

## NACH GONADHORMONVERABREICHUNG EINTRETENDE GEWEBSREAKTIONEN DER INTRA- LIENALEN OVARIALTRANSPLANTATE VON RATTEN

B. FLERKÓ und GY. ILLEI

(Eingegangen am 20. Juni 1956)

### Einleitung

Zur Untersuchung der gonadotropen Aktivität der Hypophyse hatte LIPSCHUTZ [14] auf Grund der früheren Feststellung, dass die Leber bei der Inaktivierung der Gonadhormone eine hervorragend wichtige Rolle spielt [8, 4, 5, 18, 19, 17], eine grundlegende morphologische Methode ausgearbeitet. — Um die nach Kastration auftretende gesteigerte gonadotrophe Aktivität der Hypophyse am Ovarium des kastrierten Tieres selbst demonstrieren zu können, hatte LIPSCHUTZ eines der herausgenommenen Ovarien in die Milz des Tieres zurücktransplantiert. Die gonadotropen Hormone gelangen durch den allgemeinen Kreislauf in das in der Milz des Tieres befindliche Ovarium und vermögen ihre Wirkung auf das Ovarium ungehindert und in vollem Ausmass auszuüben, während die vom Eierstock erzeugten Sexualhormone, durch die *V. lienalis* und *portae* aus der Milz unmittelbar in die Leber gelangend, hier inaktiviert werden, auf die gonadotrophe Hormonproduktion der Hypophyse also keine hemmende Rückwirkung ausüben können. Infolgedessen kommt die gesteigerte Gonadotrophinsekretion der Hypophyse in vollem Masse zur Geltung und lässt sich, trotz Anwesenheit eines Ovariums im Organismus des Tieres, an der Gewebsstruktur des in der Milz anwesenden Eierstockes demonstrieren.

Im Zusammenhang mit der in unserem Institut durchgeführten Forschungsarbeit über die neurale Regulation der gonadotropen Hypophysenfunktion beabsichtigten wir, die LIPSCHUTZsche Methode zur Untersuchung einiger Probleme an der Ratte zu verwenden. Hierbei mussten wir wissen, welche Gewebsreaktionen auf Verabreichung von Gonadhormonen bei den intralialen Ovarialtransplantaten der kastrierten Ratte auftreten. Angaben darüber in bezug auf Ratten haben wir in der uns zur Verfügung stehenden Literatur nicht gefunden. Die Angaben über die Behandlung mit Follikelhormon und Progesteron beziehen sich nämlich, insbesondere auf Grund der Untersuchungen von LIPSCHUTZ und Mitarbeitern [15, 2, 11, 12], auf Meerschweinchen. Demgegenüber sind jedoch bereits die Ergebnisse über die geweblichen Grundreaktionen der intralialen Ovarialtransplantate bei Meerschweinchen und

Ratten verschieden. LIPSCHUTZ hält bei Meerschweinchen die Bildung hämorrhagischer Follikel für charakteristisch, während andere Autoren diese Erscheinung bei Ratten nicht beobachteten [7, 1, 9]. Hinsichtlich der Testosteronwirkung fanden wir lediglich die Feststellung, dass bei Mäusen durch die Testosteronbehandlung — ähnlich wie bei Anwendung von Östradiol — im intralialen Ovarialtransplantat die Entwicklung von Granulosazelltumoren oder Luteoms [16], welche geschwulstige Umwandlung auch bei Ratten regelmässig bei längerem (mehr als 150-tägigem) Überleben beobachtet werden kann [6], verhindert wird.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wünschten wir demnach festzustellen, inwieweit sich die Gewebsreaktionen des in die Rattenmilz transplantierten Ovariums während einer bestimmten Zeitdauer durch Anwendung bestimmter Östrogen-, Progesteron- und Testosteronmengen verändern. Die auf diese Weise gewonnenen Angaben wünschen wir später bei weiteren Versuchen als experimentelle Kontrollresultate zu verwenden.

#### Methode

Die Untersuchungen wurden an 85, aus der gleichen Zucht stammenden, an Standarddiät und unter gleichen klimatischen Verhältnissen gehaltenen, 140—180 g schweren weissen Ratten vorgenommen.

Die Operation wurde in Evipannarkose nach dem LIPSCHUTZschen Originalverfahren durchgeführt. Nach bilateraler Ovariektomie wurden etwa  $\frac{3}{4}$  eines Ovariums unter die Kapsel der aufgespaltenen Milz geschoben und das ganze Organ in das Peritoneum der Milz eingehüllt, um dadurch Verwachsungen zwischen Milz und Bauchfell zu vermeiden.

Zur Hormonbehandlung benutzten wir folgende Präparate:

*Follikelhormon*: Akrofollin sec. Chinoin (kristallines Östradiolmonopropionat in ölgiger Lösung).

*Gelbkörperhormon*: Glanducorpin sec. Chemische Fabrik Gedeon Richter (kristallines Progesteron in ölgiger Lösung).

*Testishormon*: Pantestin sec. Richter (kristallines Testosteronpropionat in ölgiger Lösung).

Die Versuchstiere erhielten die tägliche Hormondosis, in 0,1 ml Oleum helianthi gelöst, intramuskulär bzw. subkutan; die Injektionen wurden stets an anderen Stellen verabreicht. Hormondosis und Behandlungsdauer sind in den Tabellen der einzelnen Versuchsgruppen angeführt.

Die Versuchstiere wurden mit Leuchtgas getötet und von den die Ovarialtransplantate enthaltenden Milzabschnitten, nach Fixierung in 10 %igem Formalin, Gefrierschnitte hergestellt. Die Hälfte des Materials färbten wir mit Hämatoxylin-Eosin, die andere Hälfte — zum Nachweis der Lipoidstruktur — mit Hämatoxylin-Scharlach R.

Die reproduzierten Mikrophotogramme wurden ausnahmslos in der gleichen — etwa 12fachen — Vergrößerung von den mit Hämatoxylin-Scharlach R. gefärbten Schnitten hergestellt.

#### Ergebnisse

Auf Tabelle I sowie Abb. 1 sind die Resultate der Kontrollserie »a« angegeben. Die übrigen Abbildungen und Tabellen demonstrieren die Ergebnisse der Versuchsgruppen »b«, »c«, »d«.\*

\* Zu Vergleichszwecken zeigt Abb. 5 die Ovarien der zur gleichen Gewichtsgruppe wie die Versuchsserie gehörenden intakten Ratten im Proöstrus, Metaöstrus und Diöstrus.

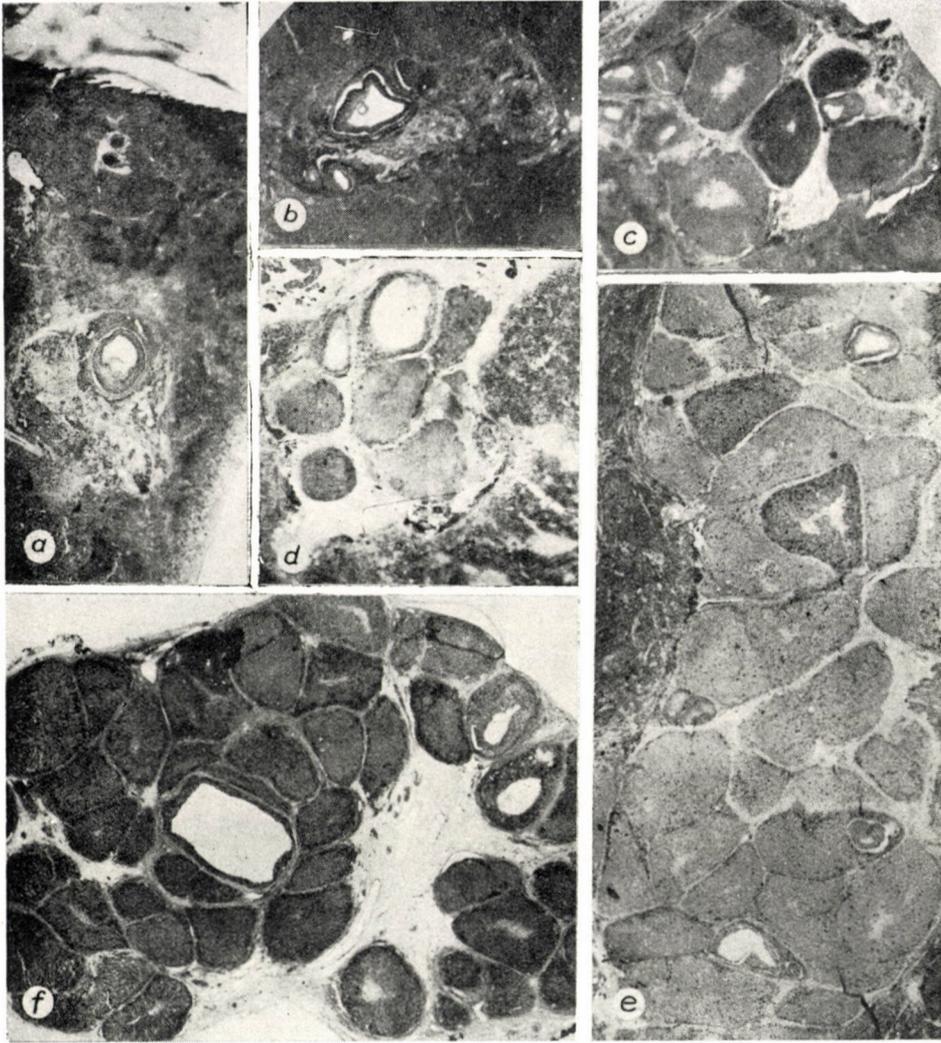


Abb. 1. Intraligamentäre Ovarialtransplantate kastrierter Ratten. (a. Kontrollserie; Tabelle I) — Hämatoxylin-Scharlach-R, 12fache Vergrößerung.

a) I/2\*. — Versuchsdauer 1 Woche. — Neben Gelbkörper- und interstitiellen Drüsensubstanzen ein in Entwicklung befindliches Follikel. — b) I/5. — Versuchsdauer 1 Woche. — Neben interstitiellen Drüsensubstanzen reifes Follikel in beginnender Atresie. — c) I/8. — Versuchsdauer 4 Wochen. — Neben degenerierenden, lipoidreichen Gelbkörpern 2 organisierende, in Entwicklung begriffene lipoidarme Corpora lutea. Interstitielle Drüsensubstanzenreste. — d) I/8. — Versuchsdauer 4 Wochen. — Neben degenerierenden und lipoidarmen, floriden Gelbkörpern ein reifes Follikel. Interstitielle Drüsensubstanzenreste. — e) I/12. — Versuchsdauer 8 Wochen. — Neben sich entwickelnden Follikeln und mit Ausnahme von 2 lipoidreichen, degenerierenden Gelbkörpern mehr als 30 floride, zum Teil überdurchschnittlich grosse sog. »persistierende« Corpora lutea. Interstitielle Drüsensubstanzen sind nicht anwesend. — f) I/11. — Versuchsdauer 8 Wochen. — Zwischen mehr als 30 Gelbkörpern 1 überreifes, zystisch erweitertes Follikel, mit beginnender Luteinisierung in seiner Wand. Interstitielle Drüsensubstanzen sind nicht vorhanden.

\* Die römische Zahl bezeichnet die Tabelle, die arabische die Nr. des Tieres in der Tabelle.

a) *Kontrollserie — Ein Ovarium der kastrierten Ratte in die Milz autotransplantiert*

Wie aus Tabelle I hervorgeht, war *eine Woche nach der Operation* eines der fünf Transplantate nekrotisiert und bindegewebig organisiert. — Zwei Transplantate (Nr. 1 und 3) wiesen keine in Entwicklung begriffene Ovarialstruktur auf, sondern enthielten nur degenerierte Follikel-, Gelbkörper- und interstitielle Drüsenreste. — In den Transplantaten Nr. 2 und 5 waren jedoch neben den ersten beiden ähnlichen Lutein- und interstitiellen Drüsensubstanz bereits sich normal entwickelnde Follikel (Abb. 1a), ja im Transplantat Nr. 5 war auch ein reifes Follikel (Abb. 1b) zu beobachten.

In den intralialen Ovarialtransplantaten der *1 Monat nach der Operation getöteten Tiere* fanden wir sich entwickelnde und atretische Follikel, wenig interstitielle Drüsensubstanz sowie gröbere und feinere lipoidkörnige Corpora lutea (Abb. 1c und 1d). Struktur und Lipidbild der feinkörnigen Gelbkörper stimmten mit der Struktur der bei der letzten Ovulation der Ratten entstandenen und noch nicht degenerierenden (sogenannte »floride«) Gelbkörper überein. Diese entstanden demnach offenbar bereits aus der Luteinisierung der im transplantierten Ovarium gereiften Follikel, da ja die vor der Transplantation entstandenen Gelbkörper in den einwöchigen Transplantaten schon degeneriert (grob lipoidkörnig) waren. Auffallend ist ferner, dass wir z. B. im Transplantat Nr. 8 neben den normalen Gelbkörpern auch organisierende, d. h. gerade in Entwicklung begriffene Gelbkörper fanden (Abb. 1c), die im Eierstock einer über normalen Zyklus verfügenden Ratte niemals angetroffen werden können, weil die in einem Zyklus entstandenen und funktionierenden Corpora lutea anlässlich der eintretenden Ovulation — wie aus ihrer Lipidstruktur hervorgeht — degenerieren. — Eines der 5 Transplantate war nekrotisiert und bindegewebig organisiert.

Von den intralialen Ovarien der *2 Monate nach der Operation getöteten Tiere* waren einige — vor allem die der Tiere Nr. 11 und 12 (Abb. 1e und 1f) — mächtig vergrössert. — Charakteristisch für den Follikelbestand war neben den jüngeren, teils in Entwicklung befindlichen, teils atretischen und reifen Follikeln das Erscheinen überreifer, zystisch erweiterter Follikel. In der Granulosa der letzteren sahen wir häufig beginnende Luteinisierung (Abb. 1f). — Praktisch war die Luteinsubstanz von gleicher Beschaffenheit wie in den Transplantaten der vorigen Gruppe, doch fiel in den sehr bedeutend vergrösserten Ovarien eine so grosse Anzahl von Gelbkörpern auf, wie wir sie im Ovarium der normalen Ratte niemals wahrnehmen können. Bei der Mehrzahl der in je einem Ovarium zu beobachtenden 30—40 Gelbkörper handelt es sich um floride Gelbkörper. Ausser diesen sehen wir jedoch auch erheblich grössere als normale lipoidarme sog. »persistierende« Corpora lutea, deren Alter — nach ihrer Grösse zu urteilen — das Mehrfache der Lebensdauer eines normalen Gelbkörpers beträgt. Neben diesen sind auch einige degenerierende und organisierende Gelbkörper sichtbar (Abb. 1e und 1f). — Diese Ovarien enthalten praktisch keine interstitielle Drüsensubstanz.

Nach den histologischen Schnitten zu urteilen, gehen bei der Transplantation des Ovariums die darin anwesenden differenzierteren Strukturen, so die sekundären, tertiären Follikel und Gelbkörper, sehr rasch, die interstitiellen Drüsenlappen hingegen etwas langsamer zugrunde. Ausser den Stromaelementen überstehen nur die völlig undifferenzierten primären Follikel die Transplantation, und aus diesen entwickeln sich bei Vorhandensein einer entsprechenden Blutversorgung und eines geeigneten hormonalen Milieus die charakteristischen Strukturelemente des Ovariums; am frühesten die sekundären und tertiären Follikel, von denen einzelne bereits eine Woche nach der Transplantation reif sind. — Ein bzw. zwei Monate nach der Transplantation weisen die intralialen Ovarialtransplantate der kastrierten Ratten folgende charakteristische Eigentümlichkeiten auf: 1. Es fehlt die zyklische Regelmässigkeit der Entstehung von Follikel- und Luteingebilden. Diese Gebilde entwickeln sich kontinuierlich, aber unregelmässig. Bei Ratten mit normalem Zyklus degenerieren während der auf die Follikelreifung folgenden Ovulation

Tabelle I

a) *Kontrollserie. — Kastrierte Ratten, ein Ovar in die Milz autotransplantiert*

Histologisches Bild des in die Milz implantierten Eierstockes

Nr.	Versuchsdauer (Wochen)	Follikelbestand	Luteinbestand	Interstitielle Drüsensubstanz
1.	1	Nicht vorhanden	Degenerierte Gelbkörperreste	Lipoidreiche Drüsenlappenreste
2.	1	Sich entwickelnde Follikel	Degenerierte Gelbkörperreste	Lipoidreiche Drüsenlappenreste
3.	1	Atretische Follikel	Degenerierte Gelbkörperreste	Lipoidreiche Drüsenlappenreste
4.	1	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und bindegewebig organisiert		
5.	1	Reifes Follikel in beginnender Atresie	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappenreste
6.	4	Sich entwickelnde und atretische Follikel	Floride und degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappenreste
7.	4	Sich entwickelnde und atretische Follikel	Floride und degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappenreste
8.	4	Sich entwickelnde und atretische Follikel	Organisierende, floride und degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappenreste
9.	4	Sich entwickelnde und atretische Follikel	Floride und degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappenreste
10.	4	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und bindegewebig organisiert		
11.	8	Sich entwickelnde, reife und überreife, zystisch erweiterte Follikel	30—40 in verschiedenen Stadien befindliche (organisierende, floride, degenerierende) teilweise überdurchschnittlich grosse persistierende Corpora lutea	Praktisch nicht vorhanden
12.	8	Sich entwickelnde und atretische Follikel	30—40 in verschiedenen Stadien befindliche (organisierende, floride, degenerierende) teilweise überdurchschnittlich grosse persistierende Corpora lutea	Praktisch nicht vorhanden
13.	8	Sich entwickelnde, reife und zystisch erweiterte Follikel mit beginnender Luteinisierung in ihrer Wand	Organisierende, floride und degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
14.	8	Sich entwickelnde, reife und zystisch erweiterte Follikel mit beginnender Luteinisierung in ihrer Wand	Organisierende, floride und degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
15.	8	Sich entwickelnde, reife und zystisch erweiterte Follikel mit beginnender Luteinisierung in ihrer Wand	Organisierende, floride und degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden

die Corpora lutea des vorigen Zyklus, und zu gleicher Zeit bilden sich aus den geplatzten Follikeln neue Gelbkörper. Im Gegensatz dazu entwickeln sich und reifen die Follikel im intralialen Ovarium der kastrierten Ratten ständig, und aus diesen entstehen Gelbkörper, ohne dass sämtliche vorhandenen Corpora lutea degenerieren würden. 2. Aus diesem Grunde sehen wir in diesen Ovarien neben in Entwicklung begriffenen und reifen Follikeln organisierende, normal entwickelte, überdurchschnittlich grosse und über eine längere Lebensdauer verfügende sog. »persistente« Corpora lutea. 3. Im Hinblick auf die erhöhte Lebensdauer der entwickelten Gelbkörper finden wir — vor allem in den 2 Monate alten Transplantaten — im Vergleich zum Ovarium der normalen Ratte eine abnorme Anzahl — 30—40 — Gelbkörper. 4. Eigentümlich für die unter diesen Bedingungen zur Entwicklung kommenden Ovarien ist ferner die Anwesenheit von überreifen, zystisch erweiterten Follikeln und das vollständige Fehlen der interstitiellen Drüsensubstanz. — Diese charakteristischen Merkmale sind bereits in den 1 Monat alten Transplantaten, in vollständiger Entwicklung jedoch in den 2 Monate transplantierten Eierstöcken anzutreffen.

*Serie b. — Wirkung von Progesteron auf das intraliale Ovarialtransplantat der kastrierten Ratte*

25 Versuchsratten erhielten täglich 400  $\mu$ g Gelbkörperhormon (Tabelle II). — In den 2-, 4-, 6- und 8wöchigen Transplantaten sind im Vergleich zur Kontrollserie keine wesentlichen Abweichungen wahrnehmbar.

Tempo und Charakter der Follikelentwicklung sind die gleichen; fallweise kommen auch in diesen überreife, zystisch erweiterte Follikel vor (Abb. 2d); in ihrer Granulosaschicht ist häufig beginnende Luteinisierung zu sehen (Abb. 2b). — Auch in den 2wöchigen Transplantaten ist bereits normale Follikel- und Gelbkörperbildung zu beobachten (Abb. 2a). Der Luteinbestand der 1 und 2 Monate alten Transplantate stimmt im allgemeinen mit den typischen Beispielen der Kontrollserie völlig überein; so finden wir z. B. bereits in den 1 Monat alten (Abb. 2c), hauptsächlich aber unter den 2 Monate alten Fällen (Abb. 2b und 2c) beträchtlich vergrösserte Transplantate mit 30, 40 oder 50 überwiegend lipoidarmen Gelbkörpern, unter denen auch zahlreiche überdurchschnittlich grosse sog. »persistierende« Corpora lutea vorkommen. Trotzdem kann man als Gesamteindruck vielleicht doch feststellen, dass diese Ovarien im ganzen genommen verhältnismässig weniger normale Gelbkörper enthalten als die Ovarien der Kontrollserie. Im Vergleich zur Kontrollserie kommen in jeder Zeitkategorie mehr Transplantate vor, in denen die Mehrzahl der Gelbkörper lipoidreichen, degenerierenden Charakter aufweist. — In den 1 Monat alten und älteren Transplantaten fehlt — wie bei der Kontrollserie — die interstitielle Drüsensubstanz.

Aus der Gewebsstruktur der Ovarien geht demnach hervor, dass die Follikelentwicklung und Gelbkörperbildung der in der Milz der kastrierten Ratten befindlichen Ovarien durch Progesteronbehandlung nicht wesentlich beeinflusst wird. Doch scheint es, dass — wenn auch durchaus nicht in allen Fällen — jener Faktor etwas gehemmt wird, durch den in den transplantierten Ovarien der Kontrollserie die Lebensdauer der Gelbkörper abnorm verlängert wird.

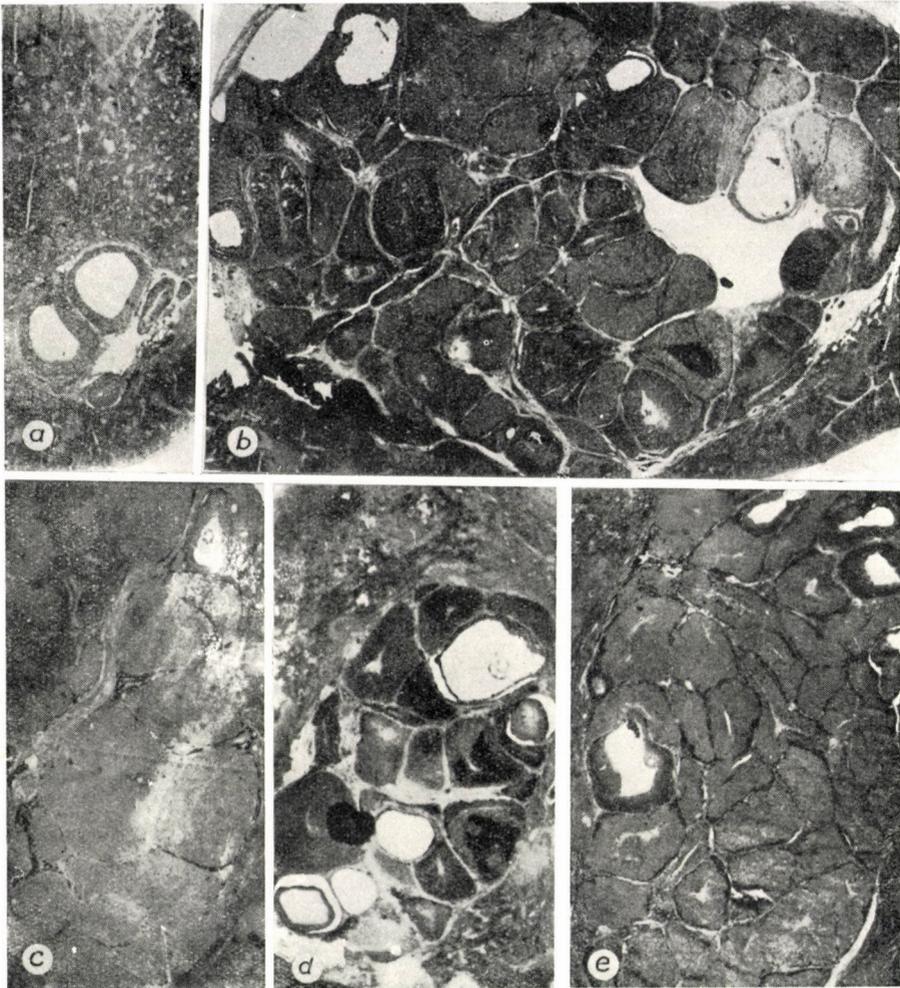


Abb. 2. Intraligamentäre Ovarialtransplantate von kastrierten und mit täglich 400  $\mu$ g Progesteron behandelten Ratten (Versuchsserie b; Tabelle II) — Hämatoxylin-Scharlach-R, 12fache Vergrößerung.

- a) II/4\*. — Versuchsdauer 2 Wochen. — Neben Follikel- und degenerierten Gelbkörperresten 2 in Entwicklung begriffene, organisierende Corpora lutea.
- b) II/23. — Versuchsdauer 8 Wochen. — Zahlreiche überreife, zystisch erweiterte Follikel; in ihrer Wand beginnende Luteinisierung. — Mehr als 50 Corpora lutea (organisierende, floride, persistierende, degenerierende). — Interstitielle Drüsensubstanz nicht vorhanden.
- c) II/15. — Versuchsdauer 4 Wochen. — Zwischen etwa 15 lipoidarmen, floriden Gelbkörpern 1 in Entwicklung befindliches Follikel. — Sehr wenig interstitielle Drüsensubstanz.
- d) II/21. — Versuchsdauer 8 Wochen. — In Entwicklung befindliche und zystisch erweiterte Follikel. — Zahlreiche lipoidreiche, degenerierende Gelbkörper. — Interstitielle Drüsensubstanz nicht vorhanden.
- e) II/22. — Versuchsdauer 8 Wochen. — Neben in Entwicklung begriffenen Follikeln mehr als 30 lipoidarme, floride Gelbkörper. — Interstitielle Drüsensubstanz nicht vorhanden.

\* Die römische Zahl bezeichnet die Tabelle, die arabische die Nr. des Tieres in der Tabelle

Tabelle II

Versuchsserie b) — Mit täglich 400 µg Progesteron behandelte, kastrierte Tiere, ein Ovar in die Milz autotransplantiert

Histologisches Bild des in die Milz implantierten Eierstockes				
Nr.	Versuchsdauer (Wochen)	Follikelbestand	Luteinbestand	Interstitielle Drüsensubstanz
1.	2	Sich entwickelnde Follikel	Ein florider Gelbkörper	Lipidreiche Drüsenlappenreste
2.	2	Sich entwickelnde Follikel	Einige degenerierte Gelbkörper	Lipidreiche Drüsenlappenreste
3.	2	Sich entwickelnde Follikel	Einige degenerierte Gelbkörper	Lipidreiche Drüsenlappenreste
4.	2	Sich entwickelnde Follikel	Organisierende und alte, völlig degenerierte Gelbkörper	Lipidreiche Drüsenlappenreste
5.	2	Sich entwickelnde Follikel	Floride Gelbkörper	Lipidreiche Drüsenlappenreste
6.	4	Nicht vorhanden	Ein florider Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
7.	4	Junge, atretische Follikel	Ein degenerierender Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
8.	4	Sich entwickelnde Follikel	Degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
9.	4	Sich entwickelnde Follikel	Degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
10.	4	Sich entwickelnde und atretische Follikel	15—20 floride Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
11.	4	Sich entwickelnde und überreife, zystisch erweiterte Follikel mit luteinierter Wand	Floride Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
12.	4	Sich entwickelnde Follikel	Floride und degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
13.	4	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
14.	4	Nicht vorhanden	Völlig degenerierte Gelbkörperreste	Praktisch nicht vorhanden
15.	4	Sich entwickelnde Follikel	Etwa 15 floride Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
16.	6	Sich entwickelnde Follikel	8—10 degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
17.	6	Sich entwickelnde und zystisch erweiterte Follikel	Ein degenerierender Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
18.	6	Überreife, zystisch erweiterte Follikel, in ihrer Wand beginnende Luteinisierung	3—4 degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
19.	6	Nicht vorhanden	Degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
20.	6	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
21.	8	Sich entwickelnde und zystisch erweiterte Follikel	Etwa 20 degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
22.	8	Sich entwickelnde Follikel	Etwa 30 überwiegend floride und organisierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
23.	8	Sich entwickelnde und zystisch erweiterte Follikel	40—50 überwiegend floride Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
24.	8	Sich entwickelnde und reife Follikel	10—12 überwiegend degenerierende Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden
25.	8	Sich entwickelnde und reife Follikel	10—12 überwiegend floride Gelbkörper	Praktisch nicht vorhanden

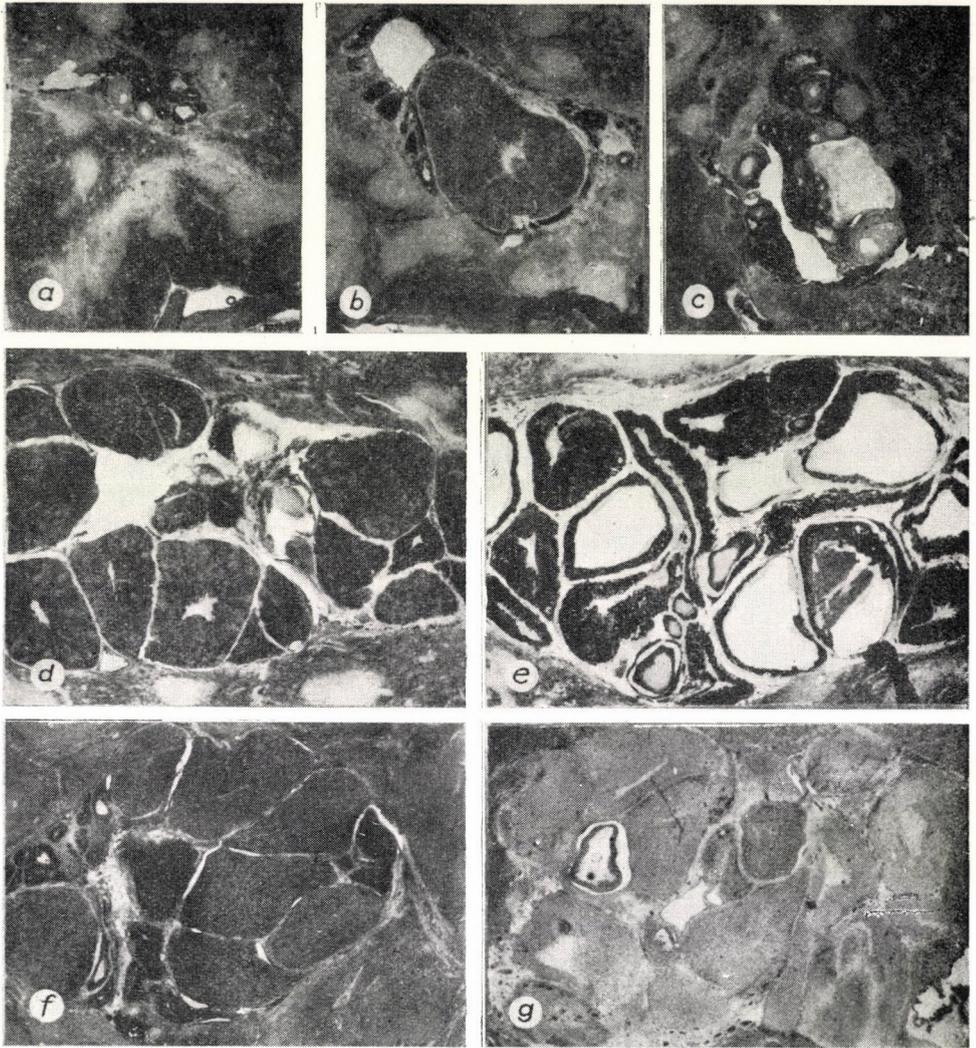
*Serie c. — Wirkung von Follikelhormon auf das intralienale Ovarialtransplantat der kastrierten Ratte*

Von den auf Tabelle III angeführten 20 Versuchsratten erhielten 4 (Nr. 1—4) einen Monat lang, 5 (Nr. 16—20) zwei Monate lang täglich 1  $\mu\text{g}$ , 11 Tiere (Nr. 5—15) einen Monat hindurch täglich 10  $\mu\text{g}$  Follikulin.

Auffallenderweise kam in den transplantierten Ovarien der mit 1  $\mu\text{g}$  behandelten Tiere (Nr. 1—4) während eines Monats bei keinem einzigen die Follikelentwicklung in Gang; die Transplantate waren nekrotisiert und spurlos resorbiert bzw. fanden wir in den Milzschnitten lediglich bindegewebig organisierte Reste. — In der Milz der in gleicher Weise behandelten, aber zwei Monate nach der Operation getöteten Tiere (Nr. 16—20) beobachteten wir hingegen die gleiche Follikelentwicklung und Luteinisierung wie bei den typischen Fällen der Kontroll- und progesteronbehandelten Serie. Neben normal entwickelten und atretischen Follikeln kamen auch (Nr. 16, 18 und 20) erweiterte, zystische Follikel vor (Abb. 3e); in der Wand der letzteren war häufig beginnende Luteinisierung wahrnehmbar. — In den normal grossen oder etwas grösseren Ovarien fanden wir im allgemeinen 6—12 Gelbkörper, lediglich in einem einzigen Transplantat — Nr. 18 (Abb. 3g) — 20—25, bei denen es sich überwiegend um lipoidarme, normale, funktionierende handelte. — Im Gegensatz zu den 2 Monate alten Kontroll- und progesteronbehandelten Ovarialtransplantaten fehlen demnach die Fälle mit extrem grossen und sehr zahlreichen (40—50) Gelbkörpern. Für die intralienalen Ovarialtransplantate dieser 2 Monate hindurch mit täglich 1  $\mu\text{g}$  Follikulin behandelten Tiere ist ferner charakteristisch, dass die Gelbkörper — mit Ausnahme des Falles Nr. 18 — über massenhaften und ziemlich grobtröpfigen Lipidgehalt verfügen (Abb. 3e und 3f). Diese Beobachtung deutet auf die beginnende Degeneration dieser Corpora lutea und zeigt an, dass die Gelbkörper keine abnorm lange Lebensdauer besitzen.

Noch auffallender ist im Vergleich zur Kontroll- und progesteronbehandelten Serie die abweichende Gewebsstruktur der Ovarien der 1 Monat hindurch mit täglich 10  $\mu\text{g}$  Follikulin behandelten Tiere. Nur in einem einzigen von 11 Fällen — Nr. 11 (Abb. 3b) — war in dem in die Milz implantierten Ovarium eine normale — hauptsächlich durch 10—12 lipoidreiche, degenerierende Corpora lutea repräsentierte — Gewebsstruktur festzustellen. Neben einigen lipoidreichen interstitiellen Drüsenlappen enthielt der Follikelbestand wenige sekundäre und atretische tertiäre Follikel; dies zeigt an, dass in der Follikelentwicklung auch im vorliegenden Fall Störungen vorliegen. 2 der anderen 10 transplantierten Ovarien (Nr. 13 und 14) waren nekrotisiert und resorbiert. In 8 Fällen war das Ovarialtransplantat auffallend klein (Abb. 3a, 3b und 3c). Der Follikelbestand setzt sich überwiegend aus sekundären und atretischen tertiären Follikeln zusammen. Sich normal entwickelnde Follikel sind nur hier und da zu sehen, was auf eine Hemmung der Follikelentwicklung hinweist. Die Hemmung der Follikelentwicklung geht auch daraus hervor, dass Gelbkörper entweder überhaupt nicht vorhanden sind (Abb. 3a und 3c) oder höchstens vereinzelte lipoidreiche, degenerierte Gelbkörper beobachtet werden können (Abb. 3b). Von dem oben erwähnten Fall Nr. 11 abgesehen, enthielt lediglich das Ovarium Nr. 12 3 degenerierte Corpora lutea. Dagegen fanden wir in sämtlichen Transplantaten einige lipoidreiche interstitielle Drüsenlappen, die als eine Folge der Atresie der im Reifungsprozess einen gewissen Grad erreichten Follikel zu betrachten sind.

Aus der Gewebsstruktur der Ovarialtransplantate dieser Versuchsserie ist demnach zu entnehmen, dass die Entwicklung der Follikel in den intralienalen Ovarialtransplantaten der kastrierten Ratten durch tägliche Verabreichung von 10  $\mu\text{g}$  Follikulin während eines Monats ausgesprochen gehemmt, aber der Luteinisierungsprozess nicht beeinflusst wird. Sofern ein Follikel die vollständige Reife erreicht, findet seine normale Luteinisierung statt. Dazu kommt es jedoch sehr selten, weil die Mehrzahl der Follikel vor dem Reifwerden zugrunde geht, atretisch wird. — Eine derartige Hemmung der Follikelentwicklung wurde unter den gegebenen Verursachungsbedingungen von täglich 1  $\mu\text{g}$  Follikulin nicht herbeigeführt, obwohl durch diese Dosierung die Aus-



**Abb. 3.** Intraligamentäre Ovarialtransplantate kastrierter, follikulinbehandelter Ratten. (Versuchsserie c; Tabelle III) — Hämatoxylin—Scharlach-R, 12fache Vergrößerung.  
*a)* III/5\*.— EE: \*\* 10 µg/Tag, 4 Wochen lang. — Minimale Follikelentwicklung. — Lipoidreiche interstitielle Drüsenlappen. — Gelbkörper nicht anwesend. — *b)* III/8. — EE: 10 µg/Tag, 4 Wochen lang. — Minimale Follikelentwicklung. — Lipoidreiche interstitielle Drüsenlappen. — 1 lipoidreicher, überdurchschnittlich grosser, degenerierender Gelbkörper. — *c)* III/9. — EE: 10 µg/Tag, 4 Wochen lang. — Minimale Follikelentwicklung; 1 zystisch erweitertes, atretisches Follikel. — Lipoidreiche interstitielle Drüsenlappen. — Gelbkörper nicht vorhanden. — *d)* III/11. — EE: 10 µg/Tag, 4 Wochen lang. — Minimale Follikelentwicklung. — Lipoidreiche interstitielle Drüsenlappen. — Etwa 15 lipoidreiche, degenerierende Gelbkörper. — *e)* III/16. — EE: 10 µg/Tag, 8 Wochen lang. — Mächtige Follikelzysten; in ihrer Wand beginnende Luteinisierung. — Lipoidreiche interstitielle Drüsenlappen. — Lipoidreiche, degenerierende Gelbkörper. — *f)* III/19. — EE: 1 µg/Tag, 8 Wochen lang. — Lipoidreiche interstitielle Drüsenlappen und lipoidreiche, degenerierende Gelbkörper. — *g)* III/18. — EE: 1 µg/Tag, 8 Wochen lang. — Reif atretisierte und zystisch erweiterte Follikel. Zwischen zahlreichen lipoidarmen, floriden, teilweise persistierenden Gelbkörpern 1—2 lipoidreiche degenerierende. — Interstitielle Drüsensubstanz nicht vorhanden.

\* Die römische Zahl bezeichnet die Tabelle, die arabische die Nr. des Tieres in der Tabelle.  
 \*\* EE = Experimenteller Eingriff.

Tabelle III

Versuchsserie c) — Östrogenbehandelte, kastrierte Ratten, ein Ovar in die Milz autotransplantiert

Histologisches Bild des in die Milz implantierten Eierstockes

Nr.	Versuchsdauer (Wochen)	Hormondosis pro Tag	Follikelbestand	Luteinbestand	Interstitielle Drüsensubstanz
1.	4	1 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
2.	4	1 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und bindegewebig organisiert		
3.	4	1 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und bindegewebig organisiert		
4.	4	1 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
5.	4	10 $\mu$ g	Minimale Follikelentwicklung	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
6.	4	10 $\mu$ g	Minimale Follikelentwicklung	Ein degenerierender Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
7.	4	10 $\mu$ g	Minimale Follikelentwicklung	Ein degenerierender Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
8.	4	10 $\mu$ g	Minimale Follikelentwicklung	Ein degenerierender Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
9.	4	10 $\mu$ g	Minimale Follikelentwicklung, ein zystisch erweitertes Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
10.	4	10 $\mu$ g	Minimale Follikelentwicklung	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
11.	4	10 $\mu$ g	Minimale Follikelentwicklung	15 degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
12.	4	10 $\mu$ g	Minimale Follikelentwicklung	Drei degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
13.	4	10 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
14.	4	10 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
15.	4	10 $\mu$ g	Keine Follikelreifung	Ein degenerierender Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
16.	8	1 $\mu$ g	Mächtige Follikelzysten, in ihrer Wand beginnende Luteinisierung	Zahlreiche degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
17.	8	1 $\mu$ g	Überwiegend atretische Follikel	Zahlreiche degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
18.	8	1 $\mu$ g	Sich entwickelnde und zystisch erweiterte Follikel	20–25 überwiegend floride und persistierende, einige degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
19.	8	1 $\mu$ g	Sich entwickelnde und atretische Follikel	10–12 degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen
20.	8	1 $\mu$ g	Zahlreiche in Luteinisation begriffene, zystisch erweiterte Follikel	8–10 degenerierende Gelbkörper	Lipoidreiche Drüsenlappen

Tabelle IV

Versuchsserie d) — Testosteronbehandelte, kastrierte Ratten, ein Ovar in die Milz autotransplantiert

Histologisches Bild des in die Milz implantierten Eierstockes					
Nr.	Versuchs- dauer (Wochen)	Hormon- dosis pro Tag	Follikelbestand	Luteinbestand	Interstitielle Drüsensubstanz
1.	2	500 $\mu$ g	Überwiegend atretische Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
2.	2	500 $\mu$ g	Ein atretisches Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
3.	2	500 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
4.	2	500 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
5.	2	500 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
6.	4	500 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
7.	4	500 $\mu$ g	Überwiegend atretische Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
8.	4	500 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und bindegewebig organisiert		
9.	4	500 $\mu$ g	Überwiegend atretische Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
10.	4	500 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
11.	4	800 $\mu$ g	Überwiegend atretische Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
12.	4	800 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und bindegewebig organisiert		
13.	4	800 $\mu$ g	Überwiegend atretische Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
14.	4	800 $\mu$ g	Einige Follikelreste	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
15.	4	800 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
16.	4	800 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
17.	4	800 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
18.	6	800 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
19.	6	800 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
20.	6	800 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
21.	6	800 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
22.	8	500 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und resorbiert		
23.	8	500 $\mu$ g	Das transplantierte Ovarium ist nekrotisiert und bindegewebig organisiert		
24.	8	500 $\mu$ g	Sich entwickelnde und atretische Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen
25.	8	500 $\mu$ g	Sich entwickelnde und atretische Follikel	Nicht vorhanden	Lipoidreiche Drüsenlappen

sichten für die Entwicklung des implantierten Ovariums wesentlich herabgesetzt und Nekrose sowie bindegewebige Organisation oder Resorption des Transplantats begünstigt werden.

*Serie d. — Wirkung von Testosteron auf das intralienale Ovarialtransplantat der kastrierten Ratte*

Von den auf Tabelle IV angeführten 25 Ratten erhielten 5 zwei Wochen lang (Nr. 1—5), 5 einen Monat hindurch (Nr. 6—10) und 4 zwei Monate lang (Nr. 22—25) täglich 500  $\mu\text{g}$  Testosteron. Von den übrigen 11 Tieren wurden 7 einen Monat lang, 4 sechs Wochen hindurch mit täglich 800  $\mu\text{g}$  Testosteron behandelt.

Unabhängig von der Zeitdauer und der angewandten täglichen Hormondosis war die Gewebsreaktion der transplantierten Ovarien die gleiche. — 16 der 25 Transplantate, d. h. 64% der Fälle, waren nekrotisiert und spurlos resorbiert oder bindegewebig organisiert.

In diesen bindegewebig organisierten Transplantaten war keine Spur der charakteristischen Gewebsstrukturen des Ovariums vorhanden (Abb. 4 d). In den erhalten gebliebenen 9 Transplantaten sahen wir lipidreiche, meist stark degenerierte interstitielle Drüsenlappen sowie sekundäre und atretische tertiäre Follikel, unter denen in normaler Entwicklung befindliche Follikel nur vereinzelt anzutreffen, Gelbkörper jedoch in keinem einzigen Transplantat anwesend waren (Abb. 4 a, 4 b, 4 c, 4 d, 4 e, 4 f, 4 g, 4 h). Die Ovarien sind dementsprechend ausserordentlich klein. Es ist besonders hervorzuheben, dass trotz der stark gehemmten Follikelentwicklung in einzelnen Transplantaten reife (Abb. 4 g) und in Reife atretisierte (Abb. 4 f) Follikel vorkommen. Aus dieser Beobachtung und dem absoluten Mangel an Gelbkörpern ergibt sich der Schluss, dass in den intralialen Ovarialtransplantaten der kastrierten Ratten durch die Testosteronbehandlung nicht nur die Follikelentwicklung, sondern auch die Luteinisierung gehemmt wird.

### Besprechung

Die Untersuchungen ergaben, dass die charakteristischen Gewebsstrukturen des in die Milz der kastrierten Ratte autoimplantierten Ovariums 1—2 Monate nach der Transplantation zu voller Entwicklung kommen. Die für Meerschweinchen kennzeichnende Bildung hämorrhagischer Follikel haben wir in den in die Milz kastrierter Ratten transplantierten Ovarien nicht beobachtet. Neben den normalen Entwicklungsformen der Follikel ist in diesen Transplantaten die Anwesenheit überreifer, zystisch erweiterter Follikel sehr bezeichnend.

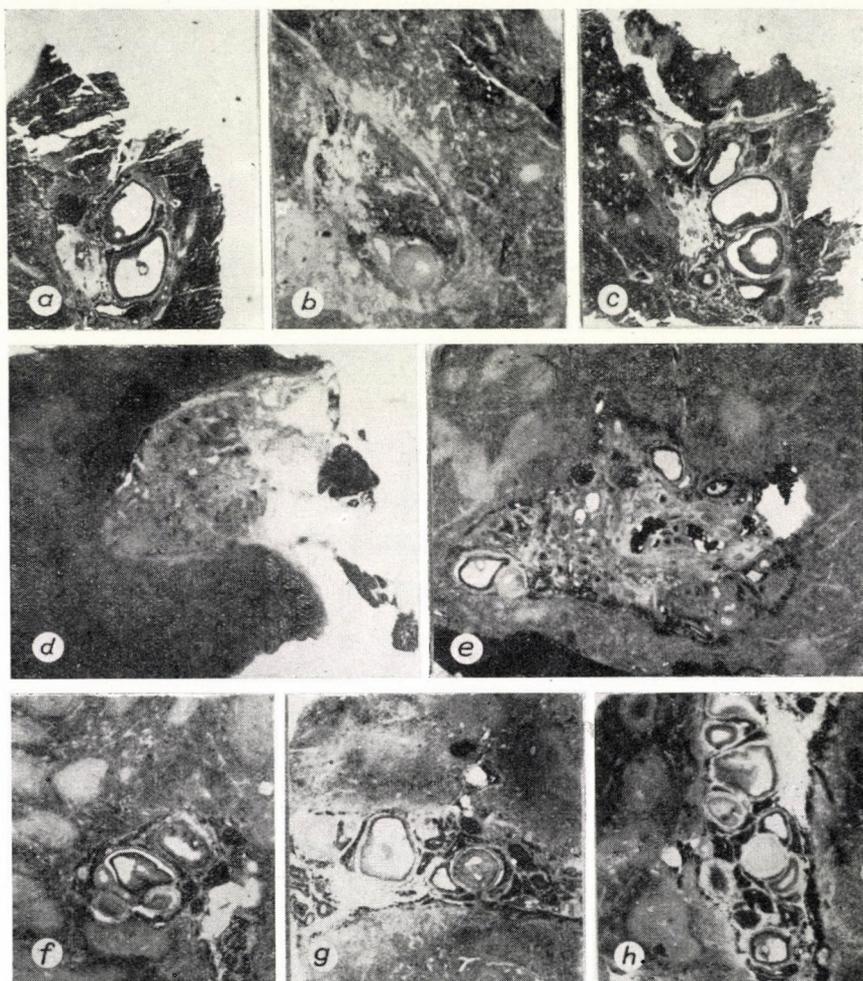


Abb. 4. Intralibulare Ovarialtransplantate kastrierter, testosteronbehandelter Ratten. (Versuchsserie d: Tabelle IV) — Hämatoxylin—Scharlach-R, 12fache Vergrößerung.

a) IV/1\*. — EE\*\*: 500  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ , 2 Wochen lang. — Sehr wenige atretische, eventuell in Entwicklung begriffene Follikel. — Lipoidreiche interstitielle Drüsenlappen. — Gelbkörper nicht anwesend.

b) IV/7. — EE: 500  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ , 4 Wochen lang. — Dasselbe wie a.

c) IV/1. — EE: 500  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ , 2 Wochen lang. — Dasselbe wie a und b.

d) IV/23. — EE: 500  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ , 8 Wochen lang. — In der Milz der bindegewebig organisierte Rest des nekrotisierten Transplantats.

e) IV/13. — EE: 800  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ , 4 Wochen lang. — Dasselbe wie a, b und c.

f) IV/24. — EE: 500  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ , 8 Wochen lang. — Dasselbe wie a, b, c und e.

g) und h) IV/25. — EE: 500  $\mu\text{g}/\text{Tag}$ , 8 Wochen lang. — Dasselbe wie a, b, c, e und f.

\* Die römische Zahl bezeichnet die Tabelle, die arabische die Nr. des Tieres in der Tabelle.

\*\* EE = Experimenteller Eingriff.

Die Lipoidstruktur zeigt neben floriden Gelbkörpern auch solche in beginnender Luteinisierung bzw. Organisation. Auffallenderweise sind gleichzeitig mit den ersteren auch überdurchschnittlich grosse sog. »persistierende Corpora lutea« mit längerer Lebensdauer sehr zahlreich zu beobachten.

Zu gleicher Zeit mit den floriden Gelbkörpern sind — anders als im Ovarium der Ratte mit normalem Zyklus — organisierende und persistierende Corpora lutea vorzufinden. Aus dem gemeinsamen Vorkommen der Corpora lutea verschiedenen Charakters kann auf die gleichzeitige und kontinuierliche Sekretion der luteinisierenden und luteotrophen Faktoren der Hypophyse geschlossen werden. Aus der gleichzeitigen Anwesenheit in Entwicklung begriffener und reifer Follikelformen und der erwähnten Luteinstrukturen ergibt sich wiederum die synchrone und kontinuierliche FSH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens. Auch das Fehlen der interstitiellen Drüsensubstanz zeugt für eine permanente und synchrone FSH- und LH-Sekretion. Hieraus folgt ebenfalls, dass die auf Wirkung der kontinuierlichen FSH-Sekretion in ständiger Entwicklung begriffenen Follikel nach vollständiger Reifung luteinisieren. Auf diese Weise gehen durch Atresie praktisch nur wenige Follikel zugrunde; im Ovarium der Ratte mit normalem Zyklus ist dieser Atretisierungsprozess die Quelle der interstitiellen Drüsensubstanz.

Die aus dem Gewebsscharakter der Ovarien gefolgerte kontinuierliche und gesteigerte FSH-, LH- und LTH-Sekretion ist unter den gegebenen experimentellen Bedingungen durchaus verständlich. — Das von dem in der Milz anwesenden Ovarium produzierte Östrogen gelangt über den Portalkreislauf unmittelbar in die Leber und wird dort grösstenteils inaktiviert, so dass im Organismus des Tieres keine zur Hemmung der FSH-Sekretion des Vorderlappens ausreichende Östrogenmenge anwesend ist. Nach den Untersuchungen von GREEP und JONES [10] wird jedoch das Follikelhormon in der Ratte von der Leber nicht vollständig inaktiviert; eine kleine Follikulinmenge gelangt in wirksamer Form, zum Teil durch die zwischen dem allgemeinen und dem Portalkreislauf vorhandenen Anastomosen, in den allgemeinen Kreislauf. Diese mässige Follikulin-Rückwirkung ist zur Sicherung der kontinuierlichen LH- und LTH-Absonderung aus der Hypophyse ausreichend, aber nicht zur Hemmung der FSH-Sekretion, welche Hemmung die unerlässliche Voraussetzung für die beim normalen Tier vorkommende zyklische FSH-Abgabe darstellt. Die unter den gegebenen Versuchsbedingungen stattfindende kontinuierliche LTH-Wirkung vermag — wie auch ACHILLES und STURGIS [1] betonen — die Persistenz der Gelbkörper sowie die abnorme Zunahme ihrer Lebensdauer und Grösse zu erklären. Die Gewebssstruktur des in die Milz der kastrierten Ratte autotransplantierten Ovariums zeigt demnach, dass die von der Rückwirkung der Ovarialhormone befreite Hypophyse ihre gonadotropen Hormone synchron und — dem Kastrationseffekt entsprechend — übermässig sezerniert. Diese synchrone und übermässige Hormonwirkung können wir am

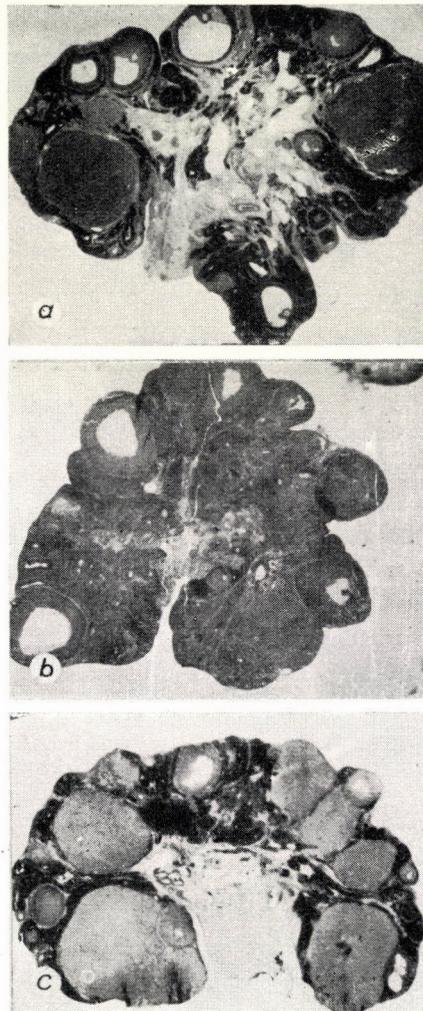


Abb. 5. Normale Rattenovarien in verschiedenen Stadien des Östruszyklus. — Hämatoxylin—Scharlach-R, 12fache Vergrößerung.

- a) *Proöstrus*; neben 2 floriden, lipidarmen Gelbkörpern und normaler interstitieller Drüsensubstanz in Entwicklung begriffene Follikel.
- b) *Metaöstrus*; neben sehr jungen, in Entwicklung befindlichen Follikeln, normaler interstitieller Drüsensubstanz und degenerierenden Gelbkörpern 4 sich entwickelnde, organisierende Corpora lutea.
- c) *Diöstrus*; neben jungen, in Entwicklung befindlichen Follikeln und normaler interstitieller Drüsensubstanz lipidarme, floride Gelbkörper.

transplantierten Ovarium bereits einen Monat nach der Transplantation beobachten. Zur völligen Entwicklung der Hormonwirkung bedarf es jedoch einer etwas längeren Zeitdauer, ungefähr einer Spanne von anderthalb — zwei Monaten.

Auf Grund unserer Untersuchungen dürfen wir feststellen, dass die Entwicklung des intralientalen Ovarialtransplantats, d. h. Follikelentwicklung und Luteinisierung, durch die Progesteronbehandlung der kastrierten Ratte — im Gegensatz zur Follikulin- und Testosteronbehandlung — nicht geschädigt wird. Selbstverständlich können wir dieses Ergebnis nicht der Beobachtung von LIPSCHUTZ und Mitarbeitern gegenüberstellen, wonach am intralientalen Ovarialtransplantat des Meerschweinchens eine luteinisierungshemmende Wirkung des simultan mit Östradiol gegebenen Progesterons festzustellen sei [15, 12], da ja unsere Untersuchungen ohne Follikulinbehandlung, allein mit Progesteron durchgeführt wurden.

Es wurde schon erwähnt, dass die Progesteronbehandlung in einzelnen Fällen auf den Faktor, durch den bei den Kontrolltieren, d. h. den nicht mit Progesteron behandelten Ratten, die Lebensdauer der Gelbkörper im Ovarium abnorm verlängert wird, eine gewisse Hemmungswirkung auszuüben scheint. Dieser Faktor kann — wie auch bereits erwähnt wurde — nur die unter den vorliegenden Versuchsbedingungen auftretende kontinuierliche LTH-Sekretion der Hypophyse sein. Unsere Beobachtung bietet demnach offenbar eine Stütze für die Auffassung, dass die LTH-Sekretion der Hypophyse durch eine exzessive Erhöhung des Progesteronspiegels gehemmt wird.

Mit den Untersuchungsergebnissen von LIPSCHUTZ und Mitarbeitern an Meerschweinchen [2, 12] stimmen unsere an Ratten gewonnenen Resultate hinsichtlich der follikelreifungshemmenden Follikulinwirkung und ihres Mechanismus vollständig überein.

Ähnlich wie Follikulin bringt auch Testosteron für die intralientalen Ovarialtransplantate ein ausgesprochen ungünstiges Milieu zustande. — Durch die Untersuchung der Ovarialtransplantate aus unserer einwöchigen Kontrollserie wurde unsere Auffassung bestärkt, dass bei Ovarialtransplantationen ausser den Stromaelementen nur die ganz undifferenzierten primären Follikel die schädigende Wirkung der Transplantation überstehen und sich die charakteristischen Strukturelemente des Ovariums bei entsprechender Blutversorgung und geeignetem hormonalem Milieu aus diesen entwickeln. Eine entscheidende Voraussetzung dieses hormonalen Milieus ist offenbar die ausreichende FSH-Sekretion der Hypophyse, welche die Entwicklung der primären Follikel im Transplantat fördert. Auf LH-Wirkung luteinisieren die reifen Follikel bzw. bleiben die entstandenen Corpora lutea auf LTH-Wirkung im floriden Zustand und degenerieren nicht parallel mit neueren Luteinisierungen.

Ähnlich wie Östrogen führt also auch Testosteron ein ungünstiges hormonales Milieu zur Entwicklung des intralientalen Ovarialtransplantats offensichtlich und in erster Linie durch Hemmung der FSH-Sekretion der Hypo-

physe herbei. In Ermanglung von FSH fehlt nämlich der die Entwicklung der Primärfollikel in Gang bringende und aufrechterhaltende Faktor. — Die die FSH-Sekretion und daher die Follikelreifung hemmende Wirkung des Testosteronpropionats ist — der Follikulinwirkung ähnlich — derart stark, dass sich die Primärfollikel in einem beträchtlichen Teil der Fälle überhaupt nicht zu entwickeln beginnen, und dies erklärt neben der Follikulin- und Testosteronbehandlung die grosse Zahl der nekrotisierten und resorbierten bzw. ohne charakteristisches Gewebe bindegewebig organisierten Transplantate.

Aus unseren Ergebnissen können wir jedoch auch noch auf eine andere Testosteronwirkung folgern. Zwischen den intralialen Ovarialtransplantaten der mit Östrogen bzw. Testosteron behandelten kastrierten Ratten besteht nämlich in *einer* Hinsicht ein grundlegender Unterschied. In den ersteren sind Gelbkörper im allgemeinen anwesend, während wir in den letzteren Corpus luteum in keinem einzigen der zur Entwicklung gekommenen neuen Transplantate antrafen, selbst dann nicht, wenn vereinzelte reife Follikel vorhanden waren. Follikulin beeinträchtigt demnach die Follikelreifung durch Hemmung der FSH-Sekretion der Hypophyse, doch luteinisieren die Follikel normalerweise, wenn ein-zwei Follikel trotz der Hemmung reif werden. Unter den gegebenen Versuchsbedingungen ist also das Follikelhormon auf die Luteinisierung ohne Einfluss.

Demgegenüber hemmt Testosteron in den verwendeten Mengen nicht nur die Follikelreifung, sondern auch die Luteinisierung, da wir im Ovarium der testosteronbehandelten Tiere — wenn auch selten — reife bzw. in Reife atretisierte Follikel finden, auf Luteinisierung deutende gewebliche Anzeichen oder Corpus luteum aber in keinem Fall. Diese Feststellung steht mit der Beobachtung von KESE und PÁLI [13] sowie BARRACLOUGH und LEATHEM [3] in Einklang, wonach Testosteron auch bei Mäusen gelbkörperhemmende Wirkung ausübt.

#### Zusammenfassung

Bei der Autotransplantation eines Ovariums der kastrierten Ratte in die Milz gehen mit Ausnahme der Primärfollikel sämtliche differenzierten Strukturen des transplantierten Ovariums zugrunde. Aus den Primärfollikeln entwickeln sich im Falle entsprechender Blutversorgung und eines geeigneten hormonalen Milieus die charakteristischen Strukturen des Ovariums. — Dieser Prozess wird durch Progesteron nicht beeinträchtigt, durch Follikulin, vor allem aber Testosteron jedoch stark gehemmt. Follikulin wirkt durch Hemmung der Sekretion des follikelstimulierenden Hormons, Testosteron durch Hemmung der follikelstimulierenden und luteinisierenden Faktoren der Hypophyse.

#### LITERATUR

1. ACHILLES, W. E., STURGIS, S. H. : (1951) The effect of the intrasplenic ovarian graft on pituitary gonadotropins. *Endocrinology*, 49, 720—731. — 2. BARAHONA, M., BRUZZONE, S., LIPSCHUTZ, A. : (1950) On the control of follicular development in intrasplenic ovarian grafts by minute quantities of estrogen. *Endocrinology*, 46, 407—413. — 3. BARRACLOUGH, C. A., LEATHEM, J. H. : (1954) Infertility induced in mice by a single injection of testosterone propi-

onate. Proc. Soc. Exp. Biol. 85, 673—674. — 4. BISKIND, G. R. : (1940) Inactivation of methyltestosterone in castrated male rats. Proc. Soc. Exp. Biol. 43, 259—261. — 5. BISKIND, M. S., BISKIND, G. R. : (1942) Effect of vitamin B-complex deficiency on inactivation of estrone in the liver. Endocrinology, 31, 109—114. — 6. BISKIND, G. R., BISKIND, M. S. : (1944) Development of tumors in the rat ovary after transplantation into the spleen. Proc. Soc. Exp. Biol. 55, 176—179. — 7. BISKIND, G. R., BISKIND, M. S. : (1948) Atrophy of ovaries transplanted to the spleen in unilaterally castrated rats; proliferative changes following subsequent removal of intact ovary. Science, 108, 137—138. — 8. BISKIND, G. R., MARK, J. : (1939) The inactivation of testosterone propionate and estrone in rats. Bull. John Hopkins Hosp. 65, 212—217. — 9. FLERKÓ, B. : (1954) Zur hypothalamischen Steuerung der gonadotropen Funktion der Hypophyse. Acta Morph. Hung. 4, 475—492. — 10. GREEP, R. O., JONES, I. C. : (1950) Steroid control of pituitary function. Rec. Prog. Horm. Res. 5, 197—262. — 11. IGLESIAS, R., LIPSCHUTZ, A., MARDONES, E. : (1950) Antiluteomatous action of progesterone in the guinea-pig. J. Endocrinology, 6, 363—368. — 12. IGLESIAS, R., LIPSCHUTZ, A., ROJAS, G. : (1950) Experiments with the local action of estrogen on the intrasplenic ovarian graft. Endocrinology, 46, 413—419. — 13. KESE, G., PÁLI, K. : (1942) Experimentelle Untersuchungen mit männlichem Sexualhormon (Testiviron) an geschlechtsreifen, kastrierten und infantilen weiblichen Mäusen. Arch. Gynäk. 172, 560—570. — 14. LIPSCHUTZ, A. : (1946) Study of the gonadotropic activity of the hypophysis in situ. Nature, 157, 551. — 15. LIPSCHUTZ, A., IGLESIAS, R., BRUZZONE, S., HUMEREZ, J., PENERANDA, J. M. : (1948) Progesterone and desoxycorticosterone in the steroid control of the gonadotropic function of the hypophysis. (Exemplified by the behaviour of the intrasplenic ovarian graft in the guinea-pig.) Endocrinology, 43, 201—209. — 16. MIN HSIN LI, GARDNER, R. A. : (1949) Further studies on the pathogenesis of ovarian tumours in mice. Cancer Res. 9, 35—41. — 17. SCHILLER, J., PINCUS, G. : (1944) The metabolism of estrone in normal and partially hepatectomized rats. Endocrinology, 34, 203—209. — 18. SEGALOFF, A. : (1943) The intrasplenic injection of estrone and their esters. Endocrinology, 33, 209—216. — 19. SEGALOFF, A., SEGALOFF, A. : (1944) The role of vitamins of the B-complex in estrogen metabolism. Endocrinology, 34, 346—350.

## ВЫЗВАННАЯ У КРЫС ПОДАЧЕЙ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ТКАНЕВАЯ РЕАКЦИЯ ИНТРАЛИЕНАЛЬНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

Б. ФЛЕРКО и ДЬ. ИЛЛЕИ

При автотрансплантации одного из яичников кастрированной крысы в селезенку все дифференцированные структуры пересаженного яичника, за исключением первичных фолликулов, погибают. Из последних, в случае соответствующего кровоснабжения и соответствующей гормональной среды, образуются характерные структуры яичника. Прогестерон не препятствует этому процессу, но фолликулин, а главным образом тестостерон, в большой степени задерживают его. А именно, фолликулин путем задержки секреции гормона гипофиза, вызывающего созревание фолликулов, а тестостерон путем задержки секреции факторов, вызывающих созревание фолликулов и лютеинизацию.

## TISSUE REACTIONS OF INTRALIENAL TRANSPLANTS IN THE RAT DUE TO TREATMENT WITH GONADAL HORMONES

B. FLERKÓ and GY. ILLEI

On autotransplantation into the spleen of one of the ovaries of a castrated rat, the transplanted ovary loses all its differentiated structures except the primary follicles. Given an adequate blood supply and a favourable hormonal environment, the follicles subsequently give rise to the typical ovarian structure. While progesterone exerts no adverse effect on this process, follicle hormone and, chiefly, testosterone impede it considerably; the former by inhibiting the action of the follicle-stimulating hormone of the pituitary, the latter by inhibiting the secretion of the follicle-stimulating and luteinising factors.

Dr Béla FLERKÓ } Pécs, Dischka Gy. u. 5. Ungarn.  
Dr György ILLEI }