A.*: C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 274 (1924). — ³ *Lipschütz, A.*: Pflügers Arch. **207**, 548 (1925). — ⁴ *Lipschütz, A., B. Ottow, u. K. Wagner*: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 42 (1921); Pflügers

Arch. 188, 76 (1921). — ⁵ Lipschütz, A.: *Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. V, Teil 3 B, S. 257. 1926. — ⁶ Lipschütz, A.: Pflügers Arch. 220, 321 (1928); vgl. insbesondere Abb. 1 und 5. — ⁷ Lipschütz, A. u. Mitarbeiter: Pflügers Arch. 211, 697 (1926). — ⁸ Lipschütz, A. u. H. Kallas: Virchows Arch. 277, 694 (1930). — ⁹ Lipschütz, A.: Noch nicht veröffentlicht. — ¹⁰ Lipschütz, A.: Pflügers Arch. 220, 11 (1928). — ¹¹ Meyer, R.: Klin. Wschr. 9, 2237 (1930). — ¹² Strassmann, E.: Dtsch. med. Wschr. 57, 540 (1931). — ¹³ Neumann, H. O.: Dtsch. med. Wschr. 57, 1366 (1931). — ¹⁴ Krediet, G.: Tijdschr. nederl. dierkd. Ver.igg 58 (1931). — ¹⁵ Lipschütz, A.: C. r. Acad. Sci. Paris 179, 1625 (1924); vgl. J. Krizenecky: C. r. Soc. Biol. Paris 99, 976 (1928). — ¹⁶ Lipschütz, A.: Anz. Akad. Wiss. Wien 1916; Arch. Entw.mechan. 44, 196 (1918). — ¹⁷ Lipschütz, A.: Brit. J. exper. Biol. 4, 227 (1927). — ¹⁸ Steinach E. u. H. Kun: Pflügers Arch. 227, 266 (1931). — ¹⁹ Lipschütz, A.: Virchows Arch. 276, 665 (1930). — ²⁰ Lipschütz, A. u. Mitarbeiter: Pflügers Arch. 207, 697 (1926); vgl. S. 711, Tier IV b. — ²¹ Gray, J. C.: Am. Jour. Anat. 46, 217 (1930).
