Beiträge zur Analyse des Gewebewachstums.

IV. Über den Einfluß von Kombinationsreizen auf das Wachstum des transplantierten Uterus des Meerschweinchens.

Von

Leo Loeb.

(Aus dem Laboratorium für experimentelle Pathologie
der University of Pennsylvania.)

Mit 2 Figuren im Text.

Eingegangen am 24. August 1910.

1) In früheren Untersuchungen¹⁾ hatte ich gezeigt, daß im Uterus des Meerschweinchens und des Kaninchens eine sehr starke Proliferation gewisser Zellen stattfindet, falls zwei Bedingungen zusammenwirken, nämlich erstens das Vorhandensein einer sensibilisierenden Substanz und zweitens die Applikation eines mechanischen Reizes an der sensibilisierten Mucosa. Indem ich die betreffende Substanz als eine »sensibilisierende« bezeichnete, übertrug ich auf Wachstumsprozesse einen Begriff, der bisher auf biologischem Gebiete in anderem Zusammenhang angewendet worden war, nämlich um Substanzen zu bezeichnen, die Zellen und Fermente gegenüber der Einwirkung gewisser Stoffe (Complement) oder physikalischer Umgebungsänderungen (Lichtstrahlen) empfindlich machen. In diesem Sinne findet man in der Literatur die Bezeichnungen »*substance sensibilatrice*« für Immunkörper, und gewisse fluorescierende Stoffe »sensibilisieren« gegenüber der Lichtwirkung.

---

¹⁾ Centralblatt f. allgem. Pathologie XVIII, Nr. 14. Arch. f. Entw.-Mech. Jan. 1909 XXVII, Mai 1909 XXVII. Journ. Amer. Med.-Assoc. 1908 L., 1909 LIII. Centralblatt f. Physiologie XXII 1908, XXIII 1909, XXIV Nr. 7 1910.

Die Berechtigung, diesen Begriff auf Wachstumsvorgänge anzuwenden, liegt darin, daß, wie ich das früher zeigte, die betreffende Substanz allein nicht oder in nur sehr geringem Grade imstande ist, Zellproliferation hervorzurufen, und daß wir annehmen können, daß sogar die geringen Zellproliferationen, die anscheinend durch die betreffende Substanz allein bewirkt werden, in Wirklichkeit durch andre innere oder äußere Bedingungsänderungen (Reize), die ja Zellen fortwährend treffen, veranlaßt werden, während auch in diesem Falle die betreffende Substanz möglicherweise nur die Schleimhaut solchen gewöhnlichen Reizen gegenüber außerordentlich empfindlich macht. Jedenfalls sind diese anscheinend ohne weitere Reize nach Einwirkung dieser Substanz auftretenden Zellproliferationen sehr klein im Vergleich zu den außerordentlichen Zellwucherungen, die nach Einwirkung einer solchen sensibilisierenden Substanz beim Meerschweinchen hervorgerufen werden, falls mechanische Reize diese Schleimhaut treffen. Ferner weisen meine bisherigen Versuche darauf hin, daß die betreffende Substanz während einiger Zeit bereits auf den Uterus eingewirkt haben muß, ehe der mechanische Reiz angewendet wird, falls der volle Wachstumseffekt erzielt werden soll. Unter solchen Umständen scheint es angemessen zu sein, den Begriff einer sensibilisierenden Substanz auch auf das Gebiet der Wachstumserscheinungen zu übertragen.

2) Wir wissen, daß chemische und mechanische Reize Gewebeproliferation herbeiführen können. Die normale Milchdrüse wird durch gewisse Substanzen während der Schwangerschaft zur Wucherung angeregt. Ich zeigte, daß auch Milchdrüsenadenome der Einwirkung dieser Substanzen zugänglich sind. Wir wissen ferner, daß während der Regeneration mechanische Faktoren wachstumsauslösend wirken. Meines Wissens ist aber bisher kein Fall bekannt gewesen, in dem eine Kombination dieser beiden Faktoren als besonderer formativer Reiz wirkt. Wir können einen formativen Reiz, der auf dem Zusammenwirken eines chemischen (sensibilisierenden) und eines mechanischen Faktors beruht, als einen Kombinationsreiz bezeichnen und ihm die obengenannten einfachen Reize gegenüberstellen. Die letzteren können chemischer oder mechanischer Art sein. Auch gewisse Strahlen scheinen unter Umständen wachstumsbeschleunigend wirken zu können.

Im folgenden soll nun die Wirkungsart der Kombinationsreize weiter analysiert werden, indem wir hierzu Gewebsstücke (Uterus)

benutzen, die, aus ihrem Zusammenhang getrennt, von nervösen Einflüssen befreit, in das subcutane Gewebe transplantiert worden waren.

3) Technik der Uterustransplantation beim Meerschweinchen. Falls die Versuche gelingen sollen, müssen gewisse Vorsichtsmaßregeln bei der Operation beachtet werden. Wesentlich ist, daß das transplantierte Uterusstück zu keiner Zeit die Haut berührt; sonst läßt sich Infektion kaum vermeiden. Der Uterus wird in eine Tasche geschoben, die mit einer Schere im subcutanen Gewebe gebildet wurde. Es muß ferner vermieden werden, daß das transplantierte Stück in die Einschnittstelle der Haut, die später durch Naht verschlossen wird, verschoben wird. Weiterhin ist es wichtig, Blutungen in der Tasche, in der der Uterus liegt, zu vermeiden. Das Vorhandensein von Blut hemmt die Vereinigung des transplantierten Stückes mit der Umgebung. Zwei Quellen der Blutung kommen in Betracht: erstens in den Gefäßen des transplantierten Stückes gestauts Blut, und zweitens aus angeschnittenen Gefäßen der Hauttasche stammendes Blut. In andern Fällen findet man das transplantierte Stück bei der Herausnahme von einer serösen Flüssigkeit umgeben. Auch in diesen Umständen wird die Vereinigung mit dem umgebenden Wirtsgewebe gehemmt und das transplantierte Stück wird größtenteils nekrotisch.

Es ist ferner in unsern Versuchen von Bedeutung, daß die Mucosa des transplantierten Uterus direkt von der Flüssigkeit des Wirtsgewebes umspült wird. Es ist daher notwendig, den röhrenförmigen Uterus vor der Übertragung in die Hauttasche der Länge nach zu spalten. Diejenigen Teile der Schleimhaut, die nicht in direkte Berührung mit der umgebenden Flüssigkeit oder mit dem umgebenden Gewebe kommen, gehen nekrotisch zugrunde. Eine Wucherung der sensibilisierten Bindegewebszellen kann erzielt werden, sowohl nach Übertragung von großen wie von kleinen Uterusstücken; doch schien im allgemeinen die Übertragung von großen (langen) Stücken günstiger zu sein, und in vielen Fällen wurde deshalb der größte Teil eines Uterus in die subcutane Tasche übertragen; es scheint mir dieses Vorgehen am empfehlenswertesten zu sein.

Es ist natürlich sehr richtig, daß Infektion des transplantierten Stückes mit Bakterien vermieden wird; der Uterus darf nur mit sterilen Instrumenten berührt werden. Die Blutung aus den uterinen Gefäßen bedarf gewöhnlich keiner besonderen Fürsorge.

4) Nach der erfolgreichen Transplantation des Uterus bleiben gewisse Gewebe am Leben und zeigen zum Teil Wachstum. So kann das Oberflächenepithel und eine größere und geringere Zahl von Drüsen erhalten bleiben, ebenso Bindegewebe, glatte Muskulatur, Gefäße und das peritoneale Endothel. Das Oberflächen- und Drüsenepithel, sowie das Endothel kann sich mitotisch vermehren. Längere Zeit nach vorgenommener Operation können die Drüsen sich erweitern. Wieviel von den einzelnen Geweben am Leben bleibt, hängt zu einem großen Teil von Nebenumständen ab. Das Centrum des transplantierten Stückes wird in jedem Falle nekrotisch; die Gewebe, die in direkten Kontakt mit den Wirtsgeweben kommen, bleiben am Leben, falls keine Infektion, Nebenverletzung oder hämorrhagische Infiltration der transplantierten Gewebe stattfindet. Das eine Mal bleibt daher ein größerer Teil der auf der peritonealen Seite gelegenen Gewebe am Leben, ein andres Mal bleiben hauptsächlich die auf der Schleimhautseite gelegenen erhalten. Diese Verhältnisse sind für die Zwecke unsrer Untersuchung von keinem besonderen Interesse. Wir haben es hier in der Hauptsache mit Proliferationserscheinungen am Bindegewebe zu tun, die unter dem Einfluß des Kombinationsreizes zutage treten.

Fig. 1.

Schnitt durch den transplantierten Uterus des Meerschweinchens, ungefähr 10 Tage nach vorgenommener Transplantation. Sechsfache Vergrößerung.

N nekrotisches Centrum, *D* neugebildete Deciduae. *C* Bindegewebe, welches das transplantierte Stück umhüllt oder zwischen die einzelnen Teile desselben eindringt, *M* quergestreifter Muskel des Wirtes.

5) Falls man etwa 6—7 Tage nach stattgefundener Ovulation den Uterus in dasselbe Tier, dem der Uterus entnommen wurde, subcutan transplantiert, so findet man am zehnten Tage nach der Operation in dem transplantierten Stück einen oder mehrere Knoten

von mütterlicher Placenta, die sich nach stattgefundener Transplantation entwickelten. Oft kann man dieselben sehr deutlich auf einem auf den Objektträger aufgeklebten Schnitt ohne mikroskopische Vergrößerung erkennen.

Fig. 1 zeigt eine sechsfache Vergrößerung eines solchen Schnittes. *N* ist das nekrotische Centrum des Stückes, *D* sind die neugebildeten Knoten von Deciduagewebe, *C* ist Bindegewebe, das das transplan-

Fig. 2.

Schnitt durch neugebildetes Deciduagewebe in dem transplantierten Uterus bei stärkerer Vergrößerung, ebenfalls 10 Tage nach der Transplantation zur Untersuchung entnommen.

D neugebildete Zellen, *P* Deciduaperlen, *C* neugebildete Capillare.

tierte Gewebe einhüllt oder zwischen die einzelnen Teile eindringt. *M* ist die quergestreifte Muskulatur des Wirtes. Untersuchen wir das Stück bei stärkerer Vergrößerung, so finden wir folgenden Aufbau: In der Umgebung des transplantierten Stückes findet sich zum Teil quergestreifte Muskulatur, zum Teil Bindegewebe. Nach innen von der Muskulatur folgt Bindegewebe des Wirtes, darauf folgen in mehr oder weniger großer Zahl erhaltene Drüsen des Uterus; zwischen den Drüsen liegt zellreiches Bindegewebe, das zum Teil, wenigstens in vielen Fällen, mit dem Uterus übertragen wurde. An andern

Stellen liegt zwischen den Drüsen oder nach innen von der Drüsen-schicht das neugebildete Deciduagewebe. Darauf folgt weiterhin nekrotisches transplantiertes Gewebe; zuweilen trennen Bindegewebs-züge das nekrotische Gewebe von der mütterlichen Placenta. In der Peripherie wird das nekrotische Gewebe wiederum von Bindegewebs-zügen des Wirtes eingehüllt. Bei dieser Beschreibung sind andre Gewebe, die zuweilen erhalten sind, wie Oberflächenepithel der Schleimhaut, ungestreifte Muskulatur, Gefäße, Peritonealendothel, unberücksichtigt geblieben.

Untersuchen wir das Deciduagewebe bei stärkerer Vergrößerung, so ergibt sich eine Struktur, die durchaus der der normalen mütterlichen Placenta gleicht (Fig. 2). Wir sehen hier epithelartige Zellen in Haufen und Reihen aneinandergefügt und von zahlreichen Capillaren umgeben. An manchen Stellen erinnert das Gewebe an Leber- oder Nebennierengewebe. Sehr charakteristisch sind die mit *P* bezeichneten runden Körper, die aus schalenartig umeinander geschichteten Deciduazellen bestehen und die an die bei Plattenepithelkrebs vorkommenden Epithelperlen erinnern. Solche deciduale Perlen entstehen dadurch, daß sich die neugebildeten und vergrößerten Zellen dicht um eine eingeschlossene Drüse oder um ein Gefäß als Centrum drängen und sich sodann schalenartig herumlegen. Auch viele Mitosen kommen in diesen decidualen Neubildungen vor.

Wie oft sich diese Deciduaknoten finden, hängt im wesentlichen von der mehr oder weniger vollkommenen Versuchstechnik ab. Falls diese gut ist, sollten sich in 6—7 Tagen nach stattgefundener Ovulation transplanterter Stücken solche mütterlichen Plasmas jedesmal oder fast jedesmal bilden. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß die im transplantierten Uterus sich bildenden Placenten bedeutend kleiner sind, als die in dem in situ gelassenen Uterus entstehenden. Auch diese Tatsache dürfte nur in nebensächlichen Umständen begründet sein, insbesondere in den an die Transplantation sich anschließenden Nekrosen und hierdurch wohl veranlaßten Schädigungen der umliegenden Gewebe; auch geringfügige lokalisierte Infektionen beschränken die Ausdehnung der Placentabildung, wenn sie dieselbe auch in manchen Fällen nicht ganz verhindern können.

6) Obwohl eine sehr große Zahl von Uterusstücken transplantiert wurde, und zwar zu einer Zeit, wo das Ei in der Mucosa schon fixiert war, so konnte doch in keinem der sehr zahlreichen Fälle, in denen sich mütterliche Placenten in dem transplantierten Stück bil-

deten, die Entwicklung eines Embryos unter solchen Umständen nach subcutaner Transplantation beobachtet werden. Andererseits war die Anwesenheit eines befruchteten oder unbefruchteten Eies durchaus bedeutungslos für die Entstehung der Deciduen in dem transplantierten Uterus. Dies ergab sich aus Versuchen, in denen innerhalb der folgenden 24 Stunden nach stattgefundener Copulation die Tuben beiderseits an der Vereinigungsstelle mit den Uterushörnern unterbunden wurden und sodann etwa 6 oder 7 Tage später der Uterus transplantiert wurde. Auch in diesen Fällen entwickelten sich mütterliche Placenten nach der Transplantation. Daß der Kontakt der Spermatozoen mit der Uterusschleimhaut ohne Bedeutung ist für folgende Wachstumsvorgänge, konnte vorhergesehen werden, ergab sich aber auch aus einem Falle, indem in dem Uterus nach stattgefundener Ovulation, aber ohne vorhergehende Befruchtung, eine Decidua sich bildete.

7) Es handelte sich nun darum, zu bestimmen, aus welchem Gewebe die mütterliche Placenta in dem transplantierten Uterus sich bildete, und insbesondere festzustellen, ob das zu Decidua sich umbildende Bindegewebe transplantiertes Bindegewebe, oder von dem Wirtsgewebe eingewandertes Bindegewebe war. Zu diesem Zweck war es nötig, frühe Stadien der Deciduabildung in dem transplantierten Uterus zu untersuchen. Es wurden daher (im ganzen 36) Stücke in Abständen von je 24 Stunden nach der Transplantation bis zu 6 Tagen nach der Operation entnommen und mikroskopisch untersucht. Eine ins Einzelne gehende Beschreibung der Befunde soll unterbleiben, es soll nur das wesentliche Ergebnis mitgeteilt werden.

Bald nach der Transplantation wird ein großer Teil des Gewebes pyknotisch; aber periphere Teile bleiben am Leben, und insbesondere auch gewisse Bezirke von Bindegewebe, die Drüsen und Oberflächenepithel umgeben. Dies kann mit Sicherheit festgestellt werden; der direkte Übergang in das anliegende nekrotische transplantierte Gewebe, sowie das Fehlen von einwanderndem Bindegewebe an solchen Stellen beweist es. Natürlich bleiben auch gewisse andere uterale Gewebe am Leben, was besonders nach 2 und 4 Tagen deutlich hervortritt. 2 Tage nach der Transplantation finden wir häufig zahlreiche Mitosen in dem transplantierten periglandulären Bindegewebe, die Zellen sind zum Teil schon recht groß, so daß kleine deciduale Bezirke auftreten mögen. Diese letzteren sind aber

meist viel stärker entwickelt nach 4 Tagen; zu dieser Zeit sind schon gut ausgebildete, wenn auch noch nicht große Deciduen, die in einem Falle schon die typischen Perlen besaßen, vorhanden. Natürlich variiert in einzelnen Fällen die Schnelligkeit, mit der die Deciduome sich ausbilden. Weiterhin vergrößern sich dann die Deciduome durch mitotische Zellvermehrung und durch Vergrößerung der Zellen. Bei weiterem Wachstum drängt der seitliche Gewebdruck die decidualen Knoten aus dem periglandulären Gewebe, wo sie entstanden, nicht selten in der Richtung nach dem nekrotischen Centrum heraus. Wir sehen also, daß die Deciduome sich nicht aus eingewandertem Gewebe des Wirtes, sondern aus dem übertragenen Gewebe selbst bilden, und zwar ist das interglanduläre Bindegewebe die Ursprungsstätte der Gewebswucherung, wie dies Gewebe auch normal die Matrix für die mütterliche Placenta abgibt.

8) Es war nun weiterhin von Interesse, zu erfahren, was aus den Knoten von mütterlicher Placenta wird, falls sie länger an dem Orte ihrer Übertragung verbleiben. Nach 13 und 15 Tagen waren dieselben noch gut erhalten; nach 20 Tagen und später wurden sie nekrotisch gefunden; doch war in einem Falle auch 22 Tage nach der Transplantation der größte Teil der deciduomatösen Knoten noch wohl erhalten und nur kleinere Teile waren nekrotisch. In diesem Falle waren aber die in situ gelassenen Deciduome, die sich an den Schnittenden des zurückgelassenen Uterus bildeten, nekrotisch. In die nekrotischen Deciduome des transplantierten Uterus dringen dann weiterhin Gefäße und Bindegewebe, die eine Organisation des toten Bezirkes herbeiführen. Zuweilen nimmt das einwandernde Bindegewebe die Form eines epitheloiden, vacuolären Gewebes an, das das nekrotische Gewebe wallartig umgibt. Es scheint, daß solche Zellen phagocytär wirken und Teile des nekrotischen Gewebes aufnehmen und auflösen können.

Andre transplantierte Gewebe werden von dieser Nekrose nicht betroffen, sondern dieselbe beschränkt sich auf die Deciduaknoten. So kann man auch noch nach 1 Monat und später Mitosen in den Zellen der Drüsen sehen, deren Lumen sich erweitert und deren Zellen zum Teil fortfahren, in das Drüsenlumen zu desquamieren. Zu dieser Zeit findet sich oft, wie das auch normal der Fall ist, ein zellreiches Bindegewebe um die transplantierten Drüsen.

9) In den bisherigen Versuchen wurde der Uterus 5—7 Tage nach der Ovulation transplantiert. Unter diesen Umständen bildeten

sich, wie wir sahen, mütterliche Placenten in dem übertragenen Stück. Wir versuchten nun festzustellen, wie sich der in andern Perioden übertragene Uterus verhielt. Es wurden daher 43 Uterusstücke im Laufe der ersten zweieinhalb Tage nach der Ovulation transplantiert und in der Mehrzahl der Fälle 13–15 Tage später zur Untersuchung entnommen. In keinem Falle bildete sich hierbei ein irgendwie bedeutender Deciduaknoten. Meist blieb das Epithel der Mucosa und Drüsen erhalten und Mitosen waren nicht selten in diesen Zellen vorhanden. Um die Drüsen fand sich gewöhnlich zellreiches, öfter myxoides, prädeciduales Bindegewebe, in dem gelegentlich Mitosen sichtbar waren. Und sogar in Fällen, in denen die Transplantation innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Copulation vorgenommen wurde, bildeten sich in mehreren Fällen ganz kleine Züge decidualen Gewebes. Aber es handelte sich hierbei nur um Spuren von mütterlicher Placenta. In andern Fällen findet man an gewissen Stellen hyalines, fibröses Gewebe um die Drüsen. Wir sehen also, daß, falls die Übertragung statt nach sechs innerhalb der ersten dreiundeinhalb Tage nach der Copulation vorgenommen wurde, gewöhnlich kein Deciduagewebe, und nur in wenigen Fällen sich ganz geringe Massen von diesem Gewebe bilden.

Hierbei ist nun noch zu bemerken, daß, falls die Transplantation im Laufe der ersten 24 Stunden nach vollzogener Copulation stattfindet, Infektion des transplantierten Stückes kaum zu vermeiden ist. Dem Sperma, das zu dieser Zeit noch im Uterus vorhanden ist, sind offenbar Bakterien beigemischt. Dennoch bleiben auch in solchen infizierten Stücken gewisse Gewebsteile am Leben und kleine Streifen von prädecidualem oder decidualem Gewebe können sich bilden. Die Infektion kann vermieden werden, falls man ein der Ovulation nahes Weibchen mit einem Männchen zusammenbringt, aber das Einführen von Sperma dadurch verhindert, daß man die Vagina des Weibchens etwa durch einen Heftpflasterstreifen verschließt.

10) Wird ein Stück Uterus, anstatt sehr frühzeitig, 12–14 Tage nach vorhergehender Copulation transplantiert, so unterbleibt ebenfalls eine Bildung von typischen Deciduaknoten. Die übrigen Gewebe können sich hierbei wie nach Übertragung, die 6 Tage nach der Copulation vorgenommen wurde, verhalten. In diesen Versuchen wurden die Tuben im Laufe der ersten 36 Stunden nahe dem uterinen Ende unterbunden, um das Zustandekommen einer Schwangerschaft in dem zu transplantierenden Horn zu verhüten.

In einigen Fällen wurde der Uterus vom Meerschweinchen in frühen Stadien der Schwangerschaft übertragen (hierbei wurde der außerhalb des Fruchtsackes befindliche Teil des Uterus verwendet). Auch in diesen Fällen bildete sich keine mütterliche Placenta in dem transplantierten Stück. Die Zeit, während welcher in dem transplantierten Uterus eine mütterliche Placenta sich bildet, ist also relativ eng umschrieben.

11) Bisher berichteten wir nur über Versuche, in denen der durch vorherige experimentelle Eingriffe nicht veränderte Uterus übertragen wurde. Es war nun von Interesse, festzustellen, wie ein Uterus, in dem infolge von Einschnitten, die etwa 6 Tage nach der Copulation gemacht worden waren, Deciduome sich entwickelten, sich nach der Transplantation verhielt. Es wurden demgemäß in acht Meerschweinchen 5 und 10 Tage alte Deciduome zum Teil mit dem umgebenden uterinen Gewebe in dasselbe Tier und in mehreren Fällen auch in andre Meerschweinchen übertragen, die zur Zeit der Übertragung vermutlich für das Leben des Deciduoms günstige Bedingungen darboten. Es war nämlich anzunehmen, daß ein Meerschweinchen, in das 4—5 Tage nach der Copulation ein Deciduom übertragen wurde, dem übertragenen Deciduom die zum Wachstum nötigen Substanzen wenigstens 15 Tage lang darbieten würde.

Es zeigte sich nun, daß das Ergebnis in allen Versuchen ähnlich war. In der Mehrzahl der Fälle blieben kleine periphere Teile des übertragenen Deciduoms am Leben, während der größte und insbesondere der im Centrum gelegene Teil zugrunde ging. In einigen Fällen ging das ganze Deciduom nach der Übertragung zugrunde. Es war hierbei nicht wesentlich, ob die Übertragung in dasselbe oder in ein anderes Tier stattfand, auch ergaben 5 und 10 Tage alte Deciduome ungefähr dasselbe Resultat. Eine Wucherung der Deciduomzellen fand nie statt. Neben dem decidualen Gewebe blieb auch zuweilen prädeciduales, myxoides zellreiches Gewebe, sowie andre Gewebe des Uterus am Leben. Das übertragene Deciduom verhält sich also ähnlich, wie z. B. sehr zellreiches Tumorgewebe, es ist sehr hinfällig, indem nur die peripheren Teile am Leben bleiben, ohne aber zu wachsen.

12) In früheren Versuchen hatten wir festgestellt, daß nach vorheriger Exstirpation der Ovarien oder corpora lutea sich in dem in situ gelassenen Uterus mütterliche Placenten nicht bilden. Aus be-

sonderen Gründen war es nun wünschenswert, den Einfluß der Ovarien oder corpora lutea auf die transplantierten Ovarien zu untersuchen. Falls in Meerschweinchen, denen 5 Tage vor der Transplantation der Uterusstücke die Ovarien exstirpiert worden waren, und die aller Wahrscheinlichkeit nach nicht copuliert hatten, der eigne Uterus transplantiert wurde, bildeten sich in den transplantierten Stücken keine Placenten, ebensowenig wie in andern Meerschweinchen, bei denen eine Ovulation vor der Transplantation nicht stattgefunden hatte.

13) In einer weiteren Versuchsreihe wurde sieben Meerschweinchen je ein Ovarium exstirpiert, bei zwei weiteren Tieren wurden die corpora lutea zerstört. In sieben Fällen wurde die Operation im Laufe der ersten 24 Stunden, in einem weiteren Falle 27 Stunden, und an einem dritten Tiere 2 Tage 17 Stunden nach vollzogener Copulation ausgeführt. Ungefähr 6—7 Tage nach der Copulation wurden Uterusstücke in das eigene Tier transplantiert. In den Tieren, in denen die corpora lutea zerstört worden waren, bildeten sich in dem transplantierten Uterus keine mütterlichen Placenten. In fünf Tieren, in denen je ein Ovarium exstirpiert worden war, fand eine Neubildung von mütterlichen Placenten in dem transplantierten Uterus statt, da, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, das zurückgelassene Ovarium corpora lutea enthielt. In den beiden Fällen, in denen sich in dem transplantierten Uterus keine Placenten bildeten, war in dem zurückgebliebenen Ovarium ein funktionierendes corpus luteum nicht vorhanden.

Diese Ergebnisse bestätigen also die früher an dem in situ gelassenen Uterus erhaltenen Resultate.

14) Eine weitere Einsicht in die Wirkungsweise der sensibilisierenden Substanz konnte aber dadurch gewonnen werden, daß die Exstirpation der Ovarien gleichzeitig mit der Transplantation der Uterusstücke vorgenommen wurde. In der großen Mehrzahl der Versuche wurde die Operation 6—7 Tage nach der Ovulation ausgeführt, in einigen Fällen geschah dies im Laufe des sechsten Tages. Es wurde jedesmal ein doppelter Einschnitt in die Haut am Rücken gemacht; der Schnitt verlief parallel der Wirbelsäule und setzte in der Gegend der letzten Rippe an. Darauf wurden zuerst die Uterusstücke jeder Seite in eine subcutane Tasche am Rücken eingeschoben und sodann die Ovarien exstirpiert. Dieser Versuch wurde an 17 Meerschweinchen ausgeführt. In zehn weiteren Kontrolltieren wurden die

Uterusstücke in derselben Weise vom Rücken aus transplantiert, aber ohne gleichzeitige Exstirpation der Ovarien.

In den Kontrolltieren wurden 16 transplantierte Stücke mikroskopisch untersucht. In zwölf dieser Stücke fanden sich große Deciduome; in vier Stücken waren nur kleine oder gar keine Deciduome vorhanden, und in dreien dieser vier Stücke lag starke oder schwächere bakterielle Infektion vor. In den Meerschweinchen, in denen die Ovarien exstirpiert waren, wurden 29 Stücke mikroskopisch untersucht. In 21 Stücken fanden sich keine Deciduome, in fünf dieser Stücke fanden sich kleinere oder nur ausnahmsweise größere Herde, die infiziert waren; in einem weiteren Stück kam die Mucosa nicht genügend in Berührung mit dem Wirtstiere. In acht Stücken fanden sich Deciduome, aber dieselben waren gewöhnlich sehr klein, in keinem Falle so groß wie in den Kontrollstücken. Auch in dem in situ gelassenen Uterus sind, falls gleichzeitig mit den Einschnitten in den Uterus die Ovarien exstirpiert werden, die sich bildenden mütterlichen Placenten viel kleiner, als in den Kontrolltieren, aber in diesen Fällen ist doch die Zahl der sich bildenden Placenten und ihre Größe beträchtlicher, als in dem transplantierten Uterus. Wie wir das früher hervorhoben, sind in dem transplantierten Uterus die Aussichten für einen positiven Ausfall der Placentareaktion quantitativ geringer, als in dem in situ gelassenen Organ.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß auch 6—7 Tage nach der Copulation das corpus luteum noch von Bedeutung für die Ausbildung der Placenten ist und daß die Folgen des mechanischen Eingriffs mit der sensibilisierenden Substanz kooperieren müssen, um die Placenta zu ihrer vollen Größe auszubilden. Durch diesen Versuch wird ferner der Nachweis geliefert, daß das Secret der corpora lutea an der Endstation wenigstens unabhängig von Nerven seine Tätigkeit ausübt und daß es durch die Körperflüssigkeit dem Uterus zugeführt wird, sich mit den Bindegewebszellen verbindet und so seine sensibilisierende Wirkung ausübt.

15) In den bisher geschilderten Versuchen wurde in allen Fällen — falls wir von der Transplantation der Deciduome absehen — der Uterus in dasselbe Tier übertragen, dem die Stücke entnommen worden waren. Wir untersuchten nun weiterhin, wie sich der Uterus nach Übertragung in andre Meerschweinchen verhalte. Es handelte sich hierbei hauptsächlich um die Entscheidung der Frage, ob weibliche Meerschweinchen günstiger sind für das Leben der Uterus-

gewebe und insbesondere für die Entwicklung von Deciduomen, als männliche Tiere, und ob andre weibliche Meerschweinchen, in denen die sensibilisierende Substanz vorhanden ist, günstiger sind als weibliche, vorher kastrierte Tiere; weiterhin, ob ein andres Individuum, in dem die sensibilisierende Substanz vorhanden ist, einen ebenso günstigen Nährboden abgibt, wie dasselbe Tier, dem der Uterus entnommen wurde. Zu diesen Versuchen dienten Meerschweinchen, die vor 6—7 Tagen copuliert hatten. In zwei Fällen hatte die Copulation im Laufe des sechsten Tages stattgefunden. Der Uterus wurde in subcutane Hauttaschen von Männchen und zur Kontrolle in andre Stücke in das subcutane Gewebe desjenigen Weibchens transplantiert, dem der Uterus entnommen worden war. In 21 männlichen Meerschweinchen wurden 37 Uterusstücke transplantiert, nach 10 Tagen entnommen und mikroskopisch untersucht. In zweien dieser Stücke fanden sich ganz kleine deciduomatöse Herde; in einem dritten Männchen fand sich eine Spur eines lebenden und ein ganz kleines nekrotisches Deciduom. In 34 Stücken fand sich gar kein deciduomatöses Gewebe; doch konnten hier die übertragenen Gewebe des Uterus (Oberflächenepithel, Drüsen usw.) ebenso gut erhalten sein, wie in den autotransplantierten Stücken. Auch konnte sich um die Drüsen zellreiches Bindegewebe bilden, in dem Mitosen vorkamen. In vier Fällen fanden sich kleinere Ansammlungen von Leucocyten in Stücken, in denen Deciduome sich nicht gebildet hatten. Auch sonst fanden sich in dem centralen nekrotischen Gewebe zuweilen einige Leucocyten; doch waren solche auch gelegentlich in Kontrollstücken, in denen Deciduome sich bildeten, vorhanden.

In 17 Kontrollversuchen wurden Autotransplantationen des Uterus vorgenommen. 21 transplantierte Stücke wurden mikroskopisch untersucht. In 18 Stücken fanden sich Deciduome. In 15 Stücken waren die Deciduome sehr groß, in drei Fällen hatten die Deciduome mittlere oder geringe Größe. In einem weiteren Falle war das Stück zu spät herausgenommen worden und das Deciduom war wahrscheinlich nekrotisch geworden. In den zwei Fällen, in denen sich kein Deciduom gebildet hatte, und in einem weiteren Fall, in dem sich nur ein kleines Deciduom bildete, lag Infektion vor. Der Unterschied in den Ergebnissen nach Transplantation des Uterus in das Weibchen, dem es entnommen wurde, und in ein Männchen, ist also sehr groß. Nach Übertragung in das letztere bilden sich nur ausnahmsweise ganz kleine deciduomatöse Herde. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der übertragene Uterus schon vor der Transplantation in

dem Körper des Weibchens, das ovuliert hatte, eine gewisse Quantität der sensibilisierenden Substanz aufgenommen hatte; diese befähigte wohl den Uterus, in einigen wenigen Fällen ganz kleine deciduomatöse Herde zu bilden.

In einigen Versuchen wurden Uterusstücke aus einem Weibchen, das vor annähernd 45 Stunden copuliert hatte, in ein Männchen übertragen. Nach der Herausnahme, 12 Tage später, fanden sich hier ungefähr dieselben Veränderungen, wie in den zu dem gleichen Termin autotransplantierten und 12 Tage später herausgenommenen Stücken: Oberflächenepithel und Drüsen waren teilweise erhalten, zellreiches, prädeciduales, mitosenhaltiges Bindegewebe konnte sich um die Drüsen bilden. Deciduome fanden sich nicht.

Dieses Ergebnis war zu erwarten, da Männchen und Weibchen sich unter diesen Umständen, da der mechanische Reiz (die Transplantation) zu frühzeitig appliziert wurde, sich nicht wesentlich unterschieden. In solchen Fällen konnte in dem Weibchen die sensibilisierende Substanz nicht zur Geltung kommen.

Falls man den im Männchen transplantierten Uterus schon zu frühen Zeiten, nämlich 2—4 Tage nach der Transplantation, untersuchte, so war der Unterschied zwischen dem Verhalten der autotransplantierten und der in Männchen übertragenen Stücke nicht sehr groß. Auch in den letzteren waren dieselben Elemente erhalten, die wir nach Autotransplantation fanden, auch das periglanduläre Bindegewebe konnte erhalten bleiben und Mitosen zeigen; nur fehlte in dem Männchen die weitere Entwicklung zum Deciduom, deren Beginn sich beim Weibchen zu dieser Zeit schon zeigen konnte. Die Gewebsflüssigkeiten des Männchens sind daher nicht wesentlich schädlicher für das periglanduläre Bindegewebe des Uterus, als die Säfte des Weibchens, dem der Uterus entnommen war. Nur fehlte dem Männchen die sensibilisierende Substanz, die in dem Weibchen vorhanden war.

16) Wurde der Uterus eines Meerschweinchens 6—7 Tage nach der Copulation statt in ein Männchen in ein andres Weibchen transplantiert, dem kurze Zeit vorher die Ovarien exstirpiert worden waren (der zwischen Ovariectomie und Transplantation des Uterus liegende Zeitraum variierte in den einzelnen Versuchen zwischen 4 und 13 Tagen), so war das Ergebnis sehr ähnlich. Falls wir die Versuche unberücksichtigt lassen, in denen eine beträchtliche Infektion vorlag, so wurde in zwölf Versuchen der Uterus in kastrierte Weibchen übertragen;

17 Stücke wurden mikroskopisch untersucht. In zwei dieser Stücke fanden sich ganz kleine deciduomatöse Herde, in den übrigen 15 Stücken konnten Drüsen und zellreiches periglanduläres Bindegewebe und andre uterine Gewebe am Leben geblieben sein, aber ein decidualler Herd bildete sich nicht. In drei Kontrollversuchen, in denen der Uterus in das eigene Weibchen übertragen wurde, bildete sich in jedem Falle ein Deciduom.

In bezug auf die Deutung dieser Versuche gilt alles das, was oben gelegentlich der Transplantation von Uterusstücken in Männchen gesagt wurde. Es ergibt sich also, daß das Männchen sich dem transplantierten Uterus gegenüber ähnlich wie ein kastriertes Weibchen verhält. Besondere autogonistische Substanzen sind in den Männchen nicht vorhanden.

17) Es wurden weiterhin der Uterus von Meerschweinchen, die 6—7 Tage vorher copuliert hatten, in sieben andre Meerschweinchen übertragen, die sich in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft befanden. Zwölf Stück wurden mikroskopisch untersucht. In sechs Stücken fanden sich ganz kleine deciduale Gebiete und in einem weiteren ein etwas größeres deciduales Gebiet, das zum Teil nekrotisch war. Das letztgenannte Stück war in ein Tier transplantiert worden, das sich in den ersten Stadien der Schwangerschaft befand, und das daher zur Zeit der Transplantation nahe dem optimalen Zeitpunkt der Sensibilisierung war. Dieser Umstand verursachte wahrscheinlich den besseren Erfolg in diesem Falle. In fünf Stücken wurden keine decidualen Bezirke gefunden. In neun Kontrollstücken, die in die sensibilisierten Tiere autotransplantiert worden waren, fanden sich meist sehr große Deciduome in acht Stücken. Also auch in diesen Versuchen ist der quantitative Unterschied zwischen dem in Kontroll- (sensibilisierten) Tieren und in schwangeren Tieren sich bildenden Placentagewebe sehr groß, da in den letzteren meist nur Spuren von decidualem Gewebe entstanden. Doch dürften vielleicht schwangere Tiere einen besseren Boden für die Bildung von placentarem Gewebe bilden, als Männchen oder kastrierte Weibchen. Vorläufig halte ich die Zahl der Versuche noch für zu gering, um hierüber eine definitive Aussage zu machen.

18) In Versuchen, in denen der Uterus in weibliche nicht schwangere Meerschweinchen übertragen wird, wird natürlich in gewissen Fällen ein positives Resultat zu erwarten sein, da einige Tiere zur Zeit der Übertragung sensibilisiert waren, und da es gewöhnlich

unmöglich ist, bei Meerschweinchen, die nicht täglich sehr genau beobachtet worden waren, vorauszusagen, in welchem Stadium des sexuellen Cyclus sie sich befinden.

Diese Voraussetzung erwies sich als richtig. In einem Tiere, in das Uterusstücke transplantiert worden waren von einem Meerschweinchen, in dem die sensibilisierende Substanz zirkulierte, bildete sich ein relativ gutes Deciduom, in den andern Versuchen, in denen in weibliche Meerschweinchen, die auf das Geratewohl genommen wurden, Uterusstücke übertragen wurden, unterblieb, wie zu erwarten war, die Deciduombildung.

Einen solchen Zufall, daß man ein sensibilisierendes Tier als Wirtstier für das transplantierte Gewebe erhält, kann dadurch vermieden werden, daß man die Weibchen vorher kastriert, wie dies auch in den oben beschriebenen Versuchen geschah.

19) Wurden Uterusstücke von Meerschweinchen, die vor 6 bis 8 Tagen copuliert hatten, in andre Meerschweinchen transplantiert, die sich in einer Periode befanden, in der die sensibilisierende Substanz anfang, ausgeschieden zu werden, so bildeten sich in einer Anzahl von Stücken ganz kleine deciduomatöse Herde, die in zwei Fällen sogar die Größe einer kleinen Placenta, die allerdings zum Teil nekrotisch war, erreichten. Jedenfalls bleibt das Ergebnis bedeutend schlechter, als in den Fällen, in denen der Uterus 6 Tage nach der Copulation autotransplantiert wurde; es dürfte aber wahrscheinlich besser sein, als in den andern Fällen, in denen der Uterus in Männchen oder in kastrierte Weibchen übertragen wurde.

20) Es bleibt nun noch zu untersuchen, wie sich der Uterus verhalten würde nach Transplantation in andre Tiere, die ebenso wie das Tier, dem der Uterus entnommen wurde, vor ungefähr 5 bis 7 Tagen copuliert hatten. Zu diesem Zwecke wurden je zwei solcher Tiere gleichzeitig operiert. Das eine Uterushorn wurde autotransplantiert, das Horn der andern Seite desselben Tieres wurde in das zweite Meerschweinchen übertragen. Sodann wurden die beiden Uterushörner des zweiten Meerschweinchens in das subcutane Gewebe des eignen und des andern Tieres transplantiert. Nach 10 Tagen, und in einigen Versuchen nach 5 Tagen, wurden die Stücke zur mikroskopischen Untersuchung entnommen.

Im ganzen wurden 17 Paare Meerschweinchen zu solchen Kreuztransplantationen benutzt, in zwei Fällen wurde der Uterus eines Tieres in dasselbe und in ein anderes Meerschweinchen übertragen,

ohne daß Kreuztransplantationen vorgenommen wurden. Die Tiere hatten 4 Tage 16 Stunden bis 7 Tage vorher copuliert. In einem Falle hatte das Tier 3 Tage 16 Stunden vorher copuliert.

Es zeigte sich nun, daß unter solchen Umständen auch in dem heterotransplantierten Uterus gut ausgebildete mütterliche Placenten sich bilden können, während nach Heterotransplantation in Tieren, die sich in einer andern Periode des Sexualeyklus befanden, sich nur Spuren oder nur sehr geringe Mengen von Deciduagewebe bildeten, wie wir das oben sahen. Also die in einem Tiere zirkulierende sensibilisierende Substanz kommt auch dem Wachstum des Deciduoms in dem Uterus eines andern Uterus zugute. Diese Tatsache können wir als feststehend betrachten. Weniger sicher möchte ich mich aber gegenwärtig in betreff der Frage äußern, ob in dem andern Tiere der Uterus ebenso gut wächst wie in dem eignen Tiere. Meine bisherigen Resultate machen es sehr wahrscheinlich, daß das Wachstum nach Heterotransplantation schlechter ist, als nach Autotransplantation, daß also neben dem sensibilisierenden Stoffe auch noch andre Stoffe, die im Serum oder in der Gewebsflüssigkeit zirkulieren, von Bedeutung sind, und daß eine Adaptation zwischen gewissen Geweben und gewissen zirkulierenden Stoffen bei jedem Individuum bestehen. Für andre Fälle habe ich das nachgewiesen¹⁾. Es ist wahrscheinlich, daß es auch bei diesen Versuchen zutrifft. Da jedoch die Zahl der variablen Faktoren, welche die Versuchsergebnisse in quantitativer Hinsicht bestimmen, beträchtlich ist, so wollen wir eine bestimmte Entscheidung noch nicht treffen, bevor wir weitere Versuche angestellt haben. Die Größe der sich entwickelnden Deciduome hängt z. B. davon ab, wie weit die Drüsen mit dem umliegenden Bindegewebe nach der Transplantation erhalten bleiben, und dies hängt zum Teil von dem Anliegen der Mucosa an das Wirtsgewebe, von dem Vermeiden der Blutungen und ähnlichen Faktoren ab. In diesen Versuchen waren nun auch die Ergebnisse der Autotransplantation nicht ganz so günstig wie in einigen andern Serien, wohl deshalb, weil in diesen Versuchen zwei Tiere gleichzeitig operiert und dadurch die Technik der Versuche erschwert wurde.

Der Unterschied in den Ergebnissen nach Auto- und Heterotransplantation ergibt sich aus folgender Zusammenstellung. 36 auto- und 36 heterotransplantierte Stücke wurden mikroskopisch untersucht.

---

¹⁾ LEO LOEB und W. H. F. ADDISON, Arch. f. Entw.-Mech. XVII. 1909.

In 27 autotransplantierten Stücken fanden sich Deciduome, in 17 dieser 27 Stücke waren die Deciduome groß. In neun Fällen bildeten sich keine Deciduome.

In der heterotransplantierten Reihe waren zwölf Deciduome erhalten, in einem 13. Fall war das Deciduom ganz nekrotisch. In 23 Fällen fehlten Deciduome. Unter den 13 positiven Fällen fanden sich vier Stück, in denen die Deciduome eine beträchtliche Größe erreichten. In sieben andern Fällen, in denen die Quantität lebenden Deciduagewebes gering war, wurde die Größe des lebenden Deciduoms dadurch vermindert, daß ein größerer oder kleinerer Teil des Deciduoms wieder nekrotisch wurde.

Es ist nicht unwahrscheinlich, daß unter dem Einfluß der fremden Gewebsflüssigkeit ein Teil des gebildeten Deciduoms nekrotisch wird; auch in bezug auf diesen Punkt müssen meine weiteren Untersuchungen die Entscheidung bringen.

In einigen Krenztransplantationen, in denen die Stücke bereits nach 5 Tagen zur mikroskopischen Untersuchung entnommen wurden, war zwischen den Deciduomen in auto- und heterotransplantierten Stücken noch kein Unterschied vorhanden. Falls also im Falle der Heterotransplantation die fremde Gewebs- oder Blut-Lymphflüssigkeit einen nekrotisierenden Einfluß ausübt, dürfte dies wohl zu einer späteren Zeit stattfinden.

21) In den Fällen, in denen wir bisher die Bildung von größeren Gebieten von Deciduagewebe in dem transplantierten Uterus erzielten, handelte es sich um Tiere, die ungefähr 5—7 Tage vor der Transplantation copuliert hatten, und in denen die Stücke dann in dasselbe oder in andere auf dem Höhepunkt der Sensibilisierung stehende Tiere übertragen wurden. Es war nun denkbar, daß nicht sensibilisierte Stücke, falls sie in Tiere übertragen wurden, die auf dem Höhepunkt der Sensibilisierung stehen, eine genügende Menge dieser Substanz aufnehmen und sodann deciduomatös wuchern können. Um diese Frage zu entscheiden, wurden Uterusstücke, die nicht oder nur spurenweise sensibilisiert waren, in andre Tiere übertragen, in denen die sensibilisierende Substanz in größerer Menge produziert wurde, also in Meerschweinchen, die vor etwa 5—7 Tagen copuliert hatten. Es wurden acht solcher Versuche angestellt. In vier Versuchen wurden Meerschweinchen benutzt, deren letzter Ovulationstermin unbekannt war, die sich aber als nicht sensibilisiert erwiesen (die Reaktion des angeschnittenen, in situ verbliebenen Uterus diente als Kontrolle).

Eines dieser vier Tiere war in einem Horne schwanger, und es wurde das nichtschwangere Horn übertragen. In vier andern Fällen wurde der Uterus vom Meerschweinchen übertragen, die vor ungefähr 1 bis 2 Tagen (1 Tag 6 Stunden bis 2 Tage 10 Stunden) copuliert hatten. In keinem Falle bildete sich in dem transplantierten Stück ein Deciduom.

In neun weiteren Fällen wurde der Uterus von Meerschweinchen, die vor 5—11 Tagen kastriert worden waren, in Meerschweinchen, die vor 6—7 Tagen ovuliert hatten, übertragen. In keinem Falle bildete sich ein irgendwie beträchtliches Deciduom. Nur in einem Falle war ein ganz kleiner deciduärer Bezirk in dem transplantierten Uterus vorhanden. Ob diese Spur von Decidua sich unter dem Einfluß der sensibilisierenden Substanz in dem Wirtstiere bildete, oder ob irgendwie ein besonderer Fall (Rest einer Schwangerschaftsveränderung?) vorlag, muß unentschieden gelassen werden. Jedenfalls handelte es sich nur um eine minimale Reaktion.

Wir können aus diesen Versuchen schließen, daß in dem vorher nicht sensibilisierten Uterus Übertragung in ein Tier, in dem die sensibilisierende Substanz in den Körperflüssigkeiten zirkuliert, nicht zur Hervorrufung der mütterlichen Placenta führt; daß der übertragene Uterus selbst vorher sensibilisiert sein muß, falls ein positives Ergebnis erhalten werden soll. Wie in andern Fällen von Uterustransplantation bleiben auch in dem kastrierten Meerschweinchen entnommenen Uterus nach der Transplantation in andre Tiere Gewebe am Leben, in ähnlicher Weise wie in dem Uterus sensibilisierter Tiere. Dies gilt z. B. für Oberflächenepithel, Drüsen, in denen sich Mitosen finden können, glatte Muskulatur, Peritonealendothel; auch kann sich um die transplantierten Drüsen nach vorheriger Kastration ein zellreiches Bindegewebe finden, das Mitosen enthält. Auch hier kommt also die sensibilisierende Substanz nur für das Wachstum des periepithelialen Bindegewebes nach der Transplantation in Betracht.

22) Es ergibt sich also aus diesen Versuchen, daß die Stärke der deciduellen Reaktion in dem transplantierten Uterus durch das Zusammenwirken zweier Funktionen bestimmt ist. Die Ausscheidung der sensibilisierenden Substanz und die Wirkung des mechanischen Reizes lassen sich beide in Form von Kurven darstellen, in der die Abscissen die Zeiten und die Ordinate die vom uterinen Bindegewebe gebundenen Mengen der sensibilisierenden Substanz, bzw. die Reaktion des Uterus auf einen mechanischen Reiz (Verwundung) darstellen.

Um die maximale Wirkung zu erzielen, müssen beide Kurven in ganz bestimmter Weise superponiert werden.

Wir können annehmen, daß schon vom zweiten Tage nach stattgefundener Ovulation an die sensibilisierende Substanz anfängt, sich an das Bindegewebe der uterinen Mucosa zu binden, daß aber in den ersten 3 oder 4 Tagen die Menge der gebundenen Substanz noch sehr gering ist, daß dann am 5. und 6. Tage die Quantität beträchtlich zunimmt und am 7. und 8. Tage ein Maximum erreicht, um dann sehr schnell abzufallen. Oder falls zu dieser Zeit die Substanz noch fortfährt, ausgeschieden zu werden, muß der Uterus seine Reaktionsfähigkeit temporär verloren haben; die erstere Annahme ist jedoch wahrscheinlicher.

Trifft nun ein mechanischer Reiz den Uterus am 5. bis 7. Tage, so findet die maximale Reaktion statt, falls die sensibilisierende Substanz noch weiterhin auf den Uterus übertragen wird; fehlt die Zufuhr von weiterer Substanz, so ist die Reaktion viel schwächer. Wird der mechanische Reiz zu einer Zeit appliziert, wo der Uterus nur eine sehr geringe Quantität der sensibilisierenden Substanz aufgenommen hat, so bleibt die Reaktion sehr gering, oder sie fehlt vollständig, da die Kurve, die den mechanischen Reiz darstellt, offenbar einen relativ steilen An- und Abstieg zeigt und zur Zeit der vollen Sensibilisierung der Mucosa schon größtenteils wieder dem Nullpunkt sich genähert hat. Wird der mechanische Reiz zu spät appliziert, so bleibt die Reaktion ebenfalls aus.

Die Applikation des mechanischen Reizes an dem nicht sensibilisierten Uterus ist ferner ohne Resultat, falls direkt nach der Applikation die sensibilisierende Substanz dem Uterus in voller Stärke zugeführt wird, weil offenbar der mechanische Reizeffekt unter diesen Umständen zu einer Zeit bereits abgeklungen ist, wo der Uterus eine genügende Menge der sensibilisierenden Substanz aufgenommen hat.

So geben uns diese Untersuchungen eine vorläufige Einsicht in die quantitative Wirkungsweise von mechanischen Gewebswucherung auslösenden Reizen und von bestimmten Geweben Proliferationsreizen gegenüber sensibilisierenden Substanzen, und es ist zu erwarten, daß fortgesetzte Untersuchungen es uns ermöglichen werden, diese Beziehungen in Form von sich superponierenden Kurven exakt darzustellen.

Zusammenfassung.

1) Es wird unterschieden zwischen einfachen formativen Reizen (physikalischer oder chemischer Natur) und Kombinationsreizen, die auf dem Zusammenwirken chemischer und physikalischer Faktoren beruhen.

2) Ein chemischer formativer Reiz kann wesentlich präparativ oder sensibilisierend auf Gewebe wirken, während die eigentliche Auslösung des Wachstums durch mechanische Faktoren bewirkt wird.

3) Die Angriffsstelle des Kombinationsreizes ist eine spezifische, auf das Bindegewebe der uterinen Mucosa beschränkte; die übrigen Gewebe des transplantierten Uterus des Meerschweinchens zeigen unter den gewählten Versuchsbedingungen keine wesentlichen Unterschiede.

4) Es werden die verschiedenen technischen Versuchsbedingungen angegeben, die die Bildung der Placenta im transplantierten Uterus beeinflussen. Sekundäre Umstände verursachen, daß die im transplantierten Uterus entstehenden mütterlichen Placenten kleiner sind, als die im in situ gelassenen Uterus unter sonst gleichen Bedingungen sich bildenden.

5) Vorheriger Kontakt mit dem Ei oder mit Spermatozoen ist bedeutungslos für die Bildung der mütterlichen Placenta in dem transplantierten Uterus.

6) Die mütterliche Placenta bildet sich in dem transplantierten Uterus aus dem übertragenen Bindegewebe und nicht aus dem von dem umgebenden Gewebe in das transplantierte Stück einwandernden Bindegewebe.

7) Ungefähr vom 20. Tage nach der Transplantation an wird das neugebildete Deciduagewebe nekrotisch; diese sekundäre Nekrose bleibt auf das Deciduagewebe beschränkt.

8) In innerhalb der ersten $2\frac{1}{2}$ Tage nach der Copulation transplantierten Uterusstücken bildet sich gewöhnlich kein Deciduagewebe, und nur in wenigen Fällen finden sich ganz geringe Herde dieses Gewebes; ebenso unterbleibt die Bildung der mütterlichen Placenta in 12—14 Tage nach der Copulation transplantierten Stücken.

9) Werden 5 oder 10 Tage nach dem Einschnitt in den Uterus entstandene Deciduome in dasselbe Tier oder in andre sensibilisierende Substanz enthaltene Tiere übertragen, so geht der größte Teil des übertragenen Gewebes zugrunde und nur kleinere periphere Bezirke können am Leben bleiben.

10) Autotransplantation des nicht sensibilisierten Uterus in kastrierten und nicht kastrierten Tieren ergibt keine Placentabildung. Entfernung der Ovarien oder corpora lutea bald nach der Ovulation verhinderte die Reaktion in dem nach 6—7 Tagen transplantierten Uterus. Werden Transplantation des Uterus und Exstirpation der Ovarien gleichzeitig 6—7 Tage nach der Ovulation vorgenommen, so können sich in dem bereits zum Teil sensibilisierten Uterus trotz des Fehlens der corpora lutea Deciduen bilden, aber die Reaktion des Uterus ist quantitativ viel schwächer. Daraus folgt, daß auch nach Applikation des mechanischen Reizes 6—7 Tage nach der Ovulation weitere Zufuhr von sensibilisierender Substanz zum Uterus von Bedeutung ist; ferner, daß der sensibilisierende Faktor nicht durch Nerven, sondern durch Gefäße dem Bindegewebe des Uterus zugeführt wird.

11) Nach der Transplantation von Uterusstücken in Männchen, die bereits eine gewisse Quantität der sensibilisierenden Substanz aufgenommen hatten, bildeten sich nur in ganz wenigen Fällen sehr kleine Herde von deciduaem Gewebe. Die übrigen Gewebe des Uterus verhielten sich nach Transplantation in ein Männchen nicht anders als nach Autotransplantation. Auch das Bindegewebe der Mucosa wird nicht geschädigt nach Übertragung in ein Männchen, nur unterbleibt in diesem Falle gewöhnlich die weitere Entwicklung des Bindegewebes zum Deciduom. Nach Transplantation des Uterus in kastrierte Weibchen, ist das Ergebnis ähnlich wie nach Übertragung in Männchen. Besondere autogonistische Substanzen sind in den Männchen nicht vorhanden.

12) Ähnlich ist das Ergebnis nach Übertragung des (bereits teilweise sensibilisierten) Uterus in schwangere Tiere; vielleicht ist in diesen Versuchen das quantitative Ergebnis um ein Geringfügiges besser, als nach Übertragung in kastrierte Meerschweinchen. Auch nach Transplantation der 6—7 Tage nach der Ovulation entnommenen Uterusstücke in andre Meerschweinchen, die vor ganz kurzer Zeit ovuliert hatten, wurde ein etwas besseres Ergebnis erzielt, als nach Übertragung in kastrierte Tiere.

13) Nach Übertragung von Uterusstücken, die zum Teil sensibilisiert sind, in andre Tiere, in denen die Produktion der sensibilisierenden Substanz auf dem Höhepunkt steht, ist die deciduomatöse Reaktion merklich stärker, als in den andern Fällen von Heterotransplantation; doch dürfte das Ergebnis weniger günstiger sein, als nach Autotransplantation, und, falls weitere Versuche dieses

Resultat bestätigen, so kämen sogar nach Transplantation in dieselben Species individuelle Verschiedenheiten in der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten für die Entwicklung und für das Leben der gebildeten Deciduome in Betracht.

14) Übertragung des nicht sensibilisierten Uterus in ein Tier, in dem die sensibilisierende Substanz in den Körperflüssigkeiten zirkuliert, führt nicht zur Deciduabildung, oder im besten Falle nur ausnahmsweise zu einer ganz minimalen Reaktion. Falls ein positives Resultat erhalten werden soll, muß der Uterus selbst vorher sensibilisiert worden sein.

15) Diese Untersuchungen geben uns eine vorläufige Einsicht in die quantitative Wirkungsweise von mechanischen, Gewebswucherung auslösenden Reizen und von bestimmte Gewebe Proliferationsreizen gegenüber sensibilisierenden Substanzen. Die Fixierung der sensibilisierenden Substanz an das Bindegewebe der uterinen Mucosa und die Wirkung des mechanischen Reizes lassen sich beide in Form von Kurven darstellen, die in ganz bestimmter Weise superponiert werden müssen, falls die maximale Wirkung erzielt werden soll.