(Aus dem biologischen Laboratorium der Universität Bonn.)

Über Froschhodentransplantation.

Von

R. Meyns.

(Hierzu Tafel XIV.)

Transplantationen, Übertragungen von Geweben, Organen oder Organteilen im Bereiche eines und desselben Individuums oder von einem Tierkörper auf einen anderen sind wegen ihrer praktischen Bedeutung für die Chirurgie schon seit langer Zeit ausgeführt worden. Es sind Übertragungen mit der Haut, der Cornea, mit Schleimhäuten, Knorpel, Knochen, Muskeln und Nerven, mit Blutgefässen, Schilddrüse, Nebenniere und Niere, mit den Keimdrüsen und anderen Organen geübt worden. Der Erfolg war ein wechselnder, negativ oder positiv, abhängig von der natürlichen Beschaffenheit und der Grösse des transplantierten Gewebstückes; abhängig von dem Charakter der neuen Unterlage, sei es, dass diese mit der ursprünglichen im Bau übereinstimmte oder sich in demselben von ihr unterschied, sei es, dass sie dem Transplantate gleiche Beziehungen zur Nachbarschaft, gleiche Existenzbedingungen, wie es sie früher hatte, vor allem die Möglichkeit einer Funktion bot, oder dass sie das übertragene Gewebe in eine fremdartige Umgebung, die eine Funktion ausschloss, einbezog; abhängig ferner davon, ob die Transplantation im Leibe eines und desselben Organismus, oder ob sie von einem Individuum auf ein anderes derselben oder einer fremden Spezies erfolgt war; mit anderen Worten: ob eine autoplastische, homoplastische oder heteroplastische Transplantation vorgenommen war¹⁾; abhängig endlich von der Organisationshöhe des Versuchsobjektes. So sind denn bei den Transplantationsversuchen viele Misserfolge, aber auch manche recht günstigen Resultate erzielt worden. In

1) Korschelt, Regeneration und Transplantation.

Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. 132.

letzterer Hinsicht sind Stückchen von der Haut und Cornea, von Blutgefässen und von der Schilddrüse mit Erfolg übertragen worden, indem sie in ihrer neuen Umgebung nicht nur einheilten und weiterlebten, sondern auch ihre frühere Funktion weiter erfüllten.

Sehr erfolgreiche Transplantationsversuche sind, wenigstens bei den Säugetieren, auch mit den Ovarien angestellt worden. Autoplastische Übertragungen der Eierstöcke von ihrem natürlichen Sitze an eine andere Stelle des Bauchfelles sind an Meerschweinchen von Ribbert¹⁾, an Kaninchen von Knauer²⁾ und Gregorieff³⁾ mit dem Ergebnisse vorgenommen, dass die Ovarien anheilten und Eierentwicklung aufwiesen. Auch Gravidität ist bei den Kaninchen eingetreten. Ebenso ist selbst beim Menschen nach Eierstocksüberpflanzung Schwangerschaft beobachtet worden.

Weniger günstig sind bisher die Übertragungen der männlichen Keimdrüsen ausgefallen. Nach Ribbert handelt es sich beim Hoden um eine Drüse, die nur so lange zu existieren vermag, als ihr die Möglichkeit der Funktionserfüllung, die Abfuhr ihrer Produkte nach aussen gewährleistet wird. Danach darf also von einer völlig gelungenen Transplantation nur dann die Rede sein, wenn dem eingepflanzten, am Leben erhaltenen Hoden auch an seinem neuen Sitze ein Weg zur Verfügung gestellt ist, auf dem er sein Sekret entfernen kann. Es ist klar, dass eine Hodentransplantation, wenn dieser Erfolg gefordert wird, dem Praktiker die grössten Schwierigkeiten bereiten muss. — Wäre es hingegen möglich, einen Hoden nach seiner Überpflanzung auch ohne abführende Wege am Leben zu erhalten, so wäre schon das ein zufriedenstellendes Resultat. Ist doch der Hoden, ebenso wie der Eierstock, von grosser Bedeutung für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Ausfallserscheinungen, wie sie nach vollständiger Entfernung der männlichen Keimdrüsen auftreten, würden sich bei Kastraten nicht bemerkbar machen, wenn sie transplantierte lebende Hodensubstanz auch ohne Ausführungsgang besässen. Hodenübertragungen besitzen also grosses praktisches Interesse. Sie sind daher auch schon von manchen Experimentatoren geübt worden. Vorliegende Untersuchung möge gleichfalls ein Beitrag zur Hodentransplantation sein.

1) Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 7 S. 688. 1898.

2) Zentralbl. f. Gynäkologie 1896 S. 524.

3) Zentralbl. f. Gynäkologie 1897.

Die bisher an Säugetieren angestellten Transplantationen männlicher Keimdrüsen verliefen alle mit negativen Ergebnissen, indem die übertragenen Hoden in kurzer Zeit dem Untergange anheimfielen. Dagegen werden günstigere Resultate von Versuchen an Hähnen berichtet. Berthold¹⁾ beobachtete, dass Hühnerhoden, welcher an einem und demselben Tiere innerhalb der Leibeshöhle verpflanzt war, an seinem neuen Sitze nicht nur am Leben blieb, sondern dasselbst auch seine Funktion weiter erfüllte, befruchtungsfähig blieb. — Lode²⁾ transplantierte die Keimdrüse des Hahnes auf eine fremdartige Unterlage, nämlich in das subkutane Gewebe des Versuchstieres und bemerkte auch hier eine gewisse Weiterentwicklung der Samenzellen.

Von den Wirbeltieren sind ausserdem noch die Amphibien zu den Hodentransplantationsversuchen benutzt worden. Die Keimdrüsen wurden auch bei diesen Tieren aus ihrem natürlichen Verbande zum Teil auf eine gleichartige, zum Teil auf eine fremdartige Unterlage überpflanzt. Herlitzka³⁾ experimentierte an Tritonen, indem er den Tentikel eines Tieres in die Bauchhöhle eines anderen derselben Art übertrug. Seine Versuche fielen negativ aus. Zwar gelangte der transplantierte Hoden am Peritoneum zur Anheilung. Das eigentliche Parenchymgewebe selbst aber fiel der Degeneration anheim, indem sämtliche Samenzellen zugrunde gingen und durch wucherndes Bindegewebe ersetzt wurden. Da das Transplantat bei der Untersuchung eine reichliche Gefässversorgung aufwies, so hielt Herlitzka die Annahme, dass der übertragene Hoden infolge von Nahrungsmangel abgestorben sei, für unberechtigt; er glaubte vielmehr, diesen Untergang auf das Fehlen von „trophischen Reizen“ in der neuen Umgebung des Transplantates zurückführen zu dürfen. Den Irrtum dieser Auffassung zeigten die von M. Nussbaum⁴⁾ am braunen Landfrosch (*Rana fusca*) angestellten Experimente. Auch Nussbaum fand, dass ein ganzer in der Bauchhöhle eines Frosches versenkter Hoden durch den Reiz, welchen er auf seine Unterlage ausübt, mit dieser zwar eine organische Verbindung eingeht, dass

1) Vgl. M. Nussbaum, Innere Sekretion und Nerveneinfluss. Merkel-Bonnet's Ergebnisse Bd. 15. 1905.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1895 S. 345.

3) Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 9. 1900.

4) Pflüger's Arch. Bd. 126 S. 542.

aber die spezifischen Hodenelemente nicht am Leben bleiben. Dagegen zeigte sich, dass ziemlich kleine Hodenstückchen, die in das Abdomen von *Rana fusca* gebracht waren, daselbst nicht nur zur Anheilung gelangten, sondern auch als solche weiter existierten und an Masse zunahmen. Allerdings degenerierten auch hier diejenigen Samenelemente, welche, mehr im Zentrum der Hodenkanälchen gelegen, in der Spermatogenese bereits weiter vorgeschritten waren. Die an der Peripherie der Schläuche gelegenen Spermatogonien hingegen blieben wohl erhalten. Durch Teilung vermehrten sie sich und brachten so eine neue Spermatogenese zustande.

Das Resultat der Transplantationen hängt also, wie Nussbaum ausführte, von der jeweiligen Grösse der überpflanzten Objekte ab. Ein ganzer Hoden oder ein grösseres Teilstück von ihm bleibt noch für eine verhältnismässig lange Zeit ohne Gefässe. Während der Pause können daher die Samenzellen weder mit Nahrungsmaterial versorgt noch von ihren Verbrennungsprodukten befreit werden. Die Folge ist der Tod der Zellen; nach seinem Eintritt wird erst das Transplantat von Gefässen aus der Umgebung durchwachsen.

Kleine Hodenstückchen hingegen können naturgemäss viel schneller vaskularisiert werden. Mögen auch bei ihnen die in ihrer Entwicklung weiter gediehenen Samenzellen, die Spermatozoen, Spermatiden, Spermatocyten und auch noch die zentral gelegenen Spermatogonien der Degeneration zum Opfer fallen, die wichtigsten Elemente, welche die Spermatogenese zuwege bringen, die Spermatogonien an der Peripherie des Transplantats vermögen die kurze Zeit, während der sie ohne Gefässverbindung sind, zu überstehen und büssen ihre Lebensenergie, ihre Fähigkeit, sich zu teilen und zu vermehren, nicht ein, bevor ihnen wieder auf dem Wege neu-geschaffener Gefässe Nahrungsstoffe zugeführt werden. — Soll eine Hodentransplantation Erfolg haben, so kommt es vor allem darauf an, dass die Spermatogonien erhalten bleiben und ihre Kraft zur Spermatogenese nicht verlieren. Nur sie allein sind erforderlich, wie sich auch aus den unten zu beschreibenden Versuchen ergibt, während das übrige Hodengewebe als überflüssiger Bestandteil des Transplantates der Nekrose verfallen darf. Die Konservierung der Spermatogonien aber ist bei kleinen Hodenstückchen infolge der raschen Vaskularisation leicht möglich, nicht hingegen bei grossen Keimdrüsenteilen oder ganzen Hoden, wie den von Herlitzka

übertragenen, weshalb letztere nach ihrer Verpflanzung untergehen müssen.

Ausser den eben erwähnten Versuchen, bei denen es sich um Transplantation von Amphibienhoden auf eine gleichartige Grundlage, nämlich das Peritoneum, handelte, sind noch am braunen Landfrosche (*Rana fusca*) Hodenübertragungen auf eine fremdartige Unterlage ausgeführt worden. M. Nussbaum¹⁾ und Foà²⁾ setzten Keimdrüsenstücke resp. ganze Keimdrüsen, die aus ihrem Zusammenhange mit dem Peritoneum gelöst waren, in den Saccus dorso-lymphaticus des Frosches ein, in jenen Lymphsack, welcher ventral von der die Rückenmuskulatur bedeckenden Fascie, dorsal von der Rückenhaut des Tieres begrenzt wird. Die Versuche Nussbaum's beziehen sich allerdings nicht eigentlich auf Transplantationen. Es kam ihm nicht sowohl darauf an, die Möglichkeit oder Unmöglichkeit einer Hodenübertragung auf eine fremdartige Grundlage zu entscheiden, als vielmehr darauf, nachzuweisen, dass der von der Keimdrüse auf die sekundären Geschlechtsmerkmale ausgeübte Einfluss auf chemischer Basis beruhe, in der Weise, dass vom Hoden produzierte Stoffe die Vergrösserung der Daumenschwielen und Samenblasen anregen, — nicht aber auf nervöser Grundlage, so, dass Nerven, in der Keimdrüse gereizt, das Wachstum der sekundären Geschlechtsmerkmale beeinflussen. Den Nachweis hierfür konnte er bringen, indem er feststellte, dass Frösche, welche infolge von Kastration auf ein Minimum reduzierte Daumenschwielen besitzen, wiederum eine deutliche Zunahme derselben zeigen, sobald ihr Organismus Hodenstückchen enthält, denen jede organische Verbindung und infolgedessen auch jeder nervöse Zusammenhang mit dem übrigen Körper des Tieres fehlt. Um bei seinen Experimenten zum Ziele zu gelangen, musste Nussbaum also absichtlich ein Verwachsen von Keimdrüse und Tierkörper verhindern. Das gelang durch Implantation kleiner Hodenteilchen in den Dorsallymphsack von Kastraten. Hierbei findet keine Anheilung der übertragenen Hodenstückchen statt. Dieselben umgeben sich mit einer bindegewebigen Hülle und lassen sich noch längere Zeit im Saccus dorso-lymphaticus nachweisen, wenn sie auch allmählich der Resorption verfallen.

1) l. c.

2) Arch. ital. de Biol. t. 35 p. 335. 1901.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen stehen die von Foà ebenfalls an *Rana fusca* angestellten reine Transplantationsversuche. Foà verpflanzte Hoden sowohl in die Bauchhöhle wie auch in den Dorsal-lymphsack des Tieres. Während die Transplantate in ersterer anwuchsen, trat solcher Vorgang in letzterem nur in äusserst seltenen Fällen ein. Vielmehr blieben hier die ganzen Hoden oder ihre Teilstücke frei beweglich liegen. Abgesehen aber von diesem verschiedenen Verhalten der einmal in das Abdomen, das andere Mal in den Saccus dorso-lymphaticus übertragenen Objekte zeigten diese bei der Untersuchung das gleiche mikroskopische Bild. In beiden Fällen erwies sich der Erfolg der Transplantation als negativ: Während im Zentrum des Hodens in kurzer Zeit der Detritus zugrunde gegangener Samenzellen liegt, bleiben an der Peripherie Spermato-cyten und Spermatogonien durch die umspülende Lymphe notdürftig ernährt, noch etwas länger erhalten, ohne indessen die Kraft der Vermehrung zu bewahren. Irgendwelche Mitosen sind in keinem Präparate beobachtet worden. Nach einiger Zeit werden dann aber auch diese Zellen von degenerativen Prozessen befallen, so dass nun das ganze übertragene Hodengewebe abgestorben ist.

Nachdem es so M. Nussbaum gelungen war, eine Anheilung und Regeneration von kleinen Stücken der männlichen Keimdrüse in der Abdominalhöhle von *Rana fusca* zu erzielen, die Versuche Foà's dagegen, die eine Hodentransplantation in den Saccus dorso-lymphaticus vorsahen, fehlgeschlagen waren, fragte es sich, ob nicht das Prinzip dieser letzteren Experimente, nämlich die Hodenübertragung auf eine fremdartige Unterlage, dennoch mit Erfolg durchführbar sei, wenn man Bedingungen schüfe, die eine möglichst rasch erfolgende organische Vereinigung zwischen Transplantat und Tierkörper erleichterten. M. Nussbaum liess, wie noch erwähnt sei, bevor er die Hodenstückchen in die Bauchhöhle des Frosches austreute, die Eingeweide des Tieres so lange aus dem Abdomen heraushängen, bis tiefe Röte derselben eintrat. Auf einer in dieser Weise gereizten Unterlage konnten die kleinen Drüsenteilchen schnell zur Anheilung gebracht werden, während sie, völlig aseptisch ohne vorhergehende Reizung der Gedärme transplantiert, gänzlich resorbiert wurden. Wenn man nun auch bei den Transplantationsversuchen auf eine fremdartige Unterlage, wie sie in sehr günstiger Form der Boden des Dorsallymphsackes bietet, diese in ähnlicher Weise, wie oben angegeben wurde, reizte; wenn man sodann, um eine schnelle

Vaskularisierung zu ermöglichen, ein recht kleines Hodenstückchen auf die durch den Reiz hyperämisch gewordene Stelle übertrug und es zwang, ebendasselbst in seiner Lage zu verharren, nicht aber freibeweglich in dem grossen Lymphraume umherzuwandern, so musste Aussicht auf eine erfolgreiche Einheilung von lebenskräftigem Hodengewebe in den Organismus des Frosches bestehen. Die auf solche Art angestellten Versuche verliefen in der Tat in der gewünschten Weise:

Grösstenteils wurden für die Transplantationen die Keimdrüsen von *Rana fusca*, weniger diejenigen von *Rana esculenta*, dem grünen Wasserfrosch benutzt. Sie wurden auf Kastraten, zum Teil auch auf normale Frösche übertragen: man konnte daran denken, dass Tiere, denen ihre Keimdrüsen exstirpiert waren, sich hinsichtlich der Anheilung des Transplantates anders verhielten, vielleicht grössere Aussicht auf Erfolg böten als solche, die im Besitze ihrer Hoden geblieben waren. Sodann fand die Transplantation meistens auf den braunen Landfrosch, seltener, bei Beginn der Experimente, auch auf den Wasserfrosch statt. Dieser zeigte nämlich nach der Operation ein äusserst aufgeregtes Wesen, sprang unruhig gegen die Wände des Glashafens, in welchen er gesetzt worden war, so dass seine Wunden sowohl mechanischen Reizen wie auch der Entzündungsgefahr in hohem Maasse ausgesetzt waren, daher sehr schwer heilten und den Erfolg des Versuches mindestens höchst zweifelhaft erscheinen liessen; während *Rana fusca* im allgemeinen nach der Operation sehr ruhig in ihrem Glasgefässe dasass und so einen günstigen Heilungsverlauf der gesetzten Wunden nicht störte. Dass die beiden Arten mit der gleichen Asepsis und auch sonst mit derselben Sorgfalt behandelt worden waren, braucht kaum besonders betont zu werden.

Im übrigen war die Technik der Versuche folgende. Sämtliche Operationen wurden unter der Beihilfe eines Assistenten ausgeführt, welcher den Frosch wegen seiner Schlüpfrigkeit an seinen vorderen und hinteren Extremitäten mit einem Tuche festhielt und ihn dem Operateur je nach Bedarf von allen Seiten zukehren konnte, so dass derselbe in bequemer Weise zu experimentieren vermochte.

Die Kastrationen erfolgten nach den Angaben von M. Nussbaum. Da bei der Eröffnung der Bauchhöhle die aufgeblähten Lungen leicht hervorstürzen und für die Exstirpation der Hoden sehr hinderlich sind, wurde der Mund des zu operierenden Tieres durch

einen eingeschobenen Watte- oder Fliespapierpropf offen gehalten. Wie nämlich Townson und unabhängig von ihm 100 Jahre später A. Nussbaum fanden¹⁾, wird die Atmung des Frosches bei geöffnetem Munde unterbrochen, so dass die Lungen kollabieren. Diese Methode erleichtert daher den Eingriff in die Abdominalhöhle wesentlich. Zur Entfernung der Hoden wurde dann in der Lendengegend parallel dem vorderen Abschnitte des Beckenrandes ein etwa 1 cm langer Hautschnitt, darauf ein etwas kürzerer Schnitt, der gerade den Durchtritt des Hodens gestattete, durch die Muskulatur und das Bauchfell geführt. Nachdem darauf die Keimdrüse mittels eines Hakens hervorgeholt war, wurde sie von ihrem Aufhängeband, dem Mesorchium, mittels Scherenschnittes abgetrennt und, sollte sie noch zur Transplantation verwendet werden, in einem sterilen, völlig trockenen Glasgefässchen aufbewahrt. Die durch die Schnitte herbeigeführten Muskel- und Bauchfellwunden wurden durch gemeinsame Seidennähte, meistens durch eine einzige, die Hautwunden für sich allein, gewöhnlich durch zwei Nähte geschlossen. Diese Operation fand bei vollständiger Kastration sowohl auf der rechten wie auf der linken Seite statt, so dass jeder Hoden einzeln exstirpiert wurde.

Zu den Transplantationen wurden entweder die kurz vorher durch Kastration gewonnenen, in sterilen Glasgefässchen aufbewahrten Hoden benutzt, wie es bei autoplastischen Transplantationen anders nicht möglich war; oder es wurden die Hoden eines frisch getöteten Frosches direkt aus der Leibeshöhle auf das Versuchstier übertragen, eine Methode, welche bei homoplastischen und heteroplastischen Transplantationen Anwendung finden kann und eine grössere Sicherheit für die Übertragung völlig lebensfrischer Stückchen bietet. Die Verpflanzung des Hodengewebes wurde nun derart vorgenommen, dass zunächst der Saccus dorso-lymphaticus durch einen $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ cm langen Schnitt eröffnet wurde. Sodann wurde nach dem oben angegebenen Prinzip die Unterlage für das zu übertragende Objekt, die Fascie der Rückenmuskulatur, durch leichtes Anfrischen mit einem Messer gereizt. Auf der in dieser Weise hyperämisch gewordenen Stelle wurde nun mit einer ganz feinen Nadel ein Stückchen des zu transplantierenden Hodens festgenäht. Das letztere sollte, wie gesagt, von möglichst kleinem Umfange sein: es hatte etwa das Volumen von 1 bis $1\frac{1}{2}$ mm. So kleine Stückchen,

1) Pflüger's Arch. Bd. 126 S. 524.

welche aus der Mitte des Hodens genommen waren, flossen infolge der Weichheit des Hodenparenchyms beim Annähen leicht von der Nadel ab. Deshalb wurden zur Transplantation die an der Peripherie der Keimdrüse gelegenen Teilchen benutzt, die im Zusammenhang mit der Tunica albuginea stehen und infolgedessen etwas festere Konsistenz zeigen. Sie wurden in der Weise befestigt, dass die Schnittfläche des Transplantates, welche im Verbande des ganzen Hodens also dem Zentrum zugekehrt gelegen hatte, die wund gemachte Fascie berührte, während der Abschnitt der unversehrten Tunica albuginea frei in den Lymphraum hineinragte. Auf diese Weise konnte zwischen den beiden einander anliegenden Wundflächen rasch eine Gefässverbindung hergestellt werden. Die Hautwunde wurde durch eine Naht geschlossen.

Nach vollzogener Operation wurden die Tiere in einem sterilen Glasbehälter bis zur Heilung ihrer Wunden gehalten. Diese hatte sich meist im Verlaufe von 3—4 Tagen vollzogen. Auch nach Entfernung der Hautnadeln blieben nun die Frösche noch 1—2 Tage in ihrem sterilen Gefässe, wurden dann ins Aquarium gesetzt und bis zum Tage ihrer Obduktion jeden zweiten Tag mit einem Streifen frischen Fleisches gefüttert. Die aus ihrer neuen Umgebung gelösten Transplantate wurden grösstenteils in Flemming'scher Lösung, vereinzelt in Sublimat, die ebenfalls zur Untersuchung gelangenden Daumenschwielen gewöhnlich in Sublimat gehärtet. Dementsprechend geschah die Färbung mit Safranin oder Hämalun und Eosin.

Wirft man kurz einen Blick auf das Ergebnis der vorgenommenen Versuche, so zeigt sich, dass sämtliche an kastrierten Fusca-Männchen angestellten autoplastischen Hodentransplantationen positiven Ausgang hatten. Ein günstiges Resultat lieferte ferner die Übertragung eines Hodenstückchens des grünen Wasserfrosches auf ein vollständig kastriertes Landfroschmännchen, während diejenige auf einen einseitig kastrierten Landfrosch mindestens keinen einwandfreien Erfolg aufwies. Bei dem Gelingen dieser heteroplastischen Keimdrüsenüberpflanzung erscheint es merkwürdig, dass die an fünf männlichen Landfrosch-Kastraten mit gleicher Sorgfalt ausgeführten homoplastischen Transplantationen, Übertragungen also von Hoden einer *Rana fusca* auf ein anderes Tier derselben Art, ausnahmslos Misserfolge zeigten. Ob diese auf unwissentlich begangene technische Fehler zurückzuführen sind oder vielleicht im Charakter dieser Transplantation begründet sind, vermag ich nicht zu entscheiden; da indessen

Versuchstier	Art des Versuches	Zeitdauer des Versuches	Erfolg des Versuches	
			Struktur des Hodengewebes	Struktur der Daumenschwielen
Rana fusca ♂ Nr. 25	Doppelseitige Kastration. Autoplastische Transplantation	30. Nov. bis 16. Dez. 1908 = 16 Tage	Transplantat: enthält. Hodenkanäle mit sich vermehrenden Spermato gonien	Normal, der Jahreszeit entsprechend
Rana fusca ♂ Nr. 5	Doppelseitige Kastration. Autoplastische Transplantation	7. Okt. bis 10. Nov. 1908 = 34 Tage	Transplantat: enthaltend alle Stadien der Spermatogenese bis zu Cysten mit Spermato cyten II. Ordnung. Sich überstürzende Spermatogenese	Der Entwicklungsstufe des Hodens entsprechend
Rana fusca ♂ Nr. 11	Doppelseitige Kastration. Autoplastische Transplantation	23. Okt. 1908 bis 16. Jan. 1909 = 85 Tage	Transplantat: enthaltend alle Stadien der Spermatogenese. Sich überstürzende Spermatogenese	Der Entwicklungsstufe des Hodens entsprechend
Rana fusca ♂ Nr. 42	Doppelseitige Kastration. Autoplastische Transplantation	23. März bis 13. Juni 1909 = 82 Tage	Transplantat: enthält. Hodenschläuche mit Spermato gonien und Spermato cyten. Normale Spermatogenese	Der Entwicklungsstufe des Hodens und der Jahreszeit entsprechend
Rana fusca ♂ Nr. 12	Linksseitige Kastration. Exstirpation des rechten Hodens bis auf den Rest von 1—2 mm Grösse	24. Okt. 1908 bis 28. Jan. 1909 = 96 Tage	Regenerat: enthaltend alle Stadien der Spermatogenese. Sich überstürzende Spermatogenese	Der Entwicklungsstufe des Hodens (der Jahreszeit) entsprechend
Rana escul. ♂ Nr. 8	Transplantation von Fuschahoden	12. Okt. bis 21. Nov. 1908 = 40 Tage	Degeneration und bindegewebige Organisation des Transplantates	—
Rana fusca ♂ Nr. 20	Doppelseitige Kastration. Transplantation von Esculentahoden	9. Nov. bis 21. Nov. 1908 = 12 Tage	Transplantat: enthält. Hodenkanäle mit sich vermehrenden Spermato gonien	Der Jahreszeit entsprechend (keine Degenerationserscheinungen)
Rana fusca ♂ Nr. 16	Linksseitige Kastration. Transplantation von Esculentahoden	30. Okt. bis 27. Nov. 1908 = 28 Tage	Transplantat: bindegewebige Organisation bis auf ein Hodenkanälchen: enthaltend sich vermehrende Spermato gonien	—

die oben erwähnte heteroplastische Übertragung geglückt ist, glaube ich, dass bei weiteren Experimenten auch die homoplastische Überpflanzung von Fusca-Hoden auf Fusca-Kastraten positiv ausfallen wird. — Einige Transplantationsversuche, welche normale, vorher nicht kastrierte Frösche betrafen, sind negativ verlaufen. Vielleicht mag dafür der Umstand von Einfluss gewesen sein, dass die Tiere im Besitze ihrer Keimdrüsen geblieben waren, welcher das Anheilen weiterer Hodensubstanz als eines überflüssigen Fremdkörpers nicht zuliess. Doch sind natürlich auch hier noch weitere Untersuchungen notwendig, um die Frage zu entscheiden, ob eine Hodenübertragung auf unkastrierte Frösche möglich oder unmöglich sei. — Jedenfalls ergibt sich aus den Versuchen, dass Frösche, welchen die Keimdrüsen exstirpiert sind, mehr zur Regeneration transplantierten Hodengewebes neigen als normale Frösche; dass ferner, wie bei allen Gewebsverpflanzungen, auch in unserem Falle die autoplastischen Transplantationen gegenüber den homo- und heteroplastischen die grössere Aussicht auf Gelingen haben. — Die bemerkenswertesten Resultate zeigt die auf S. 442 stehende Tabelle.

I.

Betrachten wir nun die Versuche im einzelnen, zunächst die im Anfang der Tabelle erwähnten

Autoplastischen Hodentransplantationen.

1. Ein *Rana fusca*-Männchen (in der Tabelle mit der Versuchsziffer Nr. 25 bezeichnet) wurde am 30. November 1908 doppelseitig kastriert. Gleichzeitig wurde ihm in der oben beschriebenen Weise ein kleines Stückchen des eigenen Hodens in den Saccus dorso-lymphaticus eingesetzt. Am 16. Dezember 1908 erfolgte zwecks Untersuchung die Obduktion des Tieres.

Bei Eröffnung des Dorsallymphsackes erkennt man das übertragene Hodenstückchen als ein kleines, von Bindegewebe umschlossenes Knötchen wieder. Es ist mit seiner Grundfläche, jener Fläche, die einst bei der Befestigung des überpflanzten Objektes in unmittelbare Berührung mit der angefrischten Rückenfaszie kam, völlig auf der neuen Unterlage angewachsen. Die übrige, ehemals frei in den Lymphraum hineinragende Oberfläche des Keimdrüsenstückchens ist jetzt ebenfalls mit der Nachbarschaft in Verbindung getreten. Indessen ist sie nicht etwa in ihrer ganzen Ausdehnung

mit dem umliegenden Gewebe so innig und fest verwachsen wie die Grundfläche, sondern die Fixierung hat eine ziemlich lockere Form angenommen. Zwischen der Oberfläche und ihrer Umgebung, insbesondere der Rückenhaut, spannen sich einzelne voneinander getrennte bindegewebige Stränge aus. Es hat sich hier ein regelmässiges, wohlgeordnetes Maschenwerk von Bindegewebsträden gebildet, an denen das Transplantat gewissermassen aufgehängt erscheint. Dieselbe Art der Befestigung findet sich auch bei allen übrigen Transplantaten wieder, in besonders schöner und ausgesprochener Form bei den in der Tabelle mit Nr. 11 und Nr. 5 bezeichneten. Das Transplantat des Versuchstieres Nr. 25 weist nun bei makroskopischer Betrachtung im Volumen keine wesentliche Vergrösserung seit seiner Übertragung auf. Es ist von länglich-ovaler Gestalt und hat eine helle, grauweisse Farbe.

Bei mikroskopischer Untersuchung 5–10 μ dicker Schnitte erkennt man folgendes Bild: Rings umgeben ist das Präparat von einer gefässhaltigen Bindegewebshülle, von der aus ganz feine, Blutkapillaren führende bindegewebige Ausläufer zwischen die Hodenschläuche vorgedrungen sind. Derjenige Teil der Hodenkapsel, welcher mit der Rückenfaszie fest verwachsen ist, enthält hier und da kleine in Degeneration begriffene Muskelfaserstückchen, welche beim Anfrischen der Unterlage mit losgerissen und von dem wuchernden Bindegewebe umwachsen wurden.

Was nun die Hodenkanälchen betrifft, so muss voraus bemerkt werden, dass dieselben Ende November, zur Zeit der Überpflanzung, ausser einigen vereinzelt an der Peripherie gelegenen Spermatogonien fast nur reife Spermatozoen enthalten. Im Verlaufe des Versuches hat sich das Bild jedoch wesentlich verändert: Die Wandung der Hodenschläuche wird nunmehr von einer ununterbrochenen Spermatogonienkette ausgekleidet. Die Spermatogonien liegen vielfach direkt nebeneinander, ohne durch Follikelzellen getrennt zu sein, während in normalen November-Dezember-Hoden und überhaupt in Keimdrüsen, in denen die Ursamenzellen in Ruhe liegen, letztere jedesmal von Follikelzellen umgeben sind. Dieser Befund zeugt also davon, dass bereits eine Spermatogonienvermehrung stattgefunden hat. Zwischen die infolge der Teilung sich unmittelbar berührenden Spermatogonien schieben sich dann bei weiterer Regeneration des Hodengewebes die Follikelzellen wieder ein.

Es lassen sich nun zwar auf den Schnittpräparaten des Trans-

plantates wirkliche Teilungsfiguren selbst nicht finden. Aber es liegen doch bereits untrügliche Anzeichen für eine von neuem einsetzende Zellvermehrung vor: Die Kerne der Spermatogonien haben Maulbeerform angenommen und lassen eine deutliche Spirembildung erkennen.

Wenn also das transplantierte Hodengewebe im Augenblick der Entfernung aus dem Lymphsack keine wirklichen Mitosen, sondern nur Zellformen, die solche einleiten, enthält, andererseits aber die Zeugen für eine schon früher erfolgte Spermatogonienvermehrung vorhanden sind, so könnte diese Tatsache vielleicht für eine schubweise auftretende Vermehrung der Samenzellen sprechen, derart, dass letztere alle zusammen sich eine gewisse Zeit lang im Ruhezustande befinden, um dann auch wieder gemeinsam ihre Vermehrungstätigkeit aufzunehmen.

Haben wir somit gesehen, dass auch noch nach der Einheilung des transplantierten Hodenstückchens die Spermatogonien lebenskräftig an der Peripherie der Samenkanälchen gelegen sind und sich weiter vermehren, so fragt sich nun, wie sich im Verlaufe des Transplantationsversuches das Schicksal der Spermatozoen gestattet hat, die ja, wie oben erwähnt, neben den Spermatogonien in dem seinerzeit zu übertragenden Hodenstücke enthalten waren: Anfangs mögen wohl einzelne Samenfäden, besonders die an der freien Oberfläche des Transplantates gelegenen, von der sie umspülenden Lymphe noch einigermaßen mit Nahrung versorgt sein, um kürzere Zeit ihr Leben zu fristen. Indessen hat diese Art der Ernährung nicht ausgereicht, sie so lange lebensfähig zu erhalten, bis eine neue Gefäßversorgung eingetreten war. Sie sind vorher der Degeneration verfallen, die einen früher, die anderen später. So findet man denn bei der mikroskopischen Betrachtung auf den Querschnitten der Samenkanälchen zentralwärts von den lebenden Spermatogonien die Spermatozoen in allen Stadien des Zerfalles vor. Das Präparat bietet daher günstige Gelegenheit, den Verlauf der Samenfadendegeneration zu studieren:

Wenn wir zunächst unseren Blick auf Bilder lenken, die uns der Querschnitt jener Hodenkanälchen entwirft, in denen die Degenerationsprozesse soeben ihren Anfang genommen haben, so bemerken wir, dass die Spermatozoen zum Teil in noch wohl geordneten Bündeln, von ihrer Cyste umschlossen, daliegen, zum Teil hingegen ihren früheren, durch die Cystenzellen gewährten festen Zusammenhang eingebüsst haben. Diese letzterwähnten Samenfäden bilden

nur ganz lockere, lose zusammengefügte Bündelchen, deren einzelne Bestandteile nicht so dicht gedrängt und so gleichmässig parallel nebeneinander gelagert sind, wie es in der Norm der Fall ist, sondern durch kleinere oder etwas grössere Lücken voneinander getrennt werden und nach verschiedenen Richtungen hin gegeneinander verschoben sind, so dass sie sich auch wohl gegenseitig kreuzen und in ihrer ganzen Lagebeziehung zueinander einem lockeren Flechtwerk ähnlich sind¹⁾. Spermatozoen, die solchen mehr oder weniger in Auflösung begriffenen Samenfadenbündeln angehören, zeigen noch nichts oder doch nur sehr wenig von degenerativen Veränderungen ihrer Kernbestandteile, der Köpfe; die meisten von diesen haben ihre gerade, langgestreckte Gestalt bewahrt, und nur einige mögen etwas von ihrer schlanken Form verloren haben. Dagegen weisen die Schwänze, die protoplasmatischen Abschnitte dieser Spermatozoen, bereits Degenerationerscheinungen auf. Es macht sich eine Spaltung derselben in der Längsrichtung bemerkbar. Deutlich kann man an isoliert gelegenen Samenfäden den ungeteilten Schwanz vom Kopf aus eine Strecke weit verfolgen bis zu einem Punkt, von dem aus er in zwei feinen Fäden bis ans Ende verläuft.

Bilder weiter vorgeschrittener Spermatozoendegeneration bieten uns die Querschnitte anderer Hodenkanälchen: Hier sind nicht nur die Schwänze, sondern auch die Köpfe der Samenfäden von verschiedenen Stadien regressiver Prozesse ergriffen, so dass ein wirres, buntes Chaos von Degenerationsprodukten die Lumina der Tubuli erfüllt. — Die Köpfe der Spermatozoen, die, wie wir gesehen, in anderen Hodenschläuchen noch zu lockeren Bündeln vereinigt sind, liegen hier, ihrer Schwänze beraubt, überall im Lumen regellos zerstreut umher. Einige von ihnen sind der Querrichtung nach in zwei Bruchstücke von gleicher oder ungleicher Grösse zerfallen. Die Formen, die sie alle je nach dem Grade ihrer Schädigung angenommen haben, sind die mannigfaltigsten: Die einen, welche verhältnismässig noch gut erhalten sind, beschreiben bogenförmige oder geschlängelte Linien, sind S-förmig gewunden oder an ihren Enden hakenförmig gekrümmt. Andere bilden Schleifen und Kreise, sind mehr oder weniger zusammengerollt oder auch in der Längsrichtung zusammengeschrumpft, so dass sie dann mit knolligen Verdickungen versehen sind. — Ausser diesen verschiedenartigen Figuren²⁾ be-

1) Vgl. Fig. 9.

2) Vgl. Fig. 10.

obachtet man eine grosse Anzahl runder, kugeligter Chromatinmassen von homogener Struktur, welche äusserlich die Form von Zellkernen besitzen. Sie verdanken ihre Entstehung dem Zusammenrollen oder Zusammenschrumpfen der Spermatozoenköpfe, die somit — äusserlich wenigstens — ihre einstige Gestalt, die der Spermatidenkerne, aus denen sie ja hervorgegangen sind, wiedererlangt haben. Ihre Grösse ist eine wechselnde. Die grösseren Chromatinkugeln stellen das Degenerationsprodukt ganzer Samenfadencöpfe dar und haben dementsprechend etwa das Volumen der Spermatidenkerne. Die kleineren mögen zu einem geringen Teil direkt aus Bruchstücken von Spermatozoenköpfen, in den meisten Fällen indessen wohl durch den weiteren Zerfall der grösseren Chromatinkugeln entstanden sein. Wie letzterer Vorgang sich bei den geschrumpften *Fusca*-Spermatozoenköpfen abgespielt, so erfolgt derselbe, wie wir später sehen werden, in der gleichen Weise auch bei den durch Degeneration von *Esculenta*-Spermatozoenköpfen erzeugten Chromatinkugeln, durch Zerfall in eine Anzahl kleinerer runder Körnchen¹⁾. Im übrigen finden sich in dem *Fusca*hodentransplantate, welches an dieser Stelle besprochen wird, noch andere Zeugen für den weiteren Zerfall der grösseren Chromatinkugeln. Während von den letzteren nämlich die einen, noch besser erhaltenen, nach Hämalaun-Eosin-Färbung einen ziemlich gleichmässigen dunkelblauen bis schwarzen Farbenton erkennen lassen, beweisen andere ihre vorgeschrittene Schädigung dadurch, dass sie an ihrer Peripherie einen dunkleren, intensiv glänzenden Saum besitzen, welcher seinerseits ein helleres Zentrum umschliesst. Merkwürdigerweise bemerkt man nun neben den in kleinere Bröckchen zerfallenden Chromatinkugeln auch bisweilen solche, die sich gerade in entgegengesetzter Weise zu grösseren Chromatinklumpen zusammenballen.

In einigen Samenkanälchen herrschen nun jene verschiedenartigen, oben beschriebenen Figuren vor²⁾, welche die beginnende Degeneration der Spermatozoenköpfe zustande bringt. In anderen aber finden sich fast ausschliesslich die kernförmigen Chromatinkugeln, das Produkt bereits weiter vorgeschrittenen Zerfalls. Die Verteilung letzterer innerhalb des Lumens der Hodenschläuche verhält sich ungleichmässig. Einige unter den Chromatinkugeln liegen

1) Vgl. Fig. 11 c.

2) Vgl. Fig. 10.

einzelnen, für sich allein, immer einen grösseren oder kleineren Abstand von den benachbarten innehaltend. Infolge ihrer isolierten Lage ist eine jede von ihnen als solche gut zu erkennen, indem sich ihr dunkler Umriss scharf von der helleren Umgebung abhebt. Andere hingegen liegen in ziemlich grosser Anzahl zu umfangreichen Ballen eng zusammengedrängt. Da sie einander unmittelbar berühren oder decken, so vermag man ihre einzelnen Konturen nicht klar und deutlich voneinander abzugrenzen. Erstere Chromatinkugeln sind das Rückbildungsprodukt jener Samenfadencöpfe, die sich nach Auflösung der Spermatozoenbündel im Innern der Hodenkanälchen zerstreut haben. Letztere sind aus den Köpfen solcher Spermatozoen hervorgegangen, welche im Verlaufe der Degeneration innerhalb ihrer Cyste in engster Zusammenlagerung geblieben sind. Sie sind also von Cystenhäutchen umgeben und erscheinen, wie einst als lebende Spermatozoenköpfe, auch jetzt noch um Cystenkerne gruppiert, welche selbst noch gut erhalten sind.

Die Lücken zwischen den zugrunde gehenden Köpfen werden von einer fein- bis grobkörnigen, von feinen Fäserchen durchsetzten Masse ausgefüllt, welche im ganzen ein trübes hellgraues Aussehen hat und sich als das zerfallene Protoplasma der Spermatozoenschwänze erweist.

Der in der eben beschriebenen Weise die Lumina der Hodenkanälchen erfüllende Detritus wird durch Phagozytose fortgeschafft. Man beobachtet nämlich, dass zwischen ihm phagozytäre Zellen auftreten, welche oft mit reichlichem Zerfallsmaterial beladen sind. In einem Abschnitt des transplantierten Hodengewebes haben sie bereits eine rege Tätigkeit entwickelt: dort nämlich, wo sich schon eine reichliche Gefässneubildung vollzogen hat. In den zu diesem Gebiet gehörigen Tubulis erblickt man zentralwärts von den Spermato gonien nur noch die Reste abgestorbener Spermatozoen, welche ausserhalb oder innerhalb der Spermatozysten gelegen sind. Letztere sind noch gut erhalten, besitzen indessen nicht mehr ihren normalen Grössenumfang: Die Schrumpfung der von ihnen umschlossenen Samenfäden und die darauf erfolgte Resorption der Chromatinkugeln hat offenbar zu einer Entspannung der Cystenwandung geführt. Infolgedessen haben sie sich kontrahiert und stellen nunmehr Hohlkugelchen dar, deren Volumina um so kleiner sind, je geringer die Detritusmasse, welche in ihnen vorhanden ist. Während einige Cysten noch etliche Chromatinbrocken enthalten, sind letztere aus

anderen ebenfalls verschwunden. Überhaupt vermag man auf den Querschnitten einzelner Hodenschläuche irgendwelche Spuren von zerfallenen Spermatozoen nicht mehr zu entdecken. In solchen Kanälchen liegen dann ausser den Spermatogonien nur noch die leeren, fast ganz zusammengeschrumpften Cysten mit ihren Kernen, die also bis zur vollständigen [Resorption der Samenfäden übriggeblieben sind und erst nach derselben als letzte dem Untergange anheimfallen. — Es sei noch kurz erwähnt, dass in ähnlicher Weise, wie die Spermatocysten, auch die ganzen Hodenschläuche, sobald sie von ihren Zerfallsmassen befreit sind, naturgemäss im Querdurchmesser sich zusammenziehen, so dass sie dann ein enges Lumen besitzen und viel weniger voluminös erscheinen als andere Tubuli, die noch grössere Mengen zugrunde gegangener Spermatozoen umfassen; sie sind daher gegenüber normalen Hodenschläuchen derselben Jahreszeit bedeutend verkleinert.

Aus den auf den Querschnitten des Transplantates gewonnenen Bildern ergibt sich somit der Verlauf der Spermatozoendegeneration und Resorption kurz wie folgt:

Der Zerfall der Samenfäden vollzieht sich zum Teil innerhalb, zum Teil ausserhalb der Spermatocysten. In letzterem Falle erfolgt zunächst eine Auflockerung der Spermatozoenbündel, der sich eine weitere Zerstreuung der einzelnen Spermatozoen durch das ganze Lumen des Hodenschlauches anschliesst. Gleichzeitig mit der Auflösung der Samenbündel beginnt auch die Degeneration der Samenfäden selbst. Dieselbe nimmt ihren Anfang mit dem Zerfall der protoplasmatischen Substanz der Spermatozoen: Die Schwänze spalten sich der Längsrichtung nach und lösen sich darauf zu einer trüben fein- bis grobkörnigen Detritusmasse auf. Später als die Degeneration der Schwänze setzt diejenige der chromatinhaltigen Köpfe ein: Letztere, ihrer Schwänze beraubt, erfahren anfänglich hie und da Querteilungen; allgemein aber unterliegen sie folgenden Veränderungen: Sie krümmen oder schlängeln sich, nehmen verschiedene Schleifenformen an, lassen ihre Längsachse zusammenschrumpfen oder rollen sich an einem Ende auf. Als Endresultat aller dieser Prozesse entstehen, ihrer äusseren Form und Grösse nach mit Spermatidenkernen vergleichbar, Chromatinkugeln homogener Struktur; diese zerfallen nun noch weiter in eine beträchtliche Anzahl kleinerer Körnchen oder ballen sich bisweilen gerade in entgegengesetzter Weise zu grösseren Chromatinklumpen zusammen.

Der so entstandene, teils frei im Lumen der Samenkanälchen, teils innerhalb der Cysten gelegene Detritus wird alsdann durch die Tätigkeit von Phagocyten resorbiert. — Im Verlaufe der Resorption fallen die Spermatocysten infolge der abnehmenden Spannung ihrer Wandung zusammen und werden mit ihrer völligen Entleerung schliesslich ganz kleine Bläschen. Im übrigen aber scheinen sie bis zur vollendeten Resorption des aus dem Samen hervorgegangenen Detritus noch intakt zu bleiben. Erst dann gehen zuletzt auch Cystenkerne und Cystenwände zugrunde und werden resorbiert.

Bevor wir nunmehr auf die Frage einzugehen haben, ob die an unserem Versuchstier angestellte Operation, nämlich die Kastration und die autoplastische Transplantation von Hodensubstanz in den Dorsallymphsack, einen Einfluss auf das Verhalten der Daumenschwielen gezeitigt hat, sei noch kurz erwähnt, dass in dem Transplantate Ausführungsgänge nicht nachzuweisen sind, weder gut erhaltene, noch in Degeneration befindliche. Da das zur Überpflanzung benutzte Hodenstückchen dem peripheren Abschnitte der Keimdrüse entnommen ist, so werden Ausführungsgänge überhaupt nicht übertragen worden sein. Das Gesagte bezieht sich auch auf die nächstfolgenden Versuche.

Die Daumenschwielen der Batrachier sind bekanntlich sekundäre Geschlechtsmerkmale der Männchen; ihre Ausbildung ist abhängig von dem jeweiligen Entwicklungszustande der Samenzellen. Während die Daumenschwielen nach der Brunstzeit bedeutend an Grösse abnehmen, zeigen sie bei anfangender Regeneration der Samenelemente ein neues Wachstum, um im Beginn des Winters ihren grössten Umfang zu erreichen und ihn auch bis zur Laichzeit zu behalten. Experimentell sind, wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, die Beziehungen zwischen Hoden und Daumenschwielen bei *Rana fusca* von M. Nussbaum nachgewiesen worden: Nach der Kastration der Frösche werden ihre Daumenschwielen mit Warzen und Drüsen zurückgebildet, nach Implantation oder Injektion von Hodensubstanz hingegen wieder von neuem entwickelt. In welchem Zustande finden wir nun die Daumenschwielen des Versuchsfrosches, in dessen Blutkreislauf nach erfolgter Kastration wiederum funktionsfähiges Hodengewebe eingeschaltet wurde? Sie zeigen bei mikroskopischer Betrachtung ziemlich den normalen Bau der Winter-Daumenschwielen. Ihre Drüsen sehen unverfallen aus und haben die der Jahreszeit entsprechende Grösse. Nur die Epidermishöcker

scheinen etwas kleiner als in der Norm zu sein. Es kann in unserem Falle zweifelhaft sein, worauf der erwähnte Entwicklungszustand der Daumenschwielen zurückzuführen ist: ob darauf, dass die Kastration im Laufe des Versuches ihren Einfluss noch nicht [genügend zur Geltung gebracht hat, oder darauf, dass die beginnende Regeneration des transplantierten Hodengewebes den Folgen einer Hodenexstirpation bereits entgegengewirkt hat.

Aus dem beschriebenen Versuch ergibt sich somit, dass das Hodenstückchen einer *Rana fusca*, welches Ende November aus der Bauchhöhle in den Dorsallymphsack eines und desselben Kastraten transplantiert worden ist, im Verlaufe eines halben Monats nicht nur wieder vaskularisiert wird, sondern auch seine fernere Existenz an dem neuen Standorte (während dieser Zeit) zu sichern vermag. Letzteres ermöglicht sich dadurch, dass die Spermatogonien bis zum Eintritt der neuen Versorgung mit Blutgefässen lebenskräftig bleiben und durch ihre weitere Vermehrung die Regeneration des überpflanzten Hodengewebes beginnen. Die zur Zeit der Transplantation reifen Samenfäden aber fallen inzwischen der Degeneration und dem Schwund durch Resorption anheim. — Der Hoden ist mithin erfolgreich übertragen; bei längerem Verweilen im Saccus dorso-lymphaticus würde seine Regeneration in relativ kurzer Zeit schon bedeutend weiter gediehen sein, wie der nächste Versuch beweist:

2. Am 7. Oktober 1908 wurde an einem *Fusca*-Männchen die Operation wie an dem vorigen Versuchstier ausgeführt: Doppelseitige Kastration und autoplastische Transplantation eines Hodenstückchens in den Saccus dorso-lymphaticus. Das in der beschriebenen Weise befestigte Transplantat verblieb bis zur Dekapitation des Frosches, welche am 10. November 1908 erfolgte, im Rückenlymphsack, also 34 Tage lang.

Die Lage und die Art der Befestigung des überpflanzten Hodenstückchens innerhalb des Lymphraumes hat bereits bei der Besprechung des ersten Versuches Erwähnung gefunden. Seine im Verlauf des Versuches erlangte Grösse beträgt etwa das Drei- bis Vierfache von derjenigen, die es am Tage der Übertragung besass. Es ist von rundlicher Form und mit einer weisslichen glänzenden Hülle umgeben. Der ganze makroskopische Befund lässt vermuten, dass die Transplantation gelungen und das Hodenparenchym in dem angewachsenen Transplantate erhalten geblieben ist. Dass letzteres in der Tat der

Fall ist, davon überzeugt die mikroskopische Untersuchung, zu welcher wiederum 5—10 μ dicke Schnitte verwendet wurden:

An den Schnitten sieht man das transplantierte Keimdrüsengewebe von einer breiten bindegewebigen Hülle umschlossen. Dieselbe ist reich an Gefässen, welche das im Innern gelegene Hodengewebe mit teilweise recht grossen Ästchen versorgen. Zwischen den Bindegewebsfibrillen der Kapsel trifft man auch bei diesem Präparate auf Muskelfasern, welche in Degeneration begriffen sind und dabei vielfach eine starke Durchschnürung ihrer Kerne aufweisen. — Innerhalb der bindegewebigen Umhüllung liegt das Hodenparenchym, welches während seines Aufenthaltes im Lymphsack wesentliche Veränderungen erfahren hat. Als Teilstück eines normalen Oktoberhodens enthielt es zur Zeit der Transplantation ausser wenigen meist ruhenden Spermatogonien nur reife Samenfäden. Während nun letztere beiden Zellarten normalerweise auch im November, wie überhaupt im ganzen Winter, die Hodenschläuche ausfüllen, gelangen auf den Schnitten des bis zum 10. November im Saccus dorso-lymphaticus verbliebenen Transplantates Samenkanälchen mit ganz anderem Inhalte zur Beobachtung:

Die Spermatogonien sind wieder in Teilung geraten und haben somit eine neue Spermatogenese in die Wege geleitet, eine Spermatogenese, die nach der Transplantation mit grosser Energie eingesetzt hat, mit rapider Schnelligkeit bereits bis zur Bildung von Spermatocyten-Cysten vorgeschritten ist; gleichzeitig aber mit der fortdauernden Teilung und Vermehrung der Spermatogonien immer noch von neuem ihren Anfang nimmt. Dementsprechend besteht nunmehr das übertragene Hodenparenchym aus Einzel-Spermatogonien, jungen Cysten, die erst ganz wenige Spermatocyten, und älteren, die solche Zellen bereits in grösserer Anzahl enthalten, ferner Cysten, die wachsende Spermatocyten führen. Eine eigenartige Struktur zeigt nun das transplantierte Hodengewebe dadurch, dass sich die verschiedenen, eben genannten Stadien der Samenentwicklung sämtlich in einem und demselben Samenkanälchen nebeneinander vorfinden, während doch normalerweise in den Tubulis alle Samenzellen resp. Samencysten auf der gleichen Stufe der Spermatogenese stehen. Diese merkwürdige Erscheinung erklärt sich einfach durch die vermehrte Schnelligkeit der Teilungs- und Wachstumsvorgänge im Transplantat. Die Vorgänge, welche sich bei der Samenbildung abspielen, überstürzen sich. Daher erkennt man denn auf den Schnitten des

Präparates neben ruhenden Kernen zahllose typische, wie heterotype Zellteilungsfiguren; sie verleihen dem Hodenkanälchen, welches durch die so verschiedenen Entwicklungsstadien der Samenzellen ohnehin schon ein recht ungleichartiges Aussehen hat, nur noch ein bunteres Gepräge ¹⁾).

Eine sehr auffällige Erscheinung bietet das Keimepithel in den Hodenschläuchen des Transplantates ferner dadurch, dass in ihm, also intratubulär, gar nicht selten junge, von Follikelzellen bekleidete Eier auftreten. Einige von diesen, welche von der Wand des Tubulus abgedrängt worden sind, befinden sich allerdings schon im Degenerationszustande; doch sind die übrigen noch in keiner Weise geschädigt. Sie zeichnen sich vor den Spermatogonien durch ihre Grösse, den Umfang ihres Kernes und Kernkörperchens aus. Zur Erklärung dieses Befundes muss man annehmen, dass die Eier nach der Transplantation aus jungen indifferenten Zellen entstanden seien. Der Hoden, welchem das überpflanzte Keimdrüsenstückchen einst angehörte, wurde nicht konserviert, so dass er auf seinen Gehalt an jungen Eiern nicht untersucht werden können. Doch wird die Vermutung, dass bereits in ihm Eizellen gelegen hätten, die dann im Zusammenhange mit dem Hodengewebe in den Dorsallymphsack übertragen worden seien, dadurch abgeschwächt, dass auch die übrigen noch zu besprechenden Hodenregenerate dieselbe Erscheinung aufweisen; dass aber gerade alle die Keimdrüsen, aus deren Teilstückchen eben jene Regenerate hervorgingen, in ihrem Hodenepithel auch schon Eizellen enthalten hätten, dürfte wohl ausgeschlossen sein, da doch das intratubuläre Auftreten junger Eier nur zu den seltenen Fällen gezählt werden darf und, soviel ich weiss, auch nur von Born ²⁾ beschrieben worden ist. Des näheren komme ich auf diese Erscheinung bei der Besprechung eines anderen Hodenregenerates zurück, in dem sich die Eizellen in verhältnismässig hoher Anzahl und beträchtlicher Grösse vorfinden. Hier sei vorläufig nur auf die Tatsache aufmerksam gemacht, dass in den Samenschläuchen regenerierender Fusca-Hoden junge Primordialeier zur Beobachtung gelangen.

Es sei noch bemerkt, dass man hier und da im Lumen der Tubuli einzelne in Degeneration begriffene Samenzellen antrifft,

1) Vgl. Fig. 1.

2) Vgl. die Literaturangaben bei Gaupp, Anat. d. Frosches Bd. 3 S. 352.

Samenzellen, welche von den lebhaft wuchernden Spermatogonien nach der Transplantation erst neu gebildet, später aber wieder abgestossen worden sind. Diese Tatsache berechtigt indessen nicht zu der Schlussfolgerung, dass bereits die Rückbildung des ganzen Transplantates begonnen habe. Findet man doch auch im normalen Froschhoden immer Zerfallsprodukte in einigen Samenzellen. Bei der Degeneration dieser Zellen sieht man zunächst das Protoplasma in eine Anzahl kleiner Kügelchen zerfallen, während der Zellkern noch einseitig erhalten bleibt. Mitunter beobachtet man ganz freiliegende Kerne, welche von Protoplasma nicht mehr umgeben sind. Der Untergang der Zellkerne äussert sich alsdann darin, dass die Chromatinkörnchen sich innerhalb der Kernhülle zu kleineren oder grösseren Brocken zusammenballen. An manchen Stellen sind letztere jedoch nicht mehr von der Kernhülle umschlossen, sondern liegen frei im Lumen des Hodenschlauches umher: entweder einzeln oder in kleinen und grösseren Klumpen zusammen. — Die Degeneration solcher noch nicht reifen Samenelemente stimmt also insofern mit derjenigen der Spermatozoen überein, als in beiden Fällen das Protoplasma mit dem Zerfall der Zelle beginnt und vom Zellkerne überdauert wird, der seinerseits erst später der Rückbildung unterliegt. Der Degenerationsvorgang der Samenzellen von *Rana fusca* steht somit im Gegensatz zur Flemming'schen Chromatolyse, nach welcher zuerst das Chromatin der Kerne zu kompakten Massen zusammengeballt und sodann durch den Kernzerfall der Tod der Zelle herbeigeführt wird. Dagegen lassen sich meine Befunde mit den Ergebnissen der Harms'schen¹⁾ Untersuchungen über die Degeneration der Daumenschwielen von *Rana fusca* vergleichen. Harms erzielte durch Kastration seiner Versuchstiere oder dadurch, dass er diese längere Zeit hindurch hungern liess, die Rückbildung ihrer Daumenschwielen. Dabei konnte er feststellen, dass die Epithelzellen der Daumenschwielenrüden der Degeneration in der Weise unterliegen, dass ihre „Kerne als solche das Protoplasma überdauern, sich zu Kernballen vereinigen und dann erst dem eigentlichen Zerfalle entgegengehen“. In der angeführten Arbeit gedenkt Harms übrigens noch eines Falles, bei welchem der Untergang des Zellkernes demjenigen des Protoplasmas ebenfalls vorangeht:

1) W. Harms, Über Degeneration und Regeneration der Daumenschwielen und -rüden bei *Rana fusca*. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 128 S. 32. Bonn 1909.

„Dass das mit dem Protoplasma der Zellen auch bei den Flemming'schen Untersuchungen über die Atresie der Eierstocksfollikel des Kaninchens in einigen Fällen stattfinden kann, erwähnt M. Nussbaum in seiner Arbeit „Über Rückbildung embryonaler Anlagen“. Er hebt mit Flemming hervor, dass die zerfallenden Zellen nicht an Ort und Stelle verbleiben, sondern in ihrem Verband gelockert werden. „Man findet im Liquor folliculi unveränderte Zellen, Kugeln verschiedener Grösse mit oder ohne Chromatinbrocken sowie freie Kerne. Demnach muss es möglich sein, dass das Protoplasma in manchen Fällen noch früher zerfällt als der Kern.“ Dass dies in der Tat der Fall ist, wird durch den Degenerationsverlauf der Samenzellen von *Rana fusca* aufs neue bestätigt.

Das Schicksal der Spermatogonien seit der Transplantation des Hodenstückchens haben wir kennen gelernt, dasjenige der Spermatozoen bleibt noch zu erwähnen übrig. Sie sind in derselben Weise, wie es beim vorhergehenden Versuch der Fall war, der Degeneration und Resorption anheimgefallen. Letztere hat jedoch in dem an dieser Stelle zu besprechenden Transplantate schon weitere Fortschritte gemacht: Der grössere Teil der Hodenschläuche ist nämlich bereits von jeglichem Detritus befreit: den Degenerationsprodukten nicht nur der Samenfäden, sondern auch der sie umschliessenden Cysten, die ja zuletzt zugrunde gehen, und zwar entspricht jener Teil dem zentralen Abschnitte des Transplantates, während die peripheren Samenkanälchen teilweise noch recht viele im Absterben begriffene Samenfäden enthalten. Man möchte zwar annehmen, dass die Resorption der Zerfallsmassen von der Peripherie nach dem Zentrum des Hodenstückes ihren Fortgang nähme, dem Vordringen der Gefässe entsprechend, wie es, wie wir sehen werden, bei total degenerierten Transplantaten zu geschehen pflegt. Indessen liegen in unserem Falle die Verhältnisse derart, dass die Spermatozoen der peripheren Tubuli sich bis zum Eintritt der neuen Vaskularisation erhalten und infolgedessen auch nach derselben noch eine Zeitlang weitergelebt haben. Dafür spricht die Tatsache, dass man neben allen möglichen Zerfallsstadien auch Samenfäden beobachtet, welche noch in geordneten Bündeln zusammenliegen, deren Köpfe ganz normal erscheinen und deren Schwänze noch als solche zu erkennen sind, also mindestens noch keine erheblichen Schädigungen erlitten haben können. Die im Innern des Hodens gelegenen Samenfäden hingegen müssen bereits viel früher der Nekrose anheimgefallen

sein, schon bevor die von aussen einwuchernden Gefässe zu ihnen vordringen konnten. Als dann auch letzteres eingetreten und damit die Vaskularisation des ganzen Hodens erreicht war, konnten die toten Samenfäden im Zentrum des Transplantates sogleich durch Resorption beseitigt werden, während diejenigen der Randzone einstweilen noch am Leben blieben, bis auch sie der Wucherung der Spermatogonien und ihrer weiteren Teilungsprodukte weichen mussten, von der Wandung des Kanälchens ins Lumen abgestossen und damit dem Zerfalle preisgegeben wurden. Daher findet man auf den Schnitten des Präparates die zentralen Tubuli von Detritus frei, während die peripheren noch alle Stadien degenerierender Spermatozoen, neben den letzten die allerersten enthalten.

Also auch bei diesem Versuche sind von den transplantierten Hodenelementen endgültig nur die Spermatogonien erhalten geblieben. Von ihnen ist die Neubildung des Hodengewebes ausgegangen, das, wie wir gesehen, am Ende des Versuches im grossen und ganzen jene äusserst lebhafte Wucherung und Vermehrung aufweist, welche wir normalerweise etwa im Juli-Hoden vorfinden. Da nun unter der Einwirkung des Hodens in der Norm die nach der Laichzeit stark reduzierten Daumenschwielen von neuem zu schwellen beginnen, so interessiert die Frage, in welcher Weise denn die Daumenschwielen unseres Versuchstieres von seinem Hodenregenerate beeinflusst worden sind: Die Anfang Oktober, zur Operationszeit, schon recht umfangreichen Daumenschwielen — etwa im Beginn des Novembers ist der höchste Grad ihrer Ausbildung erreicht — verfielen während der ersten Zeit nach der Übertragung des Hodens der Rückbildung; sie war makroskopisch am lebenden Tiere wahrzunehmen. Die makroskopischen Befunde an normalen Männchen, durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt, ergaben, dass die Epithelhöcker und Drüsen der Daumenschwielen des Versuchstieres nicht mehr auf der Höhe der Ausbildung stehen, die sie normalerweise bereits im Oktober erreicht haben müssen, sondern an Umfang kleiner geworden sind. Indessen hat die Degeneration der Daumenschwielen nicht bis zur Dekapitation des Frosches fortgedauert; sie ist vielmehr vorher durch den Einfluss des wachsenden Regenerates zum Stillstand gebracht worden. Daher lassen denn auch die Daumenschwielen irgendwelche Spuren von degenerativen Vorgängen nicht mehr erkennen. Im Gegenteil, es sind Beweise für ihre neue Entfaltung vorhanden, welche uns bereits von den Querschnitten der proximalen Daumen-

schwielenhälfte gegeben werden, obwohl diese bei der Regeneration erst der distalen Drüsenpartie zu folgen pflegt: Die im übrigen normalen, von Sekretkörnern angefüllten Drüsenschläuche zeigen nämlich Knospenbildungen. Wie M. Nussbaum¹⁾ und W. Harms¹⁾ fanden, können die durch Hunger oder Kastration des braunen Landfrosches nicht nur degenerierten, sondern auch an Zahl bedeutend verminderten Daumendrüsen sich wiederum regenerieren und vermehren, sobald dem abgemagerten Tiere regelmässige Fütterung oder dem Kastraten Implantation zermalmter Hodensubstanz in den dorsalen Lymphsack zuteil wird. Nachdem zunächst die alten, noch übrig gebliebenen Drüsenreste sich wieder zu normalen Drüsenkörpern aufgebaut haben, bewerkstelligen diese den Ersatz der völlig geschwundenen Drüsenschläuche in der Weise, dass ihr Epithel anfangs kleine Ausstülpungen bildet, welche später grösser werden und sich schliesslich von der Mutterdrüse zu selbständigen Tochterdrüsen abschnüren; wie diese selbst, so entsteht auch deren Ausführungsgang unabhängig von dem alten embryonalen Keimlager, der Epidermis, und zwar dadurch, dass der neugebildete Drüsenkörper sich an der der Epidermis zugekehrten Seite zuspitzt und dabei nahe an dieselbe heranrückt, um sie dann mit der Spitze zu durchbrechen. Solche Drüsenknospen bezeugen also für unser Versuchstier die Neuentfaltung seiner anfangs zurückgebildeten Daumenschwielen. Die Epidermis der letzteren besitzt nur kleine Höcker in mässiger Anzahl. Im ganzen betrachtet geben somit die Daumenschwielen des Versuchsfrosches das Bild von regelrechten Juli-Daumenschwielen wieder: Ihre Entwicklung entspricht demnach vollständig derjenigen des Transplantates, welches in gleichem Maasse wie ein normaler Juli-Hoden die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, wenigstens der Daumenschwielen, zu beeinflussen imstande gewesen ist.

Aus der vorhergehenden Schilderung ergibt sich somit, dass ein Anfang Oktober in den Dorsallymphsack eines Fusca-Kastraten autoplastisch transplantiertes Hodenstückchen, falls es überhaupt mit Erfolg übertragen wird, unter Resorption der Spermatozoen sich in rascher Überstürzung regeneriert, wobei die Spermatogonien im Laufe eines Monats die Spermatogenese bis zur Ausbildung von Cysten mit Spermatoocyteninhalt bringen. —

1) l. c.

3. Wir kommen jetzt zu Versuch Nr. 11, welcher in derselben Weise wie die vorhergehenden angestellt wurde: Am 23. Oktober 1908 wurde ein Landfrosch (*Rana fusca*) doppelseitig kastriert und ihm wiederum eigene Hodensubstanz in den Saccus dorso-lymphaticus transplantiert. Das übertragene Hodenstückchen verblieb 85 Tage lang im Lymphraum. Im Laufe dieser Zeit trat es nicht nur in organische Verbindung mit seiner neuen Unterlage, sondern wuchs auch zu einem beträchtlich grossen, zirkumskripten Knoten heran, welcher die ihn bedeckende Hautstelle buckelförmig vorwölbte. Am 16. Januar 1909 wurde das Transplantat aus dem Lymphsack entfernt. Um das Leben des Frosches zu erhalten, wurde zunächst der Lymphsack vorsichtig durch einen Schnitt geöffnet, welcher in einem rechten Winkel um die Wucherung verlief. Das dadurch entstandene dreieckige Hautläppchen hing nun noch mit dem Transplantate durch jene feinen Bindegewebsfäden zusammen, die, wie gesagt, in regelmässiger Anordnung zwischen Haut und Hoden verlaufen und dadurch letzterem einen festeren Halt im Lymphraum verleihen. Nachdem sie durchschnitten und der Hautlappen zurückgeschlagen war, bemerkte man einen nahezu runden Körper mit glatter, weisser Oberfläche von etwa Erbsengrösse. Nach Loslösung desselben von seiner Unterlage, der Rückenmuskulatur, wurde der Lymphsack wieder durch zwei Hautnähte geschlossen. Ausserdem wurde dem Tier der rechte Daumen zur Untersuchung seiner Schwielen amputiert und die Hautwunde über dem Amputationsstumpf durch zwei Nähte geschlossen. Die Heilung der Rücken- wie der Daumenwunde erfolgte per primam, da der Frosch nach der Operation in einem sterilen Netzbeutelchen innerhalb eines sterilen Glasbehälters aufgehängt wurde.

Bei mikroskopischer Betrachtung des Transplantates findet sich ein recht gefässreiches, in lebhafter Wucherung begriffenes Hodengewebe, welches von einer schmalen, aus gleichmässig angeordneten Bindegewebsfibrillen bestehenden Kapsel umschlossen ist. Während es zur Zeit seiner Überpflanzung in den Dorsallymphsack nur Spermatogonien und reife Samenfäden enthielt, lässt es nunmehr eine wesentlich andere Struktur erkennen¹⁾. Die 5 bis höchstens 10 μ dicken Schnitte des Transplantates zeigen, dass dieser Versuch im grossen und ganzen dieselben Resultate ergab wie der vorher-

1) Vgl. Fig. 2 und 3.

gehende; nur haben bei dem hier beschriebenen Versuch die Prozesse der Degeneration und Regeneration bereits weitere Fortschritte gemacht: Die Spermatozoen und die sie umschliessenden Cysten sind vollständig durch Resorption aus den Hodenkanälchen geschwunden. Die Spermatogonien sind, wie es beim vorigen Versuche der Fall war, wiederum in Teilung geraten und haben damit eine neue Spermatogenese zustande gebracht; eine Spermatogenese, welche in der oben beschriebenen Weise mit grosser Geschwindigkeit ihrem Endziel zustrebt, sich selbst zu überstürzen scheint. So bemerkt man denn auch in den einzelnen Tubulis dieses Transplantates die verschiedensten Stadien der Samenbildung. Ein und dasselbe Samenkanälchen enthält Spermatogonien, Spermatocyten und — im Gegensatz zu den Samenkanälchen des vorigen Transplantates (Nr. 5) auch Spermatiden und hie und da sogar schon reife Spermatozoen¹⁾. Cysten mit ausgereiften Spermatozoen wurden bei der Herstellung der mikroskopischen Schnitte ungünstig getroffen, weshalb von ihrer Zeichnung Abstand genommen wurde. Recht hübsche und klare Bilder hingegen bieten die Spermatiden. Man sieht dieselben z. B. oft in jenem Stadium, welches ihrer Umwandlung zu Spermatozoen kurz vorausgeht: Die Spermatiden rücken an die Peripherie der Cyste, lassen deren zentrale Partie frei und kleiden das Cystenhäutchen wie mit einem einschichtigen Epithel aus. Ausser solchen Samenkanälchen, in denen die Überstürzung der Spermatogenese zur Bildung jener verschiedenartigen Stadien der Samenentwicklung geführt hat, finden sich in dem Transplantate, besonders im peripheren Teile desselben, noch kleine Hodenschläuche, welche nur Einzel-Spermatogonien oder Cysten mit wenigen (zwei bis drei) Spermatogonien enthalten, Hodenschläuche, in denen die Spermatogenese also erst vor kurzem eingesetzt haben kann. Diese Hodenschläuche scheinen erst nach der Übertragung des Keimdrüsenstückchens neu gebildet worden zu sein, und zwar aus grösseren, soliden Haufen junger Spermatogonien, welche rings von Bindegewebe umgeben sind und ebenfalls vorzugsweise in der Aussenzone des Transplantates liegen. Man beobachtet nämlich bisweilen, wie in das Innere solcher Spermatogonienhäufen von der bindegewebigen Umgebung her feine Bindegewebsfasern vordringen. Diese trennen einen Teil der Zellen von den übrigen ab und umgrenzen ihn mit einer besonderen, zarten

1) Fig. 2 a, noch nicht völlig reife Samenfäden.

Bindegewebshülle. Innerhalb derselben vollzieht sich dann die Reifung jener gleichsam abgekapselten Spermatogonien. Auf diesem Wege scheint eine Neubildung von jungen Samenkanälchen vor sich zu gehen, und zwar, wie gesagt, vornehmlich am äusseren Rande des Hodens, dessen Vergrösserung demnach vom Zentrum nach der Peripherie hin fortschreitet.

Ob auch in diesem Hodenregenerat Eizellen vorhanden sind, ist zweifelhaft. Jedenfalls aber liegen in den Schläuchen zuweilen Zellen, die infolge ihres Umfanges und ihrer Struktur grosse Ähnlichkeit mit jungen Eiern aufweisen. — Wie im vorigen Transplantate, so bemerkt man auch in diesem einzelne in Degeneration befindliche Samenzellen. Die Art ihres Zerfalles bestätigt das oben Gesagte, wonach der Untergang des Kernes demjenigen des Protoplasmas folgt.

Wie man bemerkt haben wird, stimmt das Transplantat hinsichtlich des Baues des Hodenparenchyms im wesentlichen mit einem normalen Fusca-Hoden aus dem Juli oder August überein: In beiden Fällen ist die Zellentwicklung innerhalb der Samenkanälchen die lebhafteste. Merkwürdig muss es darum erscheinen, dass die interstitielle Substanz in dem Hodenregenerate des Versuchsfrosches durchaus von jenem Verhalten abweicht, welches ihr normalerweise in einem Hoden vom Juli-August-Typus zukommt. — Bekanntlich tritt die interstitielle Substanz zwischen den Hodenkanälchen von *Rana fusca* in den einzelnen Monaten in verschiedener Stärke auf. Ihre Entwicklung und Rückbildung ist streng an einen jahreszeitlichen Zyklus gebunden; und zwar wird sie nach M. Nussbaum¹⁾ nach der Brunst schon im April und noch deutlicher im Mai schwächer.

„Da im Mai die Hoden kleiner sind als zu anderen Jahreszeiten und trotzdem die Zwischensubstanz so spärlich auftritt, so ist das“, sagt Nussbaum, „der beste Beweis dafür, dass sie nach der Brunstzeit verringert wird. Denn sonst müsste bei der offenbaren Verkleinerung der Hodenkanäle die Zwischensubstanz mächtiger erscheinen als vor der Brunst.“

Im Juli und August ist sie am spärlichsten, im Oktober ist sie schon wieder leichter nachzuweisen. In den Monaten Januar und Februar ist sie am stärksten entwickelt. — Da somit die Hodenzwischensubstanz in einer Jahreszeit, in der die Zellvermehrung und -vergrösserung innerhalb der Tubuli ihren Höhepunkt erreicht, und in der gleichzeitig die Brunstorgane schon zu schwellen beginnen,

1) l. c.

gerade am allerschwächsten ausgebildet ist, so ist dadurch nach M. Nussbaum der Beweis erbracht, dass das Wachstum und die Regeneration der Brunstorgane von der Zwischensubstanz nicht abhängig ist. — Das Transplantat des Versuchsfrosches nun weist recht viel interstitielle Substanz auf, obwohl diese bei dem Entwicklungszustande des Hodengewebes eigentlich das gegenteilige Verhalten zeigen sollte. Die Daumenschwielen des Tieres sind, wie wir sehen werden, in Regeneration begriffen. Da also sowohl die Daumenschwielen des normalen Sommerfrosches wie auch diejenigen unseres Versuchstieres zur Zeit der energischsten Vermehrung der Samenzellen zu neuer Entfaltung angetrieben werden, mithin auf gleicher Entwicklungsstufe stehen, zu ebendieser Zeit aber in ersterem Falle die Hodenzwischensubstanz äusserst spärlich, in letzterem sehr reichlich vorhanden ist, so dürfte diese Tatsache mit dafür sprechen, dass zwischen interstitieller Substanz und Ausbildung der Brunstorgane, wenigstens der Daumenschwielen, keine engeren Beziehungen möglich sind.

Von dem Verhalten der Daumenschwielen war schon eben kurz die Rede. In der ersten Zeit nach der Operation des Frosches hatten sie an Umfang verloren; indessen zeigten sie seit dem 21. November wiederum eine zunehmende Anschwellung. Bei der mikroskopischen Untersuchung erkennt man daher keine degenerativen Zustände in den Daumenschwielen mehr. Die Drüsen derselben sind teilweise mit Knospen versehen, ein Beweis für die Regeneration und das Wachstum der Schwielen. Die Epithelhöcker sind schon ziemlich hoch und in grösserer Anzahl als beim vorigen Versuche vorhanden. Im ganzen sind die Daumenschwielen dem Entwicklungsstadium des Hodenregenerates entsprechend gebaut, und so stimmt das Verhältnis zwischen ersterem und letzterem durchaus mit demjenigen überein, welches zwischen den Daumenschwielen und Hoden eines normalen August-Frosches besteht. Es zeigt sich also auch in diesem Versuche der konstant bleibende Einfluss der männlichen Keimdrüse von *Rana fusca* auf die sekundären Geschlechtsmerkmale, speziell die Daumenschwielen.

Das Resultat des dritten Transplantationsversuches ist kurz noch einmal folgendes: Das Hodenstückchen einer kastrierten *Rana fusca*, welches Ende Oktober in den Dorsallymphsack desselben Tieres übertragen worden ist, vermag daselbst zur Anheilung zu gelangen und sich unter Resorption der alten Samenfäden binnen 85 Tageu

durch eine von den vorhandenen Spermatogonien eingeleitete, rapide fortschreitende Spermatogenese bis zum Auftreten neuer Samenfäden zu regenerieren.

4. Der Reihe der bisher besprochenen Versuche ist noch ein vierter anzuschliessen: Am 23. März 1909 wurde ein während der Begattung vom Weibchen getrenntes Landfroschmännchen (in der Tabelle mit Nr. 42 bezeichnet) doppelseitig kastriert. Von einem der exstirpierten Hoden wurden ihm sodann zwei kleine Stückchen in den dorsalen Lymphsack transplantiert. Von beiden Keimdrüsenstückchen war längere Zeit nach der Operation makroskopisch nichts wahrzunehmen, so dass sie der Resorption anheimgefallen zu sein schienen. Noch am 6. Mai war derselbe Befund zu verzeichnen. Auch an den Daumenschwielen des Tieres, welche sich nach der Operation auf ein Minimum zurückgebildet hatten, war eine neue Entfaltung nicht zu beobachten. Als endlich am 13. Juni 1909 eine kleine Wucherung im Saccus dorso-lymphaticus erkennbar war, wurde die Dekapitation des Tieres vorgenommen. Die Sektion ergab völliges Fehlen des einen Transplantates; das zweite der übertragenen Hodenstückchen erwies sich als eine ovale Wucherung, welche im Verlaufe von 83 Tagen eine Grösse erreicht hatte, die nur etwa den vierten Teil von derjenigen des Transplantates beim vorigen Versuch Nr. 11 betrug.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des transplantierten Hodenstückchens hat man sich zunächst wieder zu vergegenwärtigen, dass dasselbe, wie die vorigen Transplantate, bei der Überpflanzung nur Spermatogonien und reife Spermatozoen enthielt. — Nunmehr erkennt man innerhalb einer schmalen Bindegewebskapsel junges Hodengewebe, aus welchem die alten Samenfäden samt ihren Cysten durch Resorption geschwunden sind. Die von den Ursamenzellen neu begonnene Spermatogenese hat es bis zur Entwicklung von Spermatocyten gebracht, während die Bildung von Spermatiden und Spermatozoen noch ausgeblieben ist. Besonders betont muss werden, dass die Samenkanälchen dieses Hodenregenerates im Gegensatz zu denen der früher beschriebenen Transplantate auf ihren Durchschnitten recht einfache Bilder darstellen: Ein und derselbe Tubulus enthält nur gleiche Stadien der Spermatogenese: entweder Spermatogonien oder Spermatocyten; beide Zellarten gemeinsam lassen sich nur in ganz wenigen Samenschläuchen nachweisen. Von einer Überstürzung

der Samenbildung im Sinne, wie wir sie bei den vorhergehenden Versuchen kennen gelernt haben, kann hier also nicht die Rede sein. Es stimmt vielmehr das Transplantat, wenn man von den jungen Eizellen absieht, die auch in ihm wieder hier und da intratubulär zwischen den rein männlichen Zellen des Hodengewebes angetroffen werden, hinsichtlich seiner Struktur durchaus mit einem normalen Juni-Hoden von *Rana fusca* überein. — Dementsprechend sind auch die Daumenschwielen des Versuchsfrosches gebaut: die Drüsen derselben sind klein und in mässiger Anzahl vorhanden; die Epithelhöcker fehlen noch gänzlich. Die Ausbildung der Daumenschwielen entspricht derjenigen des Hodenregenerates und damit auch derjenigen normaler Juni-Daumenschwielen.

Dieser Versuch besagt somit, dass, wenn man im März zur Laichzeit einem Landfrosch, der noch nicht abgelaicht hat, beide Hoden exstirpiert und ihm gleichzeitig ein kleines Stück eigener Keimdrüsensubstanz in den Dorsallymphsack überträgt, das transplantierte Gewebe unter Resorption der Spermatozoen durch die Spermatogonien regeneriert wird, wobei die neu einsetzende Spermatogenese bis etwa Mitte Juni, also im Verlauf von ungefähr einem Vierteljahr die Ausbildung der Spermatocyten erreicht. Da in ebenderselben Zeit auch normalerweise die nach der Laichperiode wiederbeginnende Spermatogenese des *Fusca*-Hodens die gleichen Fortschritte macht, so kann man sagen, dass die Samenbildung, die sich in einem zur Laichzeit transplantierten Hodenstücke bei der Regeneration abspielt, ohne jede Überstürzung und im Rahmen des normalen jahreszeitlichen Cyklus verläuft.

Vergleicht man das Resultat der letzten Untersuchung mit den Ergebnissen der beiden vorhergehenden Versuche, so fällt auf, wie die Entwicklung der Samenzellen in den einzelnen Hodenregeneraten mit ganz verschiedener Geschwindigkeit ihren Fortgang nimmt. Während die Spermatogenese des zur Laichzeit übertragenen Hodens in 82 Tagen nur bis zur Ausbildung der Spermatocyten gediehen ist, weist das am 23. Oktober 1908 transplantierte Keimdrüsenstückchen (vgl. R. f. Nr. 11) nach ungefähr derselben Zeit, also nach 85 Tagen, bereits Spermatozoen auf. Dabei übertrifft das Volumen des Hodenregenerates Nr. 11 dasjenige des Transplantates Nr. 42 um ein ganz beträchtliches. Ebenso vollzieht sich in dem am 7. Oktober 1908 überpflanzten Keimdrüsenstück (vgl. R. f. Nr. 5) die Ausbildung der Keimprodukte sehr viel rascher als in dem

Frühlings-Transplantate. Dort schreitet die Samenbildung in 34 Tagen mindestens ebenso weit vor wie hier in einer Zeit, deren Dauer weit mehr als das Doppelte beträgt. Ja, vielleicht darf man von einem nicht nur relativ, sondern auch absolut weiteren Entwicklungsgrade der Samenzellen im Hodenregenerate des Frosches Nr. 5 sprechen. Wenigstens spricht dafür die Tatsache, dass die Daumenschwielen dieses Tieres schon eine grössere Entfaltung erfahren haben als diejenigen des Frosches Nr. 42. Es zeigt sich somit, dass die Samenzellenentwicklung der Oktober-Transplantate gegenüber derjenigen des März-Transplantates mit einem ausserordentlich beschleunigten Tempo vor sich geht: eine Tatsache, die, wie gesagt, sich auch dadurch deutlich kundgibt, dass sich in den Wintermonaten in einem und demselben Hodenkanälchen eines Transplantates die verschiedensten Stadien der Samenbildung entwickelt haben. Da nun die Ausbildung der Samenzellen in einem zur Laichzeit transplantierten Hodenstückchen mit der normalen, im Frühling neu beginnenden Spermatogenese gleichen Schritt hält, andererseits aber im Oktober, zu einer Jahreszeit, in welcher normalerweise die Reifung der Samenelemente schon nahezu abgeschlossen ist, die Regeneration der Transplantate gerade mit einer überaus schnell verlaufenden Spermatogenese erfolgt, so man darf hieraus den Schluss ziehen, dass die in den Oktober-Transplantaten neu auftretende Spermatogenese dahin zielt, den normalen Entwicklungsgrad des Fusca-Hodens wieder einzuholen; und so wird offenbar jedes Hodenstückchen, welches autoplastisch auf Fusca-Kastraten übertragen wird, ohne irgendeine Rücksicht auf die Jahreszeit, in welcher die Transplantation erfolgt ist, bei seiner Regeneration das Bestreben zeigen, die Entwicklung der Samenzellen so bald wie möglich in den Rahmen des normalen Cyklus der Spermatogenese einzuschalten. Selbstverständlich wird sich das Gesagte nur auf Frösche beziehen, welche während der kalten Jahreszeit in Zimmertemperatur gehalten und welche regelmässig gefüttert werden. Gerade die Ernährung der Tiere ist es, welche von hohem Einfluss auf den Fortgang der Spermatogenese im Fusca-Hoden ist. Letztere kann nämlich, wie M. Nussbaum und später W. Harms nachwiesen, in ihren normalen Cyklus durch eine lang andauernde Hungerperiode gehemmt, durch eine darauffolgende Fütterungszeit aber von neuem in Gang gebracht werden, wobei dann durch ein beschleunigtes Tempo der normale Stand der Samenzellenentwicklung wieder erreicht wird.

5. Der Besprechung der autoplastischen Hodentransplantationen bei *Fusca*-Kastraten möchte ich nun den Bericht über einen Versuch anschliessen, welcher hinsichtlich seiner Anordnung den bisher erwähnten Versuchen verwandt ist und im Hinblick auf seine Resultate insofern interessiert, als er einmal das bestätigt, was soeben für *Rana fusca* über die Einschaltung der Spermatogenese transplanterter Hodenstückchen in den normalen Samenentwicklungszyklus gesagt wurde, sodann jene sonderbare Erscheinung, welche das Auftreten junger Primordialeier in den Kanälchen von *Fusca*-Hodenregeneration bietet, in ganz besonders instruktiver Weise zur Anschauung bringt. Es handelt sich um den in der Tabelle mit Nr. 12 bezeichneten Frosch (*Rana fusca*): derselbe wurde am 24. Oktober 1908 linksseitig vollkommen kastriert. Die Exstirpation des rechten Hodens war keine totale, sondern es blieb ein etwa 1—2 mm grosses Stückchen der Keimdrüse am Mesorchium haften. Am 28. Januar 1909 erfolgte die Dekapitation des Frosches. Der Versuch hatte somit eine Zeitdauer von 96 Tagen. Bei der Obduktion des Tieres ergab sich, dass der linke Hoden vollkommen exstirpiert war; am rechten Mesorchium hing ein etwa erbsengrosser, pigmentfreier Hoden, der sich aus dem in der Bauchhöhle zurückgelassenen Rest des exstirpierten rechten Hodens, der gleichfalls keine Pigmentierung zeigte, regeneriert hatte. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Regenerates erkennt man, dass dasselbe das für den Oktober und die Folgezeit typische Gepräge des Hodengewebes nicht besitzt. Obgleich das am Mesorchium haften gebliebene Drüsenstückchen infolge seiner natürlichen Verbindung mit den grossen Organgefässen sogleich nach der Operation reichlich ernährt worden ist, sind doch die Spermatozoen der Resorption anheimgefallen. Die Spermatogonien aber haben eine neue Spermatogenese hervorgerufen, die in derselben Weise, wie wir es bei den im Oktober transplantierten Hodenstückchen beobachtet haben, mit überaus raschem Tempo fortgeschritten ist und noch im Augenblick der Tötung des Frosches fortschreitet. Die Beschleunigung der Samenbildung äussert sich auch in diesem Falle wieder dadurch, dass die einzelnen Tubuli die verschiedensten Grade der Spermatogenese enthalten; Spermatogonien, Spermatozyten, Spermatiden und Spermatozoen, sie alle werden von einem und demselben Samenkanälchen beherbergt. Entsprechend der längeren Versuchszeit und den günstigeren Ernährungsbedingungen, die sich dem Keimdrüsenstückchen gleich von Anbeginn der Regeneration

boten, ist hier die Anzahl der Spermatozoen schon eine beträchtlich grössere als in jenem Regenerate, welches aus dem am 23. Oktober transplantierten Hodengewebe (Nr. 11) hervorgegangen ist. Besonders hübsch kommen auf den Serienschnitten unseres Präparates unter anderen die Entwicklungsstadien zur Geltung, welche die Umwandlung der Spermatiden in Spermatozoen darstellen. Deutlich sieht man erstere an die Peripherie der Cysten wandern, diese rings mit einem einschichtigen Zellbelage auskleidend; man beobachtet dort ihre Umbildung zu Samenfäden und erkennt sehr schön, wie letztere dann der Cystenwand entlang einem gemeinsamen Richtpunkt, einem Kern der Cyste, zustreben, um sich mit ihren Köpfen an ihn anzulagern. Da man also in Präparaten, wie dem unserigen, sämtliche Stadien der Samenbildung vereinigt sieht, so dürften sie zum Studium der Spermatogenese von *Rana fusca* ganz vorzüglich geeignet sein. Unser Versuch beweist aufs neue, dass die im Herbst beginnende Spermatogenese eines regenerierenden *Fusca*-Hodens ein möglichst rasches Tempo einschlägt, um den Stand der normalen Samenzellenentwicklung einzuholen, sich in ihren Zyklus einzuschieben. —

Es sei noch bemerkt, dass im Hodenregenerate des letzten Frosches (12) die Ausführungsgänge gut erhalten resp. regeneriert sind, so dass eine normale Funktion der Keimdrüse bei längerem Leben des Tieres möglich gewesen wäre. Die interstitielle Substanz zeigt im Gegensatz zu der im Transplantat Nr. 11 enthaltenen eine nur schwache Ausbildung, obgleich die Samenzellen beider Hodenregenerate etwa im gleichen Entwicklungsstadium begriffen sind. Hingegen sind die Daumenschwielen unseres letzten Versuchsfrosches ebenso wie die des Frosches Nr. 11 gut entwickelt. Erscheinungen starker Rückbildung zeigten sie nach der am 24. Oktober 1908 stattgehabten Operation überhaupt nicht. Schon seit dem 15. November schienen sie die für die Jahreszeit normale Grösse beinahe wieder erreicht zu haben, und am 18. Januar 1909 bezeichnet sie das Protokoll als „sehr gut ausgebildet“. In der Tat gibt das mikroskopische Bild der Daumenschwielen der makroskopischen Beobachtung recht: die von zahlreichen Sekretkörnchen erfüllten Drüsen sind recht gross und in reichlicher Anzahl vorhanden. Ebenso sind die Epithelhöcker von beträchtlicher Höhe. Diese ihre Entfaltung verdanken die Daumenschwielen dem Einfluss der regenerierenden Samenzellen, nicht aber der Wirkung des Hodenzwischengewebes: zeigen ddch gerade die beiden Versuchstiere Nr. 12 und

Nr. 11 wieder, wie ganz verschieden das Verhältnis zwischen der Ausbildung der interstitiellen Substanz einerseits und derjenigen der Daumenschwielen andererseits sein kann.

Schon wiederholt wurde im vorhergehenden auf das Auftreten junger Eizellen in den Samenkanälchen von Hodenregeneraten aufmerksam gemacht. Intratubulär gelegene Eizellen fanden sich in den Regeneraten der autoplastisch transplantierten Hodenstückchen. Wie wir sehen werden, kommen sie in den Tubulis heteroplastisch übertragenen Hodengewebes gleichfalls vor. In verhältnismässig grosser Anzahl und weiter Ausbildung aber bemerkt man sie in den Samenkanälchen des zuletzt besprochenen Hodens, der sich aus dem am Mesorchium zurückgelassenen Drüsenstückchen regeneriert hatte: die diesem Regenerate angehörigen Eier zeichnen sich vor den Samenzellen durch ihre Grösse aus¹⁾. Von dem peripheren dunkelkörnigen Dotter hebt sich das hellere Keimbläschen durch eine markant gezeichnete Kernmembran an, welche ein, zwei oder mehr Keimfleckchen umschliesst.

Den Eiern liegen einzelne Follikelzellen an. Die Anzahl der Eier innerhalb der Tubuli ist eine wechselnde: auf den Durchschnitten der Schläuche sieht man bald eine, bald zwei, drei, vier oder mehr Eizellen. Der grösste Teil derselben ist gut erhalten und zeigt keine degenerativen Veränderungen. Diese unversehrten Eier liegen der Wandung der Hodenschläuche direkt an. Andere gleichfalls unbeschädigte Eier sieht man von der Wand des Tubulus nach dem Zentrum wandern. Sie sind mit ersterer nur noch durch eine schmale Brücke von Follikelzellen verbunden; rücken die Eizellen noch weiter in das Zentrum, so ziehen sie auch ihre Follikelzellen nach, und die letzte Verbindung mit der Wandung des Samenkanälchens, welche der Ernährung der Eizelle dienen könnte, ist unterbrochen. Infolgedessen verfallen solche isoliert im Lumen der Tubuli gelegenen Eier der Degeneration.

Im normalen Froschhoden ist das Auftreten intratubulär gelegener Eier eine äusserst seltene Erscheinung. Sie ist, wie schon oben gesagt wurde, nur von Born²⁾ beschrieben worden. Ich selbst habe in einem von Herrn Dr. Harms mir freundlicherweise überlassenen Präparat eines jugendlichen Froschhodens intratubuläre Eizellen,

1) Vgl. Fig. 5 und 6.

2) Nach Gaupp, Anatomie des Frosches.

allerdings im Degenerationszustande, beobachten können. Im allgemeinen aber findet sich der jugendliche von Pflüger¹⁾ entdeckte Hermaphroditismus bei *Rana fusca* nur in der Art, dass Hoden- und Ovarialgewebe nebeneinander die Keimdrüse erfüllen. Die Eier liegen also, wenn sie überhaupt vorhanden sind, beim nichtoperierten Männchen nicht innerhalb, sondern ausserhalb oder zwischen den Hodenkanälchen. Im späteren Alter wird dann eins der beiden Keimdrüsengewebe zurückgebildet, so dass entweder Männchen oder Weibchen entstehen. Wo noch bei Fröschen höheren Alters Hermaphroditismus beobachtet worden ist, ist er stets [Pflüger, Meyer, Hoffmann [Ausnahme Born]²⁾] in dem Sinne beschrieben worden, dass die Eizellen zwischen den Samenschläuchen auftraten. — Im übrigen kommt das gleichzeitige Auftreten von Samenzellen und Eiern dicht nebeneinander bei den Wirbeltieren überhaupt nicht vor; von den wirbellosen Tieren bieten diese Erscheinung unter den Mollusken die Lamellibranchiaten und speziell die Gastropoden dar, „bei denen unter den Pulmonaten, Opisthobranchiern und Pteropoden diese Erscheinung die Regel ist und infolgedessen eine sogenannte Zwitterdrüse zur Ausbildung kommt. In dieser werden dicht nebeneinander Eier und Spermatozoen erzeugt. Die Zwitterdrüse der Gastropoden stellt ein gelapptes Organ dar, dessen Hohlraum von den heraufreifenden Eiern und Spermatozoen dicht erfüllt ist“³⁾.

Nach dem Gesagten muss die Regelmässigkeit, mit der die Eier innerhalb der Tubuli der *Fusca*-Hodenregenerate auftreten, um so auffälliger erscheinen. Es sei hier noch ausdrücklich hervorgehoben, dass in dem exstirpierten linken Hoden und dem exstirpierten Teile des rechten Hodens des Frosches Nr. 12 Eier in keiner Weise nachgewiesen werden konnten. Die Eizellen müssen also sicher erst nach der Operation, mit dem Beginn der Hodenregeneration entstanden sein. Zur Erklärung dieses Vorganges mögen zwei Sätze aus Ribbert's⁴⁾ Abhandlung „Über Veränderungen transplanterter Gewebe“ dienen: „Bei der Regeneration erfahren

1) Pflüger's Arch. Bd. 29 S. 13. 1882.

2) Zitiert nach Ernst Gaupp, Anatomie des Frosches. Dritte Abteilung. Erste Hälfte: Lehre von den Eingeweiden.

3) Korschelt und Heider, Lehrbuch der vergleichenden Entwicklungsgeschichte der wirbellosen Tiere. Allgemeiner Teil. I. Lieferung. 1. u. 2. Aufl. Jena 1902. II. Abschnitt, IV. Kapitel S. 367: Ei und Eibildung.

4) Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen Bd. 6 H. 1 S. 132 u. 133.

die den Defekt schliessenden Zellen zunächst eine Rückbildung. Solange sie wachsen, treten ihre spezifischen Eigentümlichkeiten zurück und machen sich erst nach Ausfüllung der Lücke in vollem Maasse geltend.“ Ferner: „Für die Metaplasie ist die Rückbildung gleichfalls wichtig. Unter Vermittlung eines zunächst indifferenten Zustandes, durch welchen die Umbildung durchgeht, kann eine Zellart die Charaktere einer anderen nahe verwandten, gleichsam mit ihr auf demselben Ast gewachsenen annehmen. In diesem Sinne ist eine echte Metaplasie möglich . . .“ Diese beiden Sätze dürften wohl die Erklärung für das intratubuläre Auftreten von Eiern in den Fusca-Hodenregeneraten enthalten: Bei der Regeneration der Hodenstückchen haben zunächst die Spermatogonien eine Rückdifferenzierung erfahren. Sie haben ihre spezifischen Eigenschaften verloren und haben einen indifferenten Zustand angenommen, einen Zustand, der sie einst als embryonale Keimzellen auszeichnete. Später, bei fortschreitender Regeneration haben sodann die meisten Keimzellen ihren früheren Zustand wiederhergestellt; sie haben die charakteristischen Merkmale der Spermatogonien wieder erlangt. Ein Teil der indifferent gewordenen Zellen aber hat sich in anderer Richtung weiter entwickelt d. h. hat sich die spezifischen Eigentümlichkeiten der weiblichen Keimzellen zu eigen gemacht. Es sind also meiner Ansicht nach die intratubulär gelegenen Eizellen der beschriebenen Fusca-Hodenregenerate nichts anderes als Zellen, welche auf dem Wege einer echten Metaplasie aus Spermatogonien hervorgegangen sind. Es wäre freilich auch möglich, dass im normalen Hoden die Bedingungen für die Weiterentwicklung von Eianlagen fehlten, die zwar vorhanden sind, aber wegen Mangels charakteristischer Wachstumserscheinungen von den echten Spermatogonien nicht unterschieden werden können. Nur so viel ist sicher, dass der aus kleinen Stücken sich regenerierende Hoden ganz andere Wachstums- und Teilungsenergie entfaltet als der normale, und dass im Regenerat die ersten Stadien der Eibildung unzweifelhaft auftreten.

II. Heteroplastische Hodentransplantationen.

Da erfahrungsgemäss die heteroplastischen Gewebsübertragungen immer viel ungünstigere Resultate zeitigen als die entsprechenden autoplastischen Verpflanzungen, so ist es verständlich, dass auch unsere heteroplastischen Froschhodentransplantationen, bei denen entweder Fusca-Hoden dem Lymphsack einer *Rana esculenta* ein-

verleibt wurde oder dieser Prozess im umgekehrten Sinne erfolgte, hinsichtlich ihrer Erfolge bedeutend hinter den im ersten Abschnitt dieser Abhandlung besprochenen autoplastischen Hodenübertragungen zurückstehen. Von einer grösseren Anzahl heteroplastischer Keimdrüsentransplantationen ist nur eine einzige einwandfrei gelungen: ein Esculenta-Hodenstückchen ist lebend in den Blutkreislauf einer *Rana fusca* eingeschaltet worden. Welches mag wohl die Ursache dafür sein, dass der Erfolg der heteroplastischen Hodentransplantationen ein so viel seltenerer ist als derjenige der autoplastischen? Da es selbstverständlich sein dürfte, dass erstere mit gleich grosser Sorgfalt wie die letzteren ausgeführt worden sind, so wird man zunächst vielleicht das häufige Fehlschlagen der heteroplastischen Hodentransplantationen nicht auf technische Fehler des Operators zurückführen; man wird nicht daran denken, dass das Keimdrüsengewebe schon während der Übertragung Schaden gelitten haben könne, oder daran, dass das Transplantat nicht rasch genug von neuen Blutgefässen durchwachsen sei, etwa weil der Operateur die Unterlage zu schwach gereizt oder die Grösse des überpflanzten Hodenstückchens das zweckentsprechende Maass übertroffen habe. Könnten doch alle diese ungünstigen Momente auch das Gelingen der autoplastischen Hodentransplantationen in Frage stellen. Nichtsdestoweniger sind sie, wie wir erfahren haben, ausnahmslos von positivem Erfolge begleitet worden. Man dürfte vielmehr versucht sein, den Grund für das Absterben heteroplastisch übertragenen Hodengewebes in der spezifischen Beschaffenheit des fremden Blutes zu suchen. Man könnte annehmen, dass die Gewebsflüssigkeit des artfremden Frosches gleichsam als Gift auf das Transplantat wirke, dass letzteres dadurch zugrunde ginge und wie ein Fremdkörper vom Organismus des Tieres behandelt würde. Indessen wäre das Blut der alleinige Faktor, welcher jene deletäre Wirkung auszuüben imstande wäre, so müssten logischerweise alle heteroplastischen Hodentransplantate dem Untergange verfallen sein. Dass dem in der Tat aber nicht so ist, beweisen wir durch einen wohl gelungenen, unten zu beschreibenden Versuch. Darf man somit dem Froschblute sicherlich die Fähigkeit absprechen, selbständig durch seinen spezifischen Chemismus ein artfremdes Hodentransplantat abzutöten, so wäre es immerhin doch möglich, dass zwischen der Gewebsflüssigkeit des Tieres, an welchem die heteroplastische Transplantation vorgenommen wird, und derjenigen des Transplantates in chemischer

Beziehung eine gewisse Dissonanz bestände. Man darf vielleicht annehmen, dass letztere nicht so gross ist, um den Untergang oder auch nur eine erhebliche Schädigung solcher Hodentransplantate hervorzurufen, welche bei ihrer Übertragung vollkommen ungeschwächt und lebensfrisch geblieben sind und nach derselben schnell von neuen Gefässen des artfremden Frosches versorgt werden, so dass sie also unter der Unmöglichkeit der Nahrungszufuhr nicht zu leiden haben. Das Zellgewebe derartiger Transplantate wird stark genug sein, um den Ausgleich der beiden verschiedenen Gewebsflüssigkeiten, ihre Reaktion, zu ertragen, um die durch gewisse Stoffe des fremden Blutes gesetzten Schädigungen zu überwinden. Es wird sich an die chemische Natur des neuen seiner Ernährung dienenden Transsudates gewöhnen resp. sich ihr anpassen. Eine Anheilung heteroplastisch überpflanzten Hodengewebes in lebendem Zustande würde damit ermöglicht sein. Ist hingegen die übertragene Hodensubstanz schon von einer jener Schädlichkeiten betroffen worden, die man, wie erwähnt, anfangs für das häufige Misslingen der heteroplastischen Transplantationen nicht verantwortlich machen möchte; ist sie bereits während ihrer Übertragung auf das artfremde Individuum durch den operativen Eingriff oder später durch mangelhafte Versorgung mit neuen Gefässen in ihrer Lebenskraft, vielleicht auch nur in geringem Maasse, geschwächt, so dürfte es einleuchten, dass sie weiteren ungünstigen Einflüssen nicht in dem Maasse Trotz zu bieten vermag wie ein völlig lebenskräftiges Transplantat. Man wird verstehen, dass nunmehr für das geschädigte Keimdrüsengewebe die Wirkung des artfremden Blutes eine verderbliche sein kann; dass es unter dem für völlig unversehrte heteroplastische Transplantate nur wenig schädlichen Einfluss der fremden Gewebsflüssigkeit vollends zugrunde gehen kann. Ebenso verständlich ist es wohl, dass dieselben Schädlichkeiten, welche heteroplastischen Transplantaten den ersten Anstoss zu ihrem Untergange geben, für autoplastisch verpflanzte Hodenstückchen ohne ernstere Bedeutung sein können: letztere werden sich in der ihnen zuträglichen Gewebsflüssigkeit, von der sie ja auch vor ihrer Transplantation durchtränkt waren, gänzlich erholen, und lebendes Hodengewebe wird von neuem in den Blutkreislauf des Frosches einbezogen werden. — In der geschilderten Weise könnte man sich vielleicht erklären, dass die autoplastischen Hodentransplantationsversuche viel besser gelingen als die heteroplastischen, und

dass von diesen nur ein geringer Teil mit positiven, der grössere Prozentsatz aber mit negativen Resultaten endigt.

Ausser den erwähnten Momenten ist für den Erfolg der heteroplastischen Hodentransplantation wohl noch die Frage von besonderer Bedeutung, ob der Frosch, in dessen Lymphsack das Drüsengewebe übertragen wird, männlichen oder weiblichen Geschlechts, ob er kastriert oder im Besitze seiner Keimdrüsen geblieben ist. Von unseren heteroplastischen Transplantationsversuchen möchte ich nun drei Fälle, welche von grösserem Interesse sind, hervorheben:

1. Am 12. Oktober 1908 wurde einem grünen Wasserfrosch (*Rana esculenta* Nr. 8) und zwar einem unkastrierten Männchen ein Stückchen eines *Fusca-Hodens* in den *Saccus dorso-lymphaticus* übertragen. Das Transplantat, welches bis zum 21. November 1908 (= 40 Tage) in seiner neuen Umgebung verblieb, erwies sich im Lymphraum des lebenden Tieres als eine deutliche Wucherung. Als diese jedoch extirpiert und mikroskopisch untersucht wurde, zeigte sich, dass das überpflanzte Hodengewebe degeneriert und zum Teil schon resorbiert resp. durch wucherndes Bindegewebe ersetzt war.

Aus den Serienschnitten gewinnt man folgendes Bild von der Struktur des Transplantates:

Das zerfallene Keimdrüsenparenchym ist rings von einer kräftig entwickelten Hülle jungen, kernreichen Bindegewebes umgeben. Letzteres umzieht in starken Zügen die peripheren Hodenschläuche, während es in den Interstitien der zentralen Tubuli teilweise erst spärlicher entwickelt ist. Äusserst zahlreiche, miteinander anastomosierende, oft lakunenartig erweiterte Kapillaren, Gefässnetze, durchsetzen nicht nur die bindegewebige Kapsel, sondern auch deren Ausläufer, welche sich zwischen die Samenkanälchen erstrecken. Blutgefässe sind auch ins Innere der Tubuli selbst eingedrungen, natürlich hauptsächlich derjenigen, deren unmittelbare Umgebung schon reichlich vaskularisiert ist, besonders also der peripheren, teilweise aber auch schon zentralen Samenkanälchen. Man kann sehr schön beobachten, wie die Kapillaren hier gerade im Begriff sind, die Wand des Tubulus zu durchbrechen, und wie sie dort zwischen den Zerfallsprodukten der Samenzellen sich weiter ausbreiten¹⁾. Ja, auf den Querschnitten einiger Hodenschläuche sieht man fast das ganze Lumen von einem Maschenwerk bisweilen

1) Vgl. Fig. 7 und 8.

mächtig erweiterter, miteinander kommunizierender Kapillaren, beinahe könnte man sagen, von einem kleinen Blutsee erfüllt, in welchem geringe unresorbierte Detritusreste, geschrumpfte Cysten, die Inselchen darstellen.

Natürlich ist die Resorption des zugrunde gegangenen Hodengewebes entsprechend der Vaskularisation des Transplantates verschieden weit fortgeschritten: In der Mitte des Präparates enthalten die Hodenkanälchen noch dicht gehäufte Massen von Zerfallsprodukten, welche durch die Degeneration der zur Zeit der Transplantation im Fusca-Hoden vorhandenen Samenzellen, der Spermatozoen und Spermatogonien, entstanden sind. Das ganze Lumen dieser Tubuli wird von einer grauen trüb-körnigen Substanz erfüllt, in welcher unzählige durch Safranin rot gefärbte Kügelchen von der Grösse der Spermatischenkerne oder andere von kleinerem Umfange suspendiert erscheinen. Die einen von diesen Gebilden sind von ziemlich gleichmässiger, homogener Struktur; andere unterscheiden sich von ihnen dadurch, dass sie eine ziemlich helle zentrale Partie besitzen, von der sich ein erheblich dunklerer, intensiv glänzender Saum scharf abhebt¹⁾. Nach dem, was wir früher über die Degenerationsprozesse der Samenzellen kennengelernt haben [vgl. Teil I, Transpl. Nr. 25 (1)], wissen wir, dass jene trübkörnige Masse aus den zerfallenen Schwänzen der Samenfäden besteht, und die hinsichtlich ihrer Grösse und Struktur verschiedenen Kügelchen Chromatinkörnchen sind, welche ihre Entstehung einer mehr oder weniger vollkommenen Degeneration der Spermatozoenköpfe verdanken. Nur ein geringer Teil des Detritus dürfte den Zerfallsprodukten der wenigen wandständigen Spermatogonien entsprechen. Die reichlichen Mengen der abgestorbenen Samenzellen machen die Querschnittsbilder dieser Hodenkanälchen so unklar und undurchsichtig, dass es nicht möglich ist, etwa noch erhaltene Zellelemente wahrzunehmen. Dass aber gewisse Zellen in den Tubulis den Untergang der Spermatozoen und Spermatogonien überdauern, das zeigen Samenschläuche, in deren Nähe grössere Blutgefässe verlaufen, oder welche bereits selbst von solchen durchwachsen sind. Da aus ihnen bereits ein grosser Teil des nekrotischen Materiales resorbiert ist, so sind die Bilder, die sie auf ihren Durchschnitten darstellen, viel übersichtlicher als jene, die wir zuvor betrachtet haben. Die in ihnen zurückgebliebenen

1) Vgl. Fig. 7.

Elemente heben sich schärfer gegeneinander ab, so dass man sie ohne Mühe einzeln zu unterscheiden vermag. Man beobachtet in diesen Kanälchen ausser dem noch nicht entfernten Detritus, der sich ausserhalb oder innerhalb der kollabierten, im übrigen aber gut erhaltenen Sermatocysten befindet, hier und da der Schlauchwand anliegende Zellen, welche noch keine Zeichen der Rückbildung erkennen lassen. Es sind dies Follikelzellen mit Protoplasma und Kern¹⁾. Einige von ihnen enthalten Bröckchen der Degenerationsmasse. Die Spermatogonien und Spermatozoen, überhaupt die speziell für die Fortpflanzung bestimmten Samenzellen werden also in ihrer Widerstandskraft gegenüber schädigenden Einflüssen von den einfachen Cystenzellen ebenso übertroffen wie von den modifizierten, von denen uns ja schon bekannt ist, dass sie eine viel stärkere Lebensenergie besitzen als die Samenfäden. Bei der Betrachtung dieser Hodenschläuche kann man auch genau die Art des Resorptionsvorganges verfolgen. Man erblickt häufig Phagocyten, die mit Degenerationsprodukten beladen sind. — In manchen an der Peripherie des Transplantates liegenden Samenkanälchen haben diese „Fresszellen“ bereits eine äusserst regsame Tätigkeit entfaltet. Hier sind die nekrotisierten Spermatogonien und Spermatozoen gänzlich oder doch zum grössten Teil resorbiert, und nur noch die Follikel- und Cystenzellen sind vorhanden, manche derselben zu kleinen leeren oder nahezu detritusfreien Bläschen zusammengesunken. Ja auch schon leere Sermatocysten sind in einigen Tubulis mehr oder weniger von Degenerations- und Resorptionsprozessen ergriffen. Ob die eine der beiden Zellarten vor der anderen dem Zerfalle unterliegt, oder ob sie beide gleichzeitig zugrunde gehen, habe ich nicht mit genügender Sicherheit feststellen können. Jedoch scheint letztere Möglichkeit die grössere Wahrscheinlichkeit für sich zu haben: Jedenfalls kann man beobachten, dass in einzelnen Samenkanälchen wandständige Follikelzellen bereits im Zerfalle begriffen sind, die Cysten hingegen noch keine Degenerationerscheinungen aufweisen, während es in anderen Fällen möglich ist, gerade das Umgekehrte

1) Nach der Nomenklatur von la Valette St. George's, des Entdeckers dieser Zellen und ihrer Entwicklung, werden die Follikelzellen, sobald sie die Teilprodukte der Spermatogonien umschliessen, im Lauf der normalen Spermato-genese beim Frosch bis auf eine kernhaltige Zelle, die Samencyste mit Cysten-kern, verringert.

zu konstatieren. Das Aussehen solcher Hodenschläuche, in denen bereits diese Teile dem Untergange anheimfallen, ist meistens ein gegen früher stark verändertes: diejenigen, in welche Blutgefässe und Bindegewebe nicht eingedrungen sind, zeigen Querschnittsbilder von sehr kleinem Durchmesser. Sie sind in hohem Grade kollabiert; einmal natürlich infolge der Resorption ihres Inhaltes, von dem nur noch wenige Cystenkerne übriggeblieben sind, sodann durch den Druck rings umher wuchernden Bindegewebes. Vielfach haben sie etwa den Umfang normaler junger Samencysten, die nur eine geringe Anzahl von Zellen enthalten. Die äussere Umgrenzung dieser Tubuli aber ist in ihrer ganzen Ausdehnung meistens noch deutlich erkennbar; nur dort, wo sich das umliegende Gewebe schliesslich noch einen Eintritt ins Innere geschaffen hat, ist sie unterbrochen. Andere dieser Hodenkanälchen hingegen sind nicht in dem Maasse wie die, von denen eben die Rede war, in sich zusammengefallen; sie sind ganz von Blutgefässen und Bindegewebe durchwuchert, weswegen eben das Zusammensinken ihrer Wandungen mehr oder weniger unterblieben ist. Letztere sind jedoch von dem fremden Gewebe oft derartig durchwachsen, so zerklüftet, dass man von ihrem einstigen, normalen Inhalt nur noch geringe Reste, bisweilen überhaupt nichts mehr finden kann. Dann sind es nur noch einzelne wie zufällig im Bindegewebe zerstreut liegende, der Resorption noch nicht anheimgefallene Cysten, welche von der ehemaligen Existenz des Samenkanälchens Zeugnis ablegen können.

Aus dem Gesagten ergibt sich somit für den Verlauf der gänzlichen Degeneration und Resorption von transplantiertem Fuschhodengewebe kurz folgendes: Dem schädigenden Agens, unter dessen Wirkung das Keimdrüsenstückchen zugrunde geht, erliegen in der bereits früher geschilderten Weise zunächst die eigentlichen der Fortpflanzung dienenden reifen und unreifen Samenzellen, in unserem im Oktober angestellten Versuche die Spermatogonien und Spermatozoen, während die Samencysten und die der Tubuluswand anliegenden Follikelzellen vorläufig noch unversehrt erhalten bleiben. Letztere vermögen Brocken von den Degenerationsprodukten der Samenzellen in sich aufzunehmen. Im übrigen gestaltet sich die Resorption des entstandenen Detritus in der Weise, dass zahlreiche voluminöse Gefässe die Hodenschläuche umwachsen und auch in dieselben eintreten. Phagocyten wandern aus den neugebildeten Blutwegen aus und kehren mit Zerfallssubstanzen beladen dahin zurück. Während dieser

Vorgänge erfahren die „Stützzellen“ keinerlei regressive Umwandlungen. Erst nachdem der grösste Teil der abgestorbenen Samenzellen aus den allmählich immer mehr zusammenschrumpfenden Spermatocysten und dem Hodenschlauch fortgeschafft worden ist, werden auch die Follikelzellen und Samencysten von degenerativen und resorbierenden Vorgängen befallen. Während der Resorption ihres Inhaltes werden die Tubuli selbst ebenfalls rückbildenden Veränderungen unterworfen. Haben schon frühzeitig Kapillaren und Bindegewebe die Wandung der Samenkanälchen durchbrochen, so breiten sie sich im Lumen derselben allmählich immer weiter aus und verdrängen dadurch schliesslich auch die letzten Reste der nekrotischen Substanz: dabei wird die Tubuluswand von dem wuchernden Gewebe dermaassen durchsetzt, dass sie vollständig von ihm zum Schwinden gebracht wird. Wo hingegen Blutgefässe in die Hodenschläuche nicht vorgedrungen sind, da werden diese von dem umgebenden und ständig wachsenden, reich vaskularisierten Bindegewebe so sehr zusammengedrückt, dass sie nach Resorption der letzten Stützelemente gleichfalls nicht mehr nachzuweisen sind. So wird in jedem Falle das abgestorbene Samenkanälchen vollkommen durch Bindegewebe ersetzt. Die Aufsaugung des degenerierten Keimdrüsenstückchens schreitet natürlich dem Vordringen der Blutgefässe entsprechend von der Peripherie nach dem Zentrum zu fort; nach Verlauf einer kürzeren oder längeren Zeit wird für das tote *Fusca*-Hodentransplantat ein vollkommener Ersatz von gefässreichem Bindegewebe getreten sein.

Der Degenerations- und Resorptionsverlauf der einzelnen Hodenschläuche bietet offenbar manche Vergleichspunkte mit der Bildung der Corpora lutea im Ovarium und der Resorption reifer Eier, die durch den Hunger oder die behinderte Eiablage nicht zur Ausstossung gelangen. Bekanntlich setzt sich der reife Eifollikel bei *Rana fusca* aus dem Ovulum und den dasselbe umgebenden Follikelzellen zusammen, die ihrer Bedeutung nach den Follikelzellen der männlichen Keimdrüse entsprechen. Die Follikelzellen wiederum werden von einer besonderen Gefässschicht umschlossen. Das Corpus luteum wird nach dem Austritt des Eies aus dem Follikel von den Follikelzellen gebildet und durch spätere Bindegewebs- und Gefässwucherung wieder verkleinert. Kommt es zu Degenerationsprozessen des Follikels, so befallen diese zunächst die Eizelle, ebenso wie bei der Nekrose der Samenkanälchen die Spermatogonien und die aus

ihnen hervorgehenden Geschlechtsprodukte es sind, welche zuerst zurückgebildet werden; und wie im Hoden die Follikelzellen der Einwirkung der Schädlichkeit anfangs noch Trotz bieten, wie sie weiterleben und Bestandteile des toten Zellmaterials in sich einzuschliessen vermögen, so zeigen auch bei der Bildung des Corpus luteum die Follikelzellen ein ganz ähnliches Verhalten. Auch sie überleben den Untergang der Eizelle, ja sie vergrössern sich sogar um ein ganz bedeutendes. Bei den degenerierenden Eiern füllen sie ihren Zellenleib mit den Zerfallsprodukten des Ovulum an. Darauf dringen nun auch zwischen das Follikel-epithel von der dasselbe umgebenden Gefässschicht aus Blutkapillaren ein. Sie führen das etwa noch frei liegende Eidegenerat mit sich fort und bringen dann zuletzt die Follikelzellen, welche erst jetzt der Nekrose zum Opfer fallen, zur Resorption. Wie man sieht, ist der Degenerations- und Resorptionsverlauf der Hodentubuli ein der Entstehung der Corpora lutea nahe stehender Vorgang, und ein Vergleich zwischen beiden Prozessen dürfte um so berechtigter sein, als ja Samenkanälchen und Eifollikel ihrem Ursprunge nach ganz gleiche Bildungen sind.

2. Es folgt nun die Beschreibung eines zweiten heteroplastischen Transplantationsexperimentes, bei welchem wiederum *Rana fusca* (in der Tabelle *Rana fusca* Nr. 20) als Versuchstier gedient hat: Am 9. November 1908 wurde einem braunen Landfrosch männlichen Geschlechts nach doppelseitiger Kastration ein kleines Stückchen von einem frisch exstirpierten Hoden einer *Rana esculenta* in den Saccus dorso-lymphaticus transplantiert. Nach 12 Tagen, am 21. November 1908 wurde der Frosch getötet, da sich eine Infektion der einen Lendenwunde eingestellt hatte. Bei Eröffnung des Dorsal-lymphsackes ergab sich, dass zwischen dem übertragenen Keimdrüsenstückchen und seiner Nachbarschaft ähnliche Beziehungen eingetreten waren, wie sie sich auch zwischen den autoplastischen *Fusca*-Hoden-transplantaten und ihrer Umgebung ausbilden: das von Bindegewebe unwucherte Transplantat war in der uns schon bekannten Weise durch feine Bindegewebsfäden mit der bedeckenden Rückenhaut verbunden. Bevor wir nun zur mikroskopischen Betrachtung unseres Präparates schreiten, müssen wir uns ins Gedächtnis zurückrufen, welchen Stand der Samenentwicklung das *Esculenta*-Hodengewebe am Tage seiner Transplantation eingenommen hat. Bekanntlich verläuft der jahreszeitliche Zyklus der Samenbildung bei *Rana esculenta* etwas anders als bei *Rana fusca*. Finden sich in der Keimdrüse des

braunen Landfrosches in jedem einzelnen Jahresabschnitt nur immer ganz bestimmte Stadien der Spermatogenese vor, beispielsweise zur Winterzeit nur Spermatozoen und einige wenige Spermatogonien, so greifen beim grünen Wasserfrosch¹⁾ jene einzelnen Vorgänge mehr ineinander über. Bei ihm enthalten die Hodenschläuche in jedem Monat alle überhaupt nur vorkommenden Samenzellen, wenn auch in verschiedenem Zahlenverhältnis: während im Juli, einige Zeit nach der Brunst von *Rana esculenta*, die Spermatozoen zum grössten Teil ausgestossen sind und die jüngeren Stadien der Samenbildung vorwiegen, sind im August und September die späteren Formen häufiger, die jüngeren seltener. In den Wintermonaten bis kurz vor der Paarung nehmen den grössten Raum der Tubuli fertige Samenstände und, besonders im November, auch abgestossene Spermiaballen ein. Daneben kommen aber auch jüngere Stadien vor, so dass die Samenbildung für die nächste Brunst zu Beginn des Winterschlafes noch nicht abgeschlossen ist. Das Stückchen *Esculenta*-Hoden, welches am 9. November auf unser Versuchstier, den braunen Landfrosch, übertragen wurde, enthielt also in seinen Kanälchen vor allem reife, durch Cysten zusammengehaltene wie auch freiliegende Spermatozoenbündel; ausserdem in geringer Menge unreife Samenzellen, Spermatiden, Spermatocyten und Spermatogonien. Wie sich ihr Schicksal im Laufe des Versuches gestaltet hat, lehren uns die mikroskopischen Schnitte des Präparates:

Eine etwas ungleichmässig breite, in unregelmässigen Faserzügen verlaufende, kernreiche Bindegewebshülle, von zahlreichen Gefässen und starken Nerven durchflochten, umgibt das Transplantat und entsendet ihre Ausläufer zwischen die Samenkanälchen des übertragenen Hodengewebes. Von den in den Tubulis gelegenen Samenzellen haben nur die Spermatogonien die Transplantation ohne nachteilige Folgen überstanden. Am Rande der Hodenschläuche liegen Einzelspermatogonien und zwischen ihnen wohl erhaltene Follikelzellen. Doch sind erstere auch schon wiederum in Teilung geraten, so dass neue junge Cysten mit einem Inhalte von zwei, drei, vier, ja teilweise bereits viel mehr Samenzellen entstanden sind²⁾. Von diesen sieht man die einen mit ruhenden, andere mit maulbeerförmigen oder spirembildenden Kernen; bisweilen sind auch indirekte

1) Vgl. M. Nussbaum, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 18 S. 51. 1880.

2) Vgl. Fig. 4.

Teilungsfiguren selbst zu beobachten. Als Folgezustand gewisser nach der Überpflanzung im Keimdrüsengewebe sich abspielender Vorgänge müssen wir die Bildung der jungen Eizellen ansehen, die ganz unzweifelhaft auch in diesem heteroplastisch transplantierten Esculenta Hoden hin und wieder zwischen den neugebildeten Spermatogonien auftreten. —

Von diesem lebenden Keimepithel meist deutlich abgestossen, liegen im Innern der Kanälchen die der Degeneration verfallenen Samenzellen: jüngere Stadien der Spermatogenese, hauptsächlich aber reife Samenfäden. Was zunächst die ersteren anbetrifft, die von Cysten umgebenen Spermatiden, Spermatocyten und Spermatogonien, so ist ihr Protoplasma in derselben Weise, wie wir dies bereits des öfteren beobachtet haben, in ein trübes, fein- bis grobkörniges Magma zerfallen, so dass Zellgrenzen fast nirgends mehr nachweisbar sind. Auch die meisten Kerne dieser Zellen haben schon regressive Veränderungen erfahren. Dass sie indes von diesen Prozessen erst später ergriffen sind als die protoplasmatische Substanz, dass diese es vielmehr ist, welche den Vorgängen der Degeneration und Resorption geringeren Widerstand zu leisten vermag und den Untergang der Samenzelle einleitet, beweisen manche Zellen, deren Kerne ihre normale Struktur bewahrt haben, während ihr Plasma bereits in einen bröcklig zerfallenden Zustand geraten, manchmal bis auf winzige Reste, hier und da aber auch ganz beseitigt ist; in letzterem Falle kann man völlig freiliegende, meistens allerdings wohl schon veränderte Kerne finden. Die ersten Umwandlungen, welche sich im Bau eines Kernes dieser Zellen vollziehen, äussern sich darin, dass die einzelnen Chromatinkörnchen oder Chromatinfäden sich zu kleinen Klümpchen vereinigen. Diese wiederum verschmelzen zu einem grösseren runden oder oval geformten Ballen von ziemlich gleichmässigem, homogenem Bau. Seine zentrale Partie, welche durch Safranin einen tief dunkelroten Farbenton annimmt, wird von einer etwas helleren peripheren Zone konzentrisch umschlossen. Von derartigen Kerndegeneraten ballen sich nun bisweilen nochmals mehrere zu umfangreichen Chromatinkonglomeraten zusammen, um erst dann ihrem eigentlichen Zerfalle entgegenzugehen. Das geschieht naturgemäss leicht mit den Kernen, welche entweder schon von vornherein in naher Lagebeziehung zueinander gestanden haben oder aber erst durch die Entwicklung der degenerativen Zustände in eine solche gebracht worden sind. In letzterer Beziehung kommen die Kerne

derjenigen Samenzellen in Betracht, deren Untergang sich innerhalb von unverletzten Cysten vollzieht. Der Zerfall und die ihm folgende Resorption der protoplasmatischen Substanz muss notwendigerweise sowohl zu einer freieren Beweglichkeit der (durch den Zusammenschluss der Chromatinkörnchen) strukturlos gewordenen Kerne wie auch zu einer Entspannung der Cystenhülle führen. Die Folge ist, dass durch die Kontraktion der letzteren jene Kernballen eng zusammengedrängt werden und mehrere von ihnen sich zu grösseren formlosen Chromatinklumpen verbinden. Aber nur ein Teil der jüngeren Formen der Samenbildung geht in dieser Weise innerhalb von völlig intakten Cysten zugrunde. Sicherlich ebenso viele unterliegen der Nekrose unter gleichzeitiger, wenigstens partieller Zerstörung der Cystenwände. Zwischen den Kernen resp. Kernballen dieser Samenzellen liegen ausser den Zerfallsprodukten des Protoplasmas zahlreiche mehr oder weniger entartete Spermatozoenköpfe: der Folgezustand eines Prozesses, welcher sich bei gänzlicher Unversehrtheit der Cystenhülle nicht hätte vollziehen können.

Betrachtet man nun die Spermatozoen, so kann man die Schwänze derselben nicht mehr als solche erkennen. Statt ihrer bemerkt man wiederum nur jene trübe körnige Masse, die auch durch den Protoplasmazerfall der übrigen Samenzellen entsteht und überhaupt das ganze Lumen der Tubuli gleichmässig ausfüllt. Von den Köpfen der Samenfäden zeigen viele noch keinerlei Rückbildungserscheinungen; vielmehr haben sie ihre normale Grösse und Form durchaus beibehalten. Also auch bei den Esculenta-Spermatozoen erweist sich der Kernbestandteil wieder als das lebenskräftigere, der protoplasmatische als das schwächere, zuerst degenerierende Gebilde. Ein anderer Teil der Spermatozoenköpfe trägt indessen schon untrügliche Zeichen der Rückbildung, und zwar im grossen und ganzen dieselben, die sich auch bei der Nekrose der Samenköpfe von *Rana fusca* einstellen. Bilden diese im Verlauf ihrer Schrumpfung die mannigfaltigsten Figuren, die verschiedensten Schlingen und Schleifen, so vermögen das allerdings die Spermatozoenköpfe von *Rana esculenta* nicht, da sie im Vergleich mit jenen schon normalerweise eine bedeutend kürzere, auch dickere, überhaupt viel plumpere Gestalt besitzen. Sie können infolgedessen nur ganz einfache Formen annehmen; meistens stellen sie Abschnitte von einer Kreisperipherie dar: sie sind entweder leicht gebogen, oder sie haben sich zu Halbkreisen zusammengezogen, und während einige noch kurz vor der

Vereinigung ihrer freien Enden stehen, haben andere den Kreis bereits vollständig geschlossen. Schrumpfungen der Samenköpfe in der Längsrichtung, Querteilungen derselben sind auch in dem vorliegenden Hodentransplantate wieder nachzuweisen. Durch diese regressiven Vorgänge entstehen schliesslich, wie wir es auch beim braunen Landfrosch beobachtet haben, kleine strukturlose Chromatinkugeln von der Grösse und Form der Spermatidenkerne. Einzelne von ihnen sieht man bisweilen vor ihrer definitiven Auflösung noch zu grösseren Klumpen zusammentreten, während andere sogleich in eine Anzahl kleinerer Körnchen auseinanderfallen¹⁾. Wie wir sehen, verlaufen die Schrumpfungsvorgänge der einzelnen Spermatozoen im grossen und ganzen bei *Rana esculenta* ebenso wie bei *Rana fusca*. Wie verhält sich nun aber in unserem Falle die Verteilung der mehr oder weniger veränderten Spermatozoenköpfe im Innern der Hodenschläuche? Die Bündelchen, zu denen die Samenfäden ehemals vereinigt waren, haben sich vollständig aufgelöst; nur einige wenige mögen gerade noch im Auflösen begriffen sein. Diejenigen Köpfe, welche vor dem Transplantationsversuch abgestossenen Spermatiden angehörten, liegen nunmehr überall im Lumen der Tubuli zerstreut umher. Aber auch die übrigen, die einst von Cysten umhüllt waren, haben sich jetzt aus ihnen befreit und in deren Umgebung weiter verbreitet. Wir erinnern uns, dass beim Untergang des *Fusca*-Samens ebenfalls viele Bündelchen völlig auseinandergeworfen wurden; dass jedoch die Samenfäden zu einem grossen Teile auch in engster Zusammenlagerung verblieben und von Cystenhäutchen rings umschlossen, um deren Kerne gruppiert, die verschiedenen Stufen der Rückbildung durchliefen. Wir wissen, dass derartige Gruppen, besonders wenn die Spermatozoenköpfe das Stadium der Chromatinkügelchen erreicht hatten und nun durch die kollabierte Cyste ganz nahe zusammengehalten wurden, sehr charakteristische Bilder boten; die sich aus dem übrigen umliegenden Detritus deutlich hervorhoben. Diese Bilder sehen wir in unserem letzten Präparate also nicht, wohl aber bisweilen solche, die gerade in entgegengesetztem Sinne aufzufassen sind: Man kann nämlich hier und da zusammengeunkene Cysten mit teilweise zerstörter Wandung beobachten: sie sind bis auf kleine Reste protoplasmatischen Degenerats entleert und enthalten keine Spermatozoenköpfe mehr; diese sind vielmehr aus-

1) Vgl. hierzu Fig. 11 a—e.

gestossen und liegen, gleichsam wie aus einem Sack ausgeschüttet, draussen in der Nachbarschaft der Cyste zerstreut umher.

Zwischen der von dem neuentwickelten Keimepithel umzogenen Detritusmasse: dem nekrotischen, das freie Lumen der Samenkanäle erfüllenden Protoplasma und den in ihm ziemlich gleichmässig suspendierten Gebilden: den leidlich erhaltenen Zellkernen und Spermatozoenköpfen sowohl wie auch den grösseren Chromatinballen und den kleineren Chromatinkügelchen bemerken wir nun vor allem noch die Cystenkerne, von denen indes kein einziger mit Merkmalen der Entartung behaftet ist, mithin auch derjenige nicht, dessen zugehörige Cystenhülle bereits defekt geworden ist. In einigen wenigen Tubulis, welche durch die Tätigkeit von Phagocyten von den Zerfallsprodukten der eigentlichen Samenzellen schon befreit sind, finden sich die Kerne der Cysten ebenfalls ohne irgendwelche Zeichen der Rückbildung. Von den Cystenwandungen sind hier einige noch in jeder Beziehung intakt, so dass die Umrisse derselben sich in ihrer ganzen Ausdehnung verfolgen lassen. Andere zeigen mehr oder weniger Auflösungserscheinungen, weshalb mitunter die zugehörigen Kerne — diese indessen durchaus erhalten — von nur sehr wenig krümeliger Substanz umlagert, beinahe frei dazuliegen scheinen. Die letzterwähnten Cysten mögen solche sein, die bis zur beendeten Resorption ihres Inhaltes unbeschädigt geblieben sind, und deren Hülle erst dann zur Einschmelzung gekommen ist. Doch könnten sie vielleicht auch jenen Cysten entsprechen, deren Wandungen bereits früher, gleichzeitig mit den Samenzellen, die sie umschlossen, Defekte erlitten. Denn es wäre wohl denkbar, dass diese Defekte damals nicht sowohl chemischer als physikalischer Natur gewesen seien, dass das Cystenhäutchen nicht direkt entartet, sondern nur zerrissen sei, zerrissen durch irgendwelche die Samenzellendegeneration begleitenden Prozesse. Hier liegt es nahe, an Quellungerscheinungen zu denken, die bei Beginn der Zellveränderungen auftreten könnten; und so wäre es denn möglich, dass nicht nur die unverletzten, sondern auch diese schon früh geschädigten Cystenhüllen noch längere Zeit hindurch ohne eigentliche degenerative Umwandlungen fortbeständen. Wie dem aber auch sei, so viel steht jedenfalls fest, dass auch bei *Rana esculenta* die Spermatocysten, diese modifizierten Cystenzellen, im allgemeinen die spezifischen Samenelemente an Widerstandskraft übertreffen und erst viel später als diese dem völligen Untergange verfallen. Und auch

das ist sicher, dass, wenn sie zugrunde gehen, ihre Hüllen den Kernen im Zerfalle vorausgehen. So sehen wir, dass alle überhaupt nur intratubulär vorkommenden Zellen zuerst eine Entartung ihres Protoplasmas, darauf diejenige ihres Kernes erfahren.

Aus dem Geschilderten geht schon klar hervor, dass die Degenerations- und Resorptionsprozesse, welche die Samenzellen im Esculenta-Hoden ergreifen, mit denjenigen, die beim Untergange der entsprechenden Elemente in der Keimdrüse von *Rana fusca* auftreten, in den wesentlichsten Punkten übereinstimmen, und zwar sowohl hinsichtlich ihrer Verlaufsweise im einzelnen wie auch ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge im allgemeinen. Es dürfte daher kaum nötig sein, jene Vorgänge, die wir im einzelnen schon in dem transplantierten Stückchen Esculenta-Hoden beobachtet haben, hier noch wieder in ihrem Zusammenhange darzustellen. Nur der Vollständigkeit halber sei es gestattet, kurz folgendes zu skizzieren:

In dem zur Regeneration gelangten Esculenta-Hodentransplantat fallen ausser den Urspermatogonien und ihren Begleitzellen, den Follikelzellen, alle übrigen Samenelemente, welche die Tubuli enthalten, der Nekrose anheim: zunächst werden das Protoplasma der Spermatogonien, der Spermatozyten und der Spermatischen sowie die Schwänze der Spermatozoen in eine trübe körnige Substanz umgewandelt. Etwa gleichzeitig werden von den Cystenhäutchen diejenigen, welche die jüngeren, noch unreifen Samenformen umschliessen, zu einem Teile, die anderen aber, welche den Samenfäden als Hülle dienen, wohl fast ausschliesslich von Schädigungen irgendwelcher Art betroffen; die Cystenkerne hingegen entbehren vorläufig noch jeder Entartungserscheinung. So wird allen Spermatozoenköpfen Gelegenheit geboten, sich ausserhalb ihrer Cysten im ganzen Lumen des Hodenschlauches zu verbreiten. Dem Protoplasmazerfall schliesst sich die Degeneration der Samenzellenkerne an. Die Kerne der jüngeren Entwicklungsstadien bilden sich durch Verschmelzung ihrer Chromatinkörnchen zu strukturlosen runden bis ovalen Ballen um; die überall hin zerstreuten Köpfe der Samenfäden schrumpfen ebenfalls zu kleinen homogenen Chromatinkügelchen zusammen. Diese Kerndegenerate zerfallen darauf in eine grössere Anzahl kleinerer Bröckchen, bisweilen indessen erst, nachdem sie durch ihre Vereinigung grössere formlose Klumpen erzeugt haben. Der so entstandene Detritus wird alsdann durch Phagocytose aus den Tubulis entfernt. Währenddessen bestehen nun die Cysten noch längere Zeit fort, bald völlig unversehrt, bald mit mehr oder minder lädierter Wandung. Erst nachdem die Degenerationsmassen der übrigen „Samenzellen“ resorbiert sind, gehen auch sie, nun ausserordentlich zusammengesunken, ihrer gänzlichen Auflösung entgegen, bei welcher der Cystenkerne als allerletztes Gebilde der Vernichtung zum Opfer fällt. Nach seiner Resorption enthält das Samenkanälchen nur noch lebendes, in Vermehrung begriffene Spermato gonien und Follikelzellen.

In Besprechung unseres Transplantates sei noch kurz der Ausführungsgänge gedacht, die man zwischen den Hodenkanälchen bemerkt. Sie bieten keinerlei Erscheinungen regressiver Natur. Inner-

halb des gut erhaltenen Epithelrohres findet man häufig Samenfäden in denselben Degenerationsstadien wie in den Tubulis. Jedoch ist anzunehmen, dass die Ductuli efferentes bei längerer Ausdehnung des Versuches sich zurückgebildet haben würden; da sie unter den neugeschaffenen Verhältnissen ihre normale Funktion, das Sperma nach aussen zu befördern, natürlich nicht hätten weitererfüllen können; es müsste denn sein, dass sich eine neue Eröffnung der Hodenschläuche nach aussen hergestellt hätte, ein Zustand, der spontan sicher nicht zur Ausbildung kommen dürfte.

Was die Daumenschwielen unseres Frosches anbetrifft, so erweckten sie im Laufe des Versuches makroskopisch den Anschein der Rückbildung. Ob indessen diese Befunde den tatsächlichen Verhältnissen entsprochen haben oder nicht, ist eine Frage, welche ich nicht mit Bestimmtheit entscheiden möchte; denn bei mikroskopischer Betrachtung zeigten die Daumenschwielen in jeder Hinsicht ihren für den November normalen Bau: grosse Drüsenschläuche mit ganz unverfallenen, von zahlreichen Sekretkörnchen erfüllten Zellen und hohe Epidermishöcker. Immerhin wäre es doch möglich, dass sich schon eine gewisse Wirkung der Kastration oder eine solche von anderen unten noch zu besprechenden Faktoren, die vielleicht ebenfalls die Daumendrüsen in rückbildendem Sinne beeinflussen könnten, geltend gemacht hätte; dass dann aber das Transplantat sich soweit regeneriert hätte, um durch eine stärkere Gegenwirkung nicht nur den Rückgang der Schwielen aufzuhalten, sondern auch ihren früheren Zustand wiederherzustellen.

Beim Rückblick auf unseren Versuch sehen wir, dass unter Obwahrung günstiger Umstände die heteroplastische Übertragung eines kleinen Esculenta-Hodenstückchens auf eine fremdartige Unterlage, in den Dorsallymphsack eines männlichen Fusca-Kastraten, wohl gelingen kann. Der Erfolg dieses Versuches setzt, wie sich gezeigt hat, wiederum nur die Erhaltung der Urspermatogonien voraus, welche durch den Beginn einer neuen Spermatogenese die Regeneration des Hodenparenchyms in die Wege leiten; alle übrigen Samenzellen sind zum Wiederaufbau desselben nicht erforderlich, ihre Degeneration erfolgt ohne nachteiligen Einfluss auf den Fortgang der Samenentwicklung. —

3. Unser nächster heteroplastischer Hodentransplantationsversuch, gleichzeitig der letzte, den ich erwähnen möchte (s. Tabelle Nr. 16), hat seine eigentliche Aufgabe, die Regeneration des übertragenen

Keimdrüsengewebes, nicht erfüllt. Er unterrichtet uns aber in anschaulicher Weise über die Vorgänge, welche mit dem vollständigen Untergang eines Esculenta-Hodentransplantates einhergehen. Allerdings sind uns ja die Prozesse, die bei der Rückbildung der Samenzellen in Betracht kommen, grösstenteils schon durch den vorhergehenden Versuch bekannt. Nur über die Degeneration der Spermatogonien und der zwischen ihnen liegenden Follikelzellen sowie über die Beseitigung der Samenkanälchen selbst sind wir noch nicht orientiert. Wenn ich aber schon jetzt bemerke, dass diese Vorgänge bei *Rana esculenta* in gleicher Weise wie bei *Rana fusca* ihren Lauf nehmen, so kann uns der vorliegende Versuch nichts wesentlich Neues mehr bieten. Aber gerade weil sein Resultat das Gegenstück zu dem oben beschriebenen Totalschwund des *Fusca*-Hodengewebes darstellt, muss ich über ihn berichten. Um mich nicht allzusehr in Wiederholungen zu verlieren, soll nur das Wichtigste hier Platz finden:

Am 30. Oktober 1908 wurde ein brauner Landfrosch ♂ einseitig (links) kastriert. Am nächsten Tage wurde ihm sodann ein kleines Stückchen vom Hoden einer *Rana esculenta* im Saccus dorso-lymphaticus festgenäht. Am 27. November 1908 wurde dann das Transplantat als ein stark gewucherter Klumpen von beträchtlichem Umfange dem Lymphraum wieder entnommen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Objektes sehen wir nun der Hauptsache nach ein äusserst kern- resp. zellenreiches Bindegewebe, welches sich in lebhafter Wucherung befindet und bald mehr fibrillärer Natur ist, bald mehr den Charakter des embryonalen Bindegewebes oder Granulationsgewebes trägt. Es hat den grössten Teil des verpflanzten Keimdrüsenparenchyms bereits vollständig ersetzt. Nur einige wenige Samenkanälchen sind noch nicht gänzlich dem Untergange anheimgefallen. An ihrem Rande trifft man bisweilen sogar noch auf wohlerhaltene Spermatogonien mit normaler Struktur ihres Protoplasmas und ihres ruhenden Kernes. Man nimmt sie einzeln wahr oder sieht sie zu zweien, dreien, vierten, ja in einem der Peripherie des Transplantates angehörigen Hodenschlauche zu einer relativ grossen Anzahl beieinanderliegen. Unter den vollständigen Spermatogonien begegnet man hier und da aber auch solchen, die bereits in Entartung begriffen sind. Jedoch scheinen sie diesen Zustand erst kurze Zeit vor der Konservierung des Transplantates angenommen zu haben. Die neben ihnen liegenden

Follikelzellen zeigen noch keine regressiven Veränderungen. Im Gegensatz zu diesen Spermatogonien, welche die Überpflanzung des Hodengewebes also noch längere Zeit überlebt haben, sind alle übrigen Zellformen nicht nur längst nekrotisiert, sondern zum grössten Teile auch schon resorbiert. Nur vereinzelt finden sich noch etwas dichtere Haufen ihrer Degenerationsprodukte: zerfallenes Protoplasma, geschrumpfte Spermatozoenköpfe oder Chromatinbrocken, die den Kernen anderer Samenzellen entsprechen. Im übrigen wird nunmehr ein grosser Raumteil von dem Lumen der Tubuli durch junges Bindegewebe eingenommen. Zwischen seinen Fäserchen und Kernen erkennt man die unversehrten Kerne der Spermatocysten und Cystenzellen. Bisweilen hat das Bindegewebe die Hodenkanälchen schon vor vollendeter Resorption ihres Inhaltes dermaassen durchwuchert, dass von ihren Wänden jede Spur verloren gegangen ist. Dann erblickt man die Überreste der Schläuche, d. i. Detritus oder leidlich erhaltenes Zellmaterial, mitten zwischen dem lebhaft gewucherten Bindegewebe. In anderen Fällen aber sind die Wandungen der Tubuli, trotzdem sich das fremde Gewebe im Lumen der letzteren recht weit ausgebreitet hat und die Entfernung der nekrotischen Masse schon nahezu abgeschlossen ist, noch in verhältnismässig grosser Ausdehnung von der Zerstörung verschont geblieben.

Die Ausführungsgänge, welches unser Transplantat enthält, sind im allgemeinen in viel besserem Zustande erhalten als die Samenkanälchen, — eine Erscheinung, welche den natürlichen Gesetzen entspricht, nach welchen die auf tieferer Entwicklungsstufe stehenden Teile eines Organes Schädlichkeiten länger zu ertragen vermögen als die höher differenzierten und später als diese dem Gewebstode erliegen. Dort aber, wo in unserem Präparat die Ductuli efferentes bereits einige Veränderungen erlitten haben, weisen die Kerne der Epithelzellen einen normalen Bau auf, während das Protoplasma degeneriert erscheint. Also auch hier wieder ein Gegensatz zur Flemming'schen Chromatolyse!

Aus den Bildern, welche die Durchschnitte der besser erhaltenen Samenkanälchen darstellen, müssen wir uns den Verlauf der degenerativen und resorbierenden Prozesse, durch welche der grösste Teil unseres Esculenta-Hodentransplantates schon vernichtet wurde, folgen-dermaassen vorstellen: Die den Tod des Keimdrüsengewebes herbeiführenden Schädlichkeiten trafen zunächst die eigentlichen Samenzellen,

welche infolgedessen die verschiedenen oben besprochenen Stadien der Rückbildung durchliefen. Indessen konnten einige von den Spermatogonien, durch ihre für die Ernährung so günstige Lage dazu befähigt, jener deletären Einflüsse wenigstens so weit sich erwehren, dass sie der Entartung zunächst noch nicht preisgegeben wurden. Aber sie erwiesen sich doch wohl nicht lebenskräftig genug, um fernerhin auch Teilungen eingehen zu können. Sicherlich unterblieb ihrerseits eine energische Vermehrung; es unterblieb die Bildung jener Spermatogonienketten, die bei dem Wiederaufbau übertragenen Hodenparenchyms bald nach der Transplantation die Wände der Tubuli in ununterbrochenen Reihen auskleiden. Dadurch waren die Hodenschläuche gleichsam der Schutzwehr, die ihnen ein rasch regenerierendes Keimepithel gegen das Eindringen des umliegenden Bindegewebes und der Blutgefäße hätte bieten können, beraubt. Letzteres durchwucherte daher zur schnelleren Resorption der toten Massen die Wandungen der Samenkanälchen und brachte sie so bald früher, bald später zur völligen Auflösung. Mit der weiteren Ausbreitung des fremden Gewebes im Tubuluslumen wurde nun die Substanz der nekrotischen Samenzellen mehr und mehr durch Phagocyten aufgesogen. Während dessen lebten, wie gesagt, einzelne Spermatogonien fort; erst sehr viel später als die älteren Stadien der Spermatogonese büssten dann auch sie ihre Lebensfähigkeit ein. Immerhin aber trat ihr Tod noch vor dem der sie begleitenden Follikelzellen ein. Diese sowohl wie die Spermatocysten gingen wieder als letzte Gebilde im Samenkanälchen zugrunde. — Den Tubulis folgten im Untergang die Zellen der Ausführungsgänge, zunächst mit dem Zerfall ihres Protoplasmas, dann dem ihrer Kerne: In der geschilderten Art und Weise würden bei längerer Dauer des Versuches auch die letzten Reste des Hodenparenchyms durch bindegewebiges Material verdrängt worden sein.

Bei diesem Versuche haben sich also im wesentlichen dieselben Prozesse abgespielt wie bei dem ersten unserer heteroplastischen Transplantationsexperimente (Nr. 8). Nur zeigt im Gegensatz zu dem Verhalten, das jenes Fusca-Hodentransplantat bei seiner Vernichtung an den Tag legte, das überpflanzte Esculenta-Keimdrüsengewebe während des ganzen Resorptionsvorganges immer noch eine gewisse, wenn auch schliesslich vergebliche Tendenz zur Regeneration.

Ich komme noch kurz auf das Verhalten der Daumenschwielen unseres letzten Versuchstieres zurück: Nachdem am 31. Oktober

1908 die Transplantation des Esculenta-Hodens vollzogen war, zeigten die Daumendrüsen am 15. November 1908, soweit wenigstens makroskopisch beurteilt werden konnte, gewisse Rückbildungserscheinungen, die jedoch am 21. desselben Monats wieder verschwunden waren. Sie behielten dann bis zum letzten Versuchstage ihr für die Jahreszeit normales Aussehen. Da der Frosch im Besitz eines Hodens geblieben war, so muss das Verhalten dieser sekundären Geschlechtsmerkmale einigermassen überraschend sein. Eine Erklärung hierfür kann uns vielleicht im folgenden gegeben werden.

An einigen der Versuchstiere, über die unsere Abhandlung berichtete, aber auch an mehreren anderen Fröschen, welchen gleichzeitig mit der Totalexstirpation ihrer Hoden-Keimdrüsenorgane in den Rückenlymphsack eingesetzt war, Keimdrüsenorgane, welches allerdings später nicht zur Regeneration gelangte, trugen die Daumenschwielen dieser Kastraten schon sehr bald nach der Operation, oft am vierten oder dritten Tage nach derselben, Zeichen der Rückbildung, welche sich in einer allgemeinen Volumenabnahme und bei Lupenvergrößerung in einer Verringerung der Drüsenanzahl äusserten. Diese Degeneration setzte viel früher ein, als es nach M. Nussbaum's Angaben durch die Wirkung einer Kastration geschehen konnte. Dass letztere es nicht war, welche jenen Einfluss hervorbrachte, erhellt schon daraus, dass auch bei normalen Fröschen, welche transplantierte Hodensubstanz im Lymphraum trugen, dieselbe Erscheinung zu bemerken war; wie bereits erwähnt, erfuhren die Daumendrüsen des in unserer Arbeit zuletzt angeführten Versuchstieres gleichfalls einen Rückgang; obgleich dasselbe nur einseitig kastriert worden war, einseitige Hodenexstirpation normalerweise aber keine degenerativen Umwandlungen an den sekundären Geschlechtsmerkmalen hervorzurufen pflegt. Zur Erklärung dieser Befunde ist deshalb wohl die Annahme berechtigt, dass das Transplantat selbst jene Veränderungen an den Daumenschwielen bewirkt hat. Da gleich nach der Verpflanzung des Keimdrüsenstückes, mag dasselbe späterhin nun zur Regeneration gelangen oder nicht, ein sehr grosser Prozentsatz der Geschlechtszellen der Degeneration verfällt, so liegt es nahe, als Ursache für jene Rückbildungserscheinungen den Chemismus der zugrunde gehenden Samenelemente anzusehen. Dieser Gedanke liegt um so näher, als ja gerade auch unter normalen Ver-

hältnissen die Rückbildung der Daumenschwielen nach der Brunstperiode gleichzeitig mit den Resorptionsvorgängen der unausgestossenen Spermatozoen einhergeht. Es wäre nicht unmöglich, dass hier wie dort die gleichen Prozesse, gewisse durch den Zerfall der Samenzellen entstandene und durch Resorption ins Froshblut aufgenommene Stoffe die Abnahme der sekundären Geschlechtsmerkmale herbeiführten. Mit dieser Theorie lässt sich natürlich das Verhalten der Daumenschwielen unseres letzten Versuchstieres leicht erklären.

Indessen könnte jemand gegen die Behauptung, das transplantierte Hodengewebe wirke im Anfang, also während des Unterganges der Spermatozoen, rückbildend auf die Daumendrüsen, Einspruch erheben und im Gegensatz dazu die Ansicht vertreten, dass es nur ein einfacher Wundreiz sei, welcher sowohl bei normalen Fröschen jenen Rückgang bedinge, wie auch bei Kastraten ungeachtet dessen, ob ihr Lymphsack Hodensubstanz enthielte oder nicht, je nach der grösseren oder geringeren Intensität, mit welcher der Organismus des Tieres von ihm getroffen würde, bald früher, bald später regressive Veränderungen an den Daumenschwielen hervorbrächte. Diesen Einwand können wir jedoch durch einen Versuch widerlegen, welcher den Wundreiz als Urheber degenerativer Umbildungen der Daumendrüsen ausschliesst:

Ein brauner Landfrosch männlichen Geschlechts wurde vom 30. November 1908 bis zum 8. März 1909 mit Ausnahme einer Weihnachtsperiode von ca. 2 Wochen jeden zweiten Tage am rechten Vorderarm, also in einem der Daumenschwiele möglichst nahe gelegenen Gebiet skarifiziert, d. h. die Haut des Armes wurde durch verschiedene Messerschnitte nicht unerheblich wund gemacht. Zur Vermeidung einer Sepsis kam das Tier in ein steriles Netzbeutelchen, welches wieder innerhalb eines desinfizierten Glasbehälters aufgehängt wurde. Im Verlaufe des ganzen Versuches wies nun der Arm, an dem der Wundreiz ausgeübt wurde, nicht an einem einzigen Tage eine Abnahme seiner Daumenschwielen oder eine solche seiner Muskulatur auf, welche bekanntlich in ihrer Eigenschaft als sekundäres Geschlechtsmerkmal des Froshmännchens bei diesem viel stärker ausgebildet ist als beim Weibchen. Das ergab der Vergleich mit der linken unverletzten Extremität desselben Froshes und derjenige mit anderen normalen Tieren. Auch bei mikroskopischer Betrachtung der konservierten Drüsen weisen beide genau den gleichen für die

Laichperiode charakteristischen Bau auf: In der rechten erblickt man dieselben grossen von Sekret erfüllten, unzerfallenen Drüenschläuche, dieselben hohen Epidermishöcker wie in der linken. Beide Schwielen beweisen durch ihre normale Ausbildung, dass sie in keiner Weise unter den Folgen der beigebrachten Wundverletzungen gelitten haben. Zur gleichzeitigen Bestätigung unserer Befunde, derjenigen nämlich, dass das überpflanzte Keimdrüsengewebe, eventuell der Chemismus der degenerierenden Geschlechtsprodukte, nach der Transplantation die Daumendrüsen rückbildend beeinflusst, dass aber Wundreize in dieser Hinsicht keineswegs in Betracht kommen, wäre es vielleicht wünschenswert, einmal folgende Versuche an vier Landfröschen nebeneinander anzustellen: a) eine Totalkastration und eine Transplantation von Hodengewebe in den Dorsallymphsack des Landfrosches, b) eine Totalkastration und eine fingierte Transplantation, d. h. das Anbringen der bei der Transplantation entstehenden Wunden ohne wirkliche Hodenüberpflanzung, c) eine Transplantation von Keimdrüsengewebe in den Rückenlymphraum eines normalen Frosches und eine fingierte Kastration, d) eine fingierte Kastration und eine fingierte Transplantation. — Ein Vergleich, welcher hinsichtlich des Verhaltens der Daumenschwielen im Verlaufe dieser Versuche angestellt würde einmal zwischen den gleichstarken Wundreizen ausgesetzten Tieren selbst, sodann zwischen ihnen und einer völlig normalen *Rana fusca* müsste unseren Beobachtungen sicherlich recht geben!

Wir stehen am Ende unserer Betrachtungen. Bei einem kurzen Rückblick sehen wir, dass bei *Rana fusca* die autoplastischen Transplantationen von Hodenstückchen aus ihrer natürlichen Umgebung auf eine andersartige Grundlage: in den Saccus dorso-lymphaticus von Kastraten mit gutem Erfolge ausgeführt werden konnten. Weniger günstige Ergebnisse erzielten wir im allgemeinen mit den Übertragungen von Keimdrüsengewebe in den Rückenlymphsack artfremder Kastraten. Jedoch sind bei Anstellung weiterer Versuche auf dem Gebiete dieser Transplantationen, mögen sie häufig auch grösseren Schwierigkeiten begegnen, nach dem positiven Ausfall des einen geschilderten Experimentes zu urteilen, künftighin noch bessere Resultate zu erwarten. Ob aber auch die Verpflanzungen von Hodensubstanz auf normale oder einseitig kastrierte Frösche glücken werden, erscheint nach unseren bisherigen Erfahrungen noch zweifelhaft.

Möglicherweise ist in jenem Versuche (Nr. 16), bei welchem Esculenta-Hodengewebe auf einen einseitig kastrierten Landfrosch verpflanzt wurde, die Tendenz zur Regeneration, die sich trotz der allgemeinen Degeneration bemerkbar machte, nur der Ausdruck dafür, dass die Transplantation in jeder anderen Beziehung günstig verlief und nur durch die Anwesenheit der Keimdrüse im Abdomen des Frosches zum Scheitern gebracht wurde. Wie dem aber auch sei, vor allem von Bedeutung ist ja doch naturgemäss das Gelingen einer Hodenübertragung auf Tiere, welche nicht mehr im Besitze ihrer Keimdrüsen sind, wenigstens was die praktische Seite dieser Operation anbetrifft. Würde ihr Erfolg, in idealem Sinne gedacht, doch einen vollkommenen Ersatz für die eingebüssten Geschlechtsdrüsen bedeuten! — Indessen — fragen wir uns, wieviel von dieser ihrer Aufgabe denn eigentlich diejenigen von unseren Versuchen, die wir erfolgreich nannten, erfüllt haben, inwieweit sie überhaupt den Ausdruck „erfolgreich“ rechtfertigen! Wie wir bei diesen Experimenten gesehen haben, baut sich das transplantierte Hodengewebe unter Resorption aller älteren Stadien der Samenentwicklung allein aus den Spermatogonien wieder auf und bringt es von neuem zur Ausbildung reifer Spermatozoen: je nach dem normalen Stande der Spermatogenese bald mit grösserer, bald mit geringerer Geschwindigkeit. Die anfangs nach der Operation eintretende Degeneration der Daumenschwielen verschwindet unter dem Einfluss des wachsenden Regenerates wieder, so dass also der Organismus des Frosches unter den gewöhnlichen Ausfallserscheinungen, die sich nach einer Kastration geltend machen, mindestens eine längere Zeit lang nicht zu leiden hat. Die Funktion der inneren Sekretion ist somit dem übertragenen Drüsengewebe erhalten geblieben. Da dieses jedoch in Ermangelung eines Ausführungsganges seine Produkte nicht abzusetzen vermag, so ist es in seiner Funktion als Fortpflanzungsorgan für seinen Träger überflüssig geworden. Infolgedessen ist das zukünftige Schicksal des Transplantates mindestens noch ein ungewisses: vielleicht mag die innere Sekretion für den Tierorganismus von hinreichender Wichtigkeit sein, um den Fortbestand des Regenerates zu sichern. Im entgegengesetzten Falle aber ist anzunehmen, dass dasselbe nach längerer Zeit der Existenz schliesslich doch noch der Rückbildung unterliegt. Diese Fragen würden selbstverständlich ihre Bedeutung verlieren, wenn man dem Transplantate die Möglichkeit böte, seine Produkte abzuführen; wenn es gelänge,

die Keimdrüsensubstanz an eine Körperstelle zu verpflanzen, welche infolge ihrer natürlichen Beschaffenheit leicht imstande wäre, eine offene Verbindung zwischen dem Regenerate und der Aussenwelt herzustellen.

Dankend sei hier hervorgehoben, dass zur Durchführung der Versuche mir eine Unterstützung aus den Mitteln der Elisabeth Thompson-Stiftung gewährt wurde.

Erklärung der Figuren.

Fig. 1. Abschnitt eines Samenkanälchens aus einem *Fusca*-Hodenstückchen, welches autoplastisch in den Dorsallymphsack einer total kastrierten *Rana fusca* ♂ transplantiert wurde und regenerierte. (Transpl. Nr. 5.) Intratubulär: Spermatogonien im Ruhe- resp. Teilungszustande, ausserdem degenerierende Samenfäden. Extratubulär: Interstitielles Bindegewebe.

Fig. 2. Abschnitt eines Samenkanälchens aus einem *Fusca*-Hodenstückchen, welches autoplastisch in den Rückenlymphsack einer total kastrierten *Rana fusca* ♂ transplantiert wurde und regenerierte. (Transpl. Nr. 11.) Intratubulär: Spermatogonien mit Follikelzellen; Cysten mit Spermatoocyten. Extratubulär: Bindegewebige Kapsel des Transplantates mit Blutgefäss.

Fig. 2 a. Samenfäden aus demselben Regenerat kurz vor ihrer völligen Reife.

Fig. 3. Abschnitt eines Samenkanälchens aus demselben Regenerat. Intratubulär: Spermatogonien mit Follikelzellen; ferner in Cysten liegende Spermatoocyten in Ruhe und Vermehrung. Extratubulär: Bindegewebe mit Blutkapillaren.

Fig. 4. Abschnitt eines Samenkanälchens aus einem *Esculenta*-Hodenstückchen, welches heteroplastisch in den Dorsallymphsack einer total kastrierten *Rana fusca* transplantiert wurde und regenerierte. (Transpl. Nr. 20.) Intratubulär: Einzelspermatogonie von Follikelkernen umgeben. Spermatoogonien und Spermatoocyten in Cysten. Ferner aufgelöste Spermatozoenschwänze, schrumpfende Spermatozoenköpfe. Extratubulär: Interstitielles Bindegewebe.

Fig. 5. Abschnitt eines Samenkanälchens aus einem kleinen Hodenstückchen, welches am Mesorchium einer im übrigen kastrierten *Rana fusca* zurückblieb und regenerierte (Nr. 12). Intratubulär am Rande: Eine Spermatoogonie, Kerne von Follikelzellen und zwei nebeneinanderliegende junge Eizellen. Im Zentrum: Spermatoocyten in Vermehrung.

Fig. 6. Abschnitt eines anderen Samenkanälchens aus demselben Regenerat: Drei Eizellen mit Follikelkernen liegen zwischen Spermatoocyten enthaltenden Cysten.

Fig. 7. Abschnitt aus einem Samenkanälchen eines *Fusca*-Hodenstückchens, welches heteroplastisch in den Lymphsack einer normalen *Rana esculenta*

übertragen wurde und degenerierte. (Transpl. Nr. 8.) Durchbruch eines Blutgefäßes durch die Wand eines Tubulus. Im Innern des letzteren: trüb, körnig zerfallene Schwänze und zu Chromatinkugeln geschrumpfte Köpfe von Spermatozoen. Die Chromatinkugeln sind zum Teil gleichmässig dunkel, zum Teil haben sie einen äusseren dunklen Saum und ein helleres Zentrum. Ausserdem erhaltene Cystenkerne.

Fig. 8. Abschnitt eines anderen Samenkanälchens desselben Degenerates. Intra-tubulär: Blutgefässe, geschrumpfte Cysten mit Degenerat. Wohlerhaltene Kerne von Cysten und Follikelzellen.

Fig. 9. Abschnitt eines Samenkanälchens aus einem autoplastisch transplantierten und regenerierenden Fusca-Hodenstückchen. (Transpl. Nr. 5.) Degenerierende Samenfäden. Auflösung ihrer Bündel. Gut erhaltene Cystenkerne.

Fig. 10. Verschiedene Stadien schrumpfender Fusca-Spermatozoenköpfe; darunter zwei „Chromatinkugeln“. (Immersion.)

Fig. 11. Degenerierende Esculenta-Spermatozoenköpfe. Fig. 11 b: Querteilung.

• Fig. 11 c: Zerfall einer Chromatinkugel in eine Anzahl kleinerer Kügelchen.

Fig. 11 a und e: Verschiedene Querschnitte von Chromatinkugeln.

Fig. 12. Phagozyt mit aufgenommenem Degenerat. (Transpl. Nr. 5.)